

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 1 • M A R E C 2 0 0 6 • L E T N I K 5 7

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič

Mojca Kerec

Tatjana Kogovšek Vidmar

Mateja Malešič

Zofija Vitkovič

Anamarija Zega

Magda Zimic

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

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

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno, 4 redne in 2 posebni številki.

Letna naročnina je 15.000 SIT, za člane SFD je vključena v članarino.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Samo Kreft

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3000 izvodov

Letnik 2006 sofinancira Javna agencija RS za

raziskovalno dejavnost.

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of

Slovenia) is published quarterly by the Slovenian

Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland

15.000 SIT other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,

PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC

PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letošnja pomlad prihaja nekoliko pozno, kljub temu pa nas vsako leto znova preseneti s svežino in poletnim, življenjskim zanosom. Tudi prva številka 57. letnika Farmaceutskega vestnika se ponaša z novo naslovnico, ki nakazuje osnovno poslanstvo farmacije: odkrivanje in razvoj novih zdravilnih učinkovin v dobrobit človeka. Ta številka vsebuje dva originalna znanstvena članka o bolnišnični pljučnici in starodavnih zapisih o zdravilstvu v srednji in vzhodni Evropi nekoč. Med preglednimi članki si lahko preberemo o kanabinoidih, pa vedno aktualnih antioksidantih, podan pa je tudi zbir materničnih vložkov in perspektive razvoja tega področja. Rubriko »Novice iz sveta farmacije« začenjamo s šokantnim rezultatom 1. faze klinične študije, ki jo je v Londonu izvedla družba Parexel za proizvajalca TeGenero. Nepričakovani, zastrašujoči učinki preiskušane zdavilne učinkovine za zdravljenje avtoimunskih in vnetnih obolenj ter nekaterih vrst levkemije, kjer je v življenjski nevarnosti vseh 6 prostovoljcev, kažejo na še vedno neznan in mističen svet delovanja človekovega organizma. Vsi predhodni eksperimenti na živalih namreč niso izkazovali tako silovitega odgovora organizma na prisotnost ksenobiotika. Vse bolj je jasno, da je kljub poznavanju nekaterih molekularnih mehanizmov, razvoj in delovanje človeka kot psihosomatskega bitja še vedno v zgodnji razvojni fazi, dejanja in izdelki človeka pa še zdaleč ne odražajo stopnje obvladovanja zmožka genotipa in fenotipa, kar naj bi se odrazilo v harmoniji človekovega zdravja in počutja. Ali bomo kdaj dosegli to stopnjo in kakšna bo vloga farmacevta tedaj? Odgovor je le v iskanju in znanju, zato velja prisluhniti sodobnemu reku, v skladu s tržno naravnostjo: obresti od naloženega znanja prinašajo največji dobiček!

*Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.
Odgovorni urednik*

Vsebina

Originalni znanstveni članki - Scientific articles

Nataša Nagelj Kovačič, Jože Drinovec, Aleš Mrhar

Družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice
Burden of hospital-acquired pneumonia

3

Aleš Obreza

Grško-rimski viri o zdravilstvu pri ljudeh srednje in vzhodne Evrope
Greco-roman sources on the healing art of middle and eastern european peoples

9

Pregledni članki – Review articles

Edina Vranić, Taib Delić

Intrauterine devices – past, present and future perspectives
Maternični vložki – preteklost, sedanjost in obeti v prihodnosti

14

Andrej Perdih, Slavko Pečar

Katalitični antioksidanti kot nove zdravilne učinkovine
Catalytic antioxidants as new drugs

24

Mateja Štampelj, Ilonka Ferjan

Kanabinoidi – njihovo delovanje in učinki
Cannabinoids – their action and effects

30

Zanimivosti iz stroke

Povzetek doktorske disertacije

34

Novice iz sveta farmacije

35

Iz društvenega življenja

37

Dan slovenskih lekarn

FIP 2005

Program strokovnih prireditev SFD

Osebne vesti

48

2 farm vestn 2006; 57

Družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice

Burden of Hospital-Acquired Pneumonia

Nataša Nagelj Kovačič, Jože Drinovec, Aleš Mrhar

Povzetek: V bolnišnici pridobljena pljučnica (BP) je vsaka pljučnica, ki se razvije več kot 48 ur po sprejemu v bolnišnico. BP je huda bolezen z veliko smrtnostjo in visokimi stroški zdravljenja.

Metode. Zbrani so bili dostopni epidemiološki podatki o BP v Sloveniji in svetu, podatki o porabi zdravil za zdravljenje BP. Ocenjeni so bili stroški enoletnega optimalnega zdravljenja bolnikov z BP v Sloveniji.

Rezultati. V Sloveniji je 46 bolnišničnih infekcij/1000 hospitalizacij, 10,2 BP/1000 hospitalizacij in 144,6 BP na enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ)/1000 hospitalizacij. Na osnovi epidemioloških podatkov ZDA in Nemčije je bila izračunana verjetna povprečna letna pogostost BP v Sloveniji, in sicer 2245 bolnikov. Izračunani stroški za protimikrobna zdravila za vse bolnike letno znašajo 162.177.730,00 SIT. Celokupni stroški optimalne obravnave vseh 2245 bolnikov letno pa bi znašali 3.648.845.140,40 SIT, 75,42 % za hospitalizacijo, 19,39 % za bolniški stalež, 4,44 % za protimikrobna zdravila, 0,41 % za zdravniške preglede in 0,34 % za potne stroške. To bi pomenilo 0,064 % bruto domačega proizvoda in 0,661 % sredstev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Zaključek. BP je huda, redka bolezen z veliko smrtnostjo in pomeni veliko družbeno breme.

Ključne besede: bolnišnična pljučnica, epidemiologija, farmakoepidemiologija, farmakoekonomika

Abstract: Hospital-acquired pneumonia (HAP) is defined as pneumonia that occurs 48 h after admission or later. It is a serious infection with considerable mortality and significant costs.

Methods. Available epidemiological data of HAP in Slovenia and worldwide and the data on antimicrobial drugs for the treatment of HAP were collected. Costs of one year optimal treatment of all patients with HAP in Slovenia were estimated.

Results. There are 46 hospital infections per 1000 hospitalizations in Slovenia, 10,2 HAP per 1000 hospitalizations and 144,6 HAP per 1000 hospitalizations in intensive care units (ICUs). The probable annual rate of HAP in Slovenia is 2245 patients, estimated on the basis of epidemiological data for Germany and USA. Costs for antimicrobial agents for all HAP patients amount to 162,177,730.00 SIT. Total costs of optimal treatment of the 2245 HAP patients in Slovenia would amount to 3,648,845,140.40 SIT, 75,42 % for hospitalization, 19,39 % for work days lost, 4,44 % for antimicrobial drugs, 0,41 % for physician and 0,34 % for travel expenses. That would account 0,064 % of the gross national product and 0,661 % of total health care expenditures, assured from ZZZS.

Conclusions. HAP is a rare, severe disease, which has high mortality and represents a great burden for the community.

Key words: hospital-acquired pneumonia, epidemiology, pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics

1 Uvod

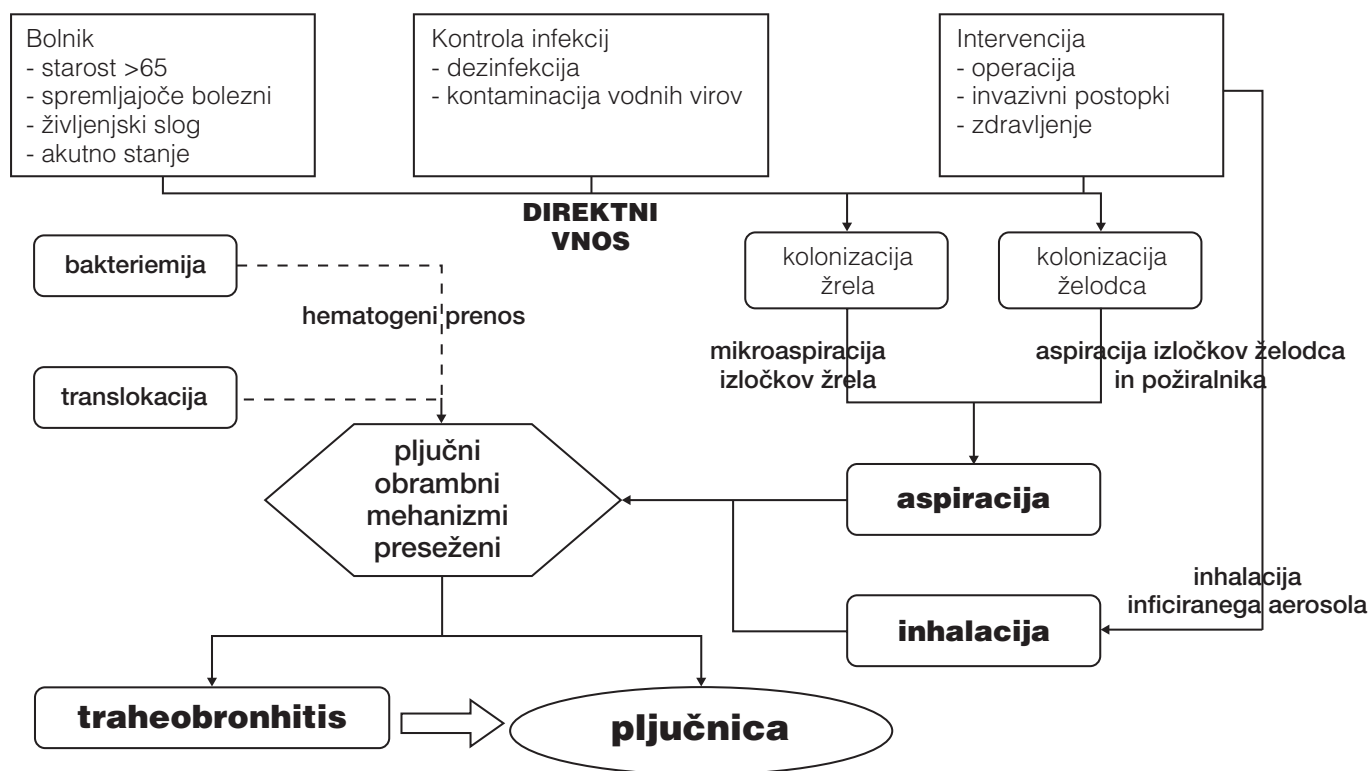
Naraščajoči stroški zdravljenja zaradi staranja prebivalstva, uvajanje novih, dražjih zdravil, večja dostopnost do zdravljenja in večja zahtevnost ljudi so pospešili razvoj farmakoekonomike. To je veda, ki na osnovi epidemioloških, kliničnih in ekonomskih metod omogoča najbolj racionalno uporabo zdravil. Hkrati je tudi orodje za učinkovito razporejanje sredstev v zdravstvenem varstvu, kar je dandanes nujno potrebno (1).

Bolnišnične infekcije so zapleti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi različnih bolezni. Infekcije podaljšajo bolnišnično zdravljenje in do dvakrat zvišajo smrtnost. Poleg tega tudi močno povišajo stroške zdravljenja primarnih bolezni (2). V bolnišnici pridobljena pljučnica (BP) je vsaka pljučnica, ki se razvije vsaj 48 ur po sprejemu v

bolnišnico (3-6). BP je druga najpogostejša bolnišnična okužba. Predstavlja 10-15 % vseh bolnišnično pridobljenih infekcij. Pogostost BP se giblje med 5-10/1000 hospitalizacij in se razlikuje med posameznimi oddelki bolnišnic. Najbolj pogosta (12-29 %) je BP na enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ), kjer so oskrbovani bolniki z najhujšimi spremljajočimi boleznimi, ki potrebujejo tudi umetno respiratorno podporo. BP ima večjo prevalenco v univerzitetnih bolnišnicah (7, 8). Smrtnost BP je med bolnišničnimi infekcijami najvišja. Celokupna smrtnost bolnikov z BP znaša 70 %, vendar vsi smrtni primeri niso direktna posledica infekcije. Za BP navadno zbolijo že tako življenjsko ogroženi bolniki. Zato so uvedli pojem pripisljive smrtnosti, ki pove, kolikšen je delež smrti zaradi BP, do katere ne bi prišlo v odsotnosti infekcije. Ocenjujejo, da je 33-50 % smrtnih primerov, obolelih za BP, direktna posledica infekcije (5).

Nataša Nagelj Kovačič, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, Ljubljana
prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., Krka d. d., Dunajska 65, Ljubljana
prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Originalni znanstveni članki - Scientific articles



Slika 1: Patogeneza in dejavniki tveganja za razvoj BP

Figure 1: Pathogenesis and risk factors for hospital-acquired pneumonia (HAP)

Povzročitelji zgodnje (prej kot v petih dneh po sprejemu) in pozne (po petih dneh po sprejemu) BP se razlikujejo. Povzročitelji so v glavnem bakterije, ki so znane kot povzročitelji okužb na dihalih, tudi atipični patogeni. Zgodnjo BP povzročajo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, anaerobi in za antibiotike občutljivi *S. aureus*. Pozno BP povzročajo *Enterobacteriaceae*, *Legionella spp.*, mikobakterije, virusi, glive in celo *P. carinii*. Najhujše oblike BP povzročajo za metilicilin rezistentni *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa* in *Acinetobacter spp.*, saj so najbolj virulentni, rezistentni na zdravila in močno povečujejo smrtnost (5, 8-10).

Do razvoja BP pride, kadar je izpolnjen vsaj eden sledečih pogojev: kadar so sistemski obrambni mehanizmi okvarjeni, kadar pride do vnosa mikroorganizmov v spodnji del dihal, kjer presežejo zmogljivost pljučnih obrambnih mehanizmov ali kadar so mikroorganizmi tako virulentni, da sami po sebi povzročijo infekcijo (slika 1). Do endogenega vnosa mikroorganizmov v pljuča pride najpogosteje z mikroaspiracijo izločkov žrela ali aspiracijo večjih količin izločkov želodca. Včasih pridejo mikroorganizmi v pljuča z vdihavanjem inficiranega aerosola ali jih tja prenese kri iz oddaljenih mest infekcije. Do vnosa eksogenih mikroorganizmov pride, kadar so kršena pravila bolnišnične higiene (4, 5, 6, 9, 11).

Dejavnike tveganja za razvoj BP razdelimo v tri kategorije, in sicer na dejavnike, ki so povezani z bolnikom samim, tiste, ki so povezani s kontrolo bolnišničnih infekcij in bolnišnično higieno ter tiste, ki so povezani z diagnostičnimi in terapevtskimi posegi pri bolniku (5).

Med boleznimi, ki oslabijo obrambne mehanizme so zlasti kronična obstruktivna pljučna bolezen, respiracijska odpoved, boleznin osrednjega živčevja, sladkorna bolezen, koma, idr. Hospitalizirani bolniki so izpostavljeni velikemu številu bakterij iz različnih virov. Nezadostna higiena olajša prenos bolnišničnih patogenov z rokami medicinskega osebja med bolniki. Osnova preprečevanja infekcij je pravilna dezinfekcija rok, menjavanje rokavic pred delom z drugimi bolniki, previdnost pri uporabi opreme za nudenje respiracijske podpore. Nekatera zdravila povečajo možnost za razvoj BP, in sicer zaradi imunosupresivnega učinka (kortikosteroidi, citostatiki) ali povečane možnosti za bakterijsko kolonizacijo v pljučih (sedativi, antacidi, protimikrobna zdravila). Razvoj BP pospešujejo tudi lega bolnika, endotrahealni tubus ali umetno predihavanje in različni načini enteralne prehrane (5).

Preventiva BP temelji na treh principih. Prvi je omejiti dejavnike tveganja, drugi preprečiti aspiracijo izločkov in posledično kolonizacijo bakterij v pljučih, tretji pa je okrepiti obrambne mehanizme bolnika (4, 5).

Diagnoza BP je klinična, radiološka in mikrobiološka. Zanj so značilni: zvišana ali znižana telesna temperatura, levkopenija ali levkocitoza, gnojni sputum ali traheobronhialni sekret, nekateri znaki pri telesnem pregledu (predvsem kašelj, dispneja, pleuralna bolečina, tahikardija, tahipneja, značilni avskultacijski izvid ...) ter novo ali napredovalo zasenčenje na rentgenski sliki pljuč (3, 5, 6, 10, 12).

Diagnozo BP otežuje dejstvo, da vsi bolniki z BP nimajo kliničnih znakov za infekcije spodnjega dela dihal, pa tudi mnogi neinfekcijski

Družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice

procesi povzročajo podobne klinične znake in rentgensko sliko. Taki neinfekcijski procesi so kongestivna srčna odpoved, atelektaza, pljučni tromboembolizem, reakcije na zdravila, pljučna krvavitev in sindrom dihalne stiske (3, 6, 12).

Številni strokovnjaki in strokovna združenja so skušali izdelati smernice za zdravljenje BP. Povsem enotnih smernic ni mogoče izdelati, saj je izkustveno zdravljenje BP v različnih okoljih različno zaradi različne odpornosti bakterij in lokalnih epidemioloških podatkov. Kljub temu navodila prispevajo k racionalni in pravilni uporabi protimikrobnih zdravil. Smernice v glavnem izhajajo iz lastnih izkušenj bolnišnice. Nujno je, da ima vsaka bolnišnica oziroma vsak oddelek bolnišnice svoja lastna navodila za zdravljenje infekcijskih bolezni. Smernice zdravljenja morajo biti skladne z epidemiološkimi podatki tiste bolnišnice o BP in rezistence povzročiteljev na posamezna protimikrobna zdravila (13).

Nacionalne smernice za zdravljenje BP ima tako le malo držav (Avstralija, Švedska, Francija, Kanada in ZDA). Leta 2005 je Ameriško združenje za torakalno medicino pripravilo nove smernice za empirično zdravljenje BP, kjer so opisani osnovni pristopi k zdravljenju bolnikov z BP. Nove smernice vsebujejo tudi priporočila za trajanje terapije, priporočene režime odmerjanja za posamezna zdravila in vključujejo možnosti zdravljenja BP z novejšimi zdravili, kar smernice iz leta 1995 niso vključevale. Uporabniki teh priporočil morajo pri izbiri protimikrobnega zdravila upoštevati lokalne povzročitelje in njihovo rezistenco na posamezna protimikrobna zdravila (10, 14, 15).

Smernice Ameriškega združenja za torakalno medicino iz leta 1995 so opredelile zdravljenje BP po treh kriterijih: stopnjevanje BP, prisotnost dejavnikov tveganja in čas pojava BP po sprejemu v bolnišnico (5). Nove smernice iz leta 2005 algoritem empiričnega zdravljenja poenostavljajo. Protimikrobno zdravilo priporočajo glede na čas pojava BP (če je pozna) in prisotnost/odsotnost dejavnikov, ki povzročajo rezistenco na več zdravil. Ti dejavniki so predvsem nedavna hospitalizacija, protimikrobna ali imunosupresivna terapija, rezistenca na protimikrobna zdravila v domačem ali bolnišničnem okolju bolnika in dejavniki tveganja za pojav pljučnice v negovalnih ustanovah (15).

Nas je zanimala pogostost BP v Sloveniji, zdravila za zdravljenje BP, letna bolnišnična poraba teh zdravil za zdravljenje BP v definiranih dnevniških odmerkih (DDD) in stroški zdravil za zdravljenje vseh primerov BP v enem letu. Hkrati smo želeli oceniti stroške optimalne obravnave vseh bolnikov z BP v enem letu, prikazati strukturo stroškov ter primerjati stroške zdravljenja različnih stopenj BP.

2 Metode

Poiskali smo epidemiološke podatke o bolnišničnih infekcijah v Sloveniji, med njimi tudi za BP. Uporabili smo podatke slovenske epidemiološke študije iz leta 2001 (16) ter podatke za Nemčijo (12, 17, 18) in ZDA (4, 8, 19).

Literarni podatki o pogostosti BP v Sloveniji niso zajemali vseh bolnišničnih oddelkov in niso zadostili našim potrebam. Zato smo pogostost BP v Sloveniji ocenili glede na epidemiološke podatke Nemčije in ZDA ob predpostavki, da je slovenska pogostost BP med nemško in ameriško. Tako smo podatke za Nemčijo in ZDA preračunali na število hospitalizacij (tj. 323.100 v letu 2003) in prebivalstvo za Slovenijo. Oceno pogostosti BP za Slovenijo smo nato

naredili še ob predpostavki, da se BP pojavlja pri 0,75 % hospitaliziranih bolnikih. Iz tega deleža, upoštevaje število hospitalizacij in velikost prebivalstva Slovenije, smo izračunali verjetno število bolnikov z BP v Sloveniji v enem letu (20).

Letno bolnišnično porabo vseh protimikrobnih zdravil v Sloveniji smo izračunali s pomočjo bolnišnične porabe protimikrobnih zdravil Splošne bolnišnice Maribor, kjer je bilo leta 2003 17,01 % vseh slovenskih hospitalizacij. V sodelovanju s prof. dr. Emo Mušič, dr. med. (Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo) smo opredelili 90 % zdravil za zdravljenje BP in za vsako izbrano učinkovino empirično ocenili delež bolnišnične porabe, ki je namenjen izključno zdravljenju BP. Tako smo izračunali predvideno porabo protimikrobnih zdravil za zdravljenje BP v DDD in stroške za ta zdravila (20).

Farmakoekonomsko analizo smo izvedli s pomočjo odločitvenega drevesa, ki smo ga pripravili v sodelovanju s prof. dr. Emo Mušič, dr. med. Najprej smo bolnike glede na prisotne dejavnike tveganja razdelili na skupine z blago, srednje hudo in hudo BP. Bolniki z blago in srednje hudo BP so bili zdravljeni na bolnišničnih oddelkih, bolniki s hudo BP pa tudi na EIZ. Za vsako stopnjo BP smo opredelili tudi čas bolnišnične oskrbe. Glede na izkušnje pulmologov Bolnišnice Golnik smo opredelili tudi čas ambulantnega staleža, število pregledov pri splošnem zdravniku in zdravniku specialistu po odpustu, v odločitveno drevo pa smo vključili še možnost ponovne hospitalizacije z dodatno diagnostiko in podaljšane hospitalizacije v negovalnih oddelkih bolnišnic ali v domovih starejših občanov (DSO). Za vsako stopnjo BP smo določili verjetno pogostost omenjenih hospitalizacij in njihovo trajanje. Cene zdravil in zdravstvenih storitev smo pridobili v Registru zdravil RS, na ZZZS in v različnih literarnih virih (21). Ceno transporta smo izračunali kot 30% cene enega litra 95-oktanskega bencina za prevoženi kilometer. Pri izračunu smo upoštevali razdaljo 20 km do splošnega zdravnika in 70 km do bolnišnice in specialista. Strošek enega dne odsotnosti od dela za enega bolnika smo izračunali iz povprečne letne plače v letu 2004 (22). Pri izračunu posrednih stroškov smo predvidevali, da je do nadomestila upravičenih 70 % bolnikov. Na osnovi teh podatkov smo izračunali predvidene celotne stroške optimalnega zdravljenja vseh bolnikov z BP, ki smo jih izrazili tudi kot delež bruto domačega proizvoda (BDP) in delež sredstev za zdravstvo. Stroške optimalne obravnave vseh bolnikov z BP smo razdelili na neposredne, ki so lahko medicinski (stroški hospitalizacije, zdravil, zdravniških pregledov) ali nemedicinski (potni stroški) in posredne (bolniški stalež). Prikazali smo strukturo stroškov in primerjali razporeditev stroškov med stopnjami BP (20).

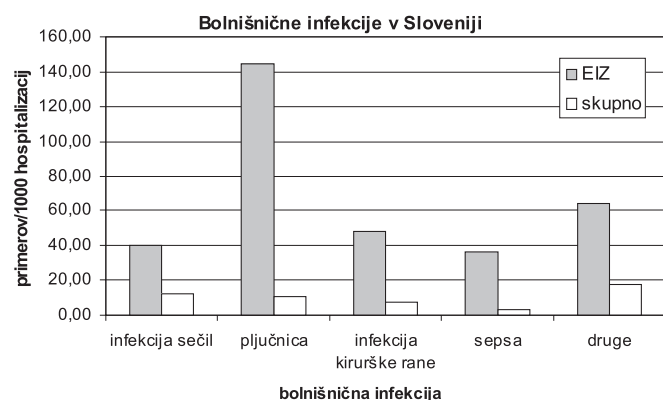
3 Rezultati

Pogostost bolnišničnih infekcij v Sloveniji

Slovenska epidemiološka študija o bolnišničnih infekcijah je bila izvedena leta 2001 (16). Slika 2 prikazuje pogostost posameznih bolnišničnih infekcij na 1000 hospitaliziranih (skupno) in na 1000 bolnikov hospitaliziranih na EIZ. V študijo niso bili vključeni psihiatrični oddelki slovenskih bolnišnic in Inštitut za rehabilitacijo.

Prevalenca vseh bolnišničnih infekcij je bila 4,6 %, tj. 46/1000 hospitalizacij, prevalenca bolnišničnih infekcij na EIZ pa 29,9 %. Najpogostejše so bile urinarne infekcije (1,2 %), pljučnice (1 %), infekcije kirurških ran (0,7 %) in sepsa (0,3 %) (16).

Originalni znanstveni članki - Scientific articles



Slika 2: Deleži posameznih bolnišničnih infekcij v Sloveniji – skupno na vseh oddelkih in v EIZ

Figure 2: Distribution of nosocomial infections in Slovenia – all wards and ICUs

Izračun števila bolnikov z BP v enem letu v Sloveniji

V preglednici 1 so predstavljeni epidemiološki podatki o BP za Nemčijo (12, 17, 18) in ZDA (4, 8, 19).

Preglednica 1: Epidemiološki podatki BP
Table 1: Epidemiological data of HAP

	Nemčija	ZDA	Slovenija
št. primerov BP letno	90.000	300.000	
št. hospitalizacij [milijon]	16	38	0,3231
prebivalstvo [milijon]	82,2	290,8	2

Preglednica 2: Poraba protimikrobnih zdravil za zdravljenje BP v št. DDD in SIT
Table 2: Consumption of antimicrobial drugs for HAP therapy in DDD and SIT

ATC koda	INN ime/skupina učinkovin	št. DDD	delež za BP [%]	poraba za BP v št. DDD	stroški za 1 DDD [SIT]	stroški za zdravila za BP [SIT]
J01CR02	amoksisilin/klavulanat	137.188,0	6,0	8.231,3	522,40	4.299.857,60
J01DD01	cefotaksim	45.663,4	6,0	2.739,8	6.094,50	16.697.614,80
J01DD02	ceftazidim	9.430,3	10,0	943,0	9.577,60	9.031.970,60
J01DD04	ceftriakson	24.185,7	6,0	1.451,1	4.637,70	6.729.991,90
J01DH51	imipenem/cilastatin	9.307,3	15,0	1.396,1	14.702,70	20.526.287,00
J01FA09	klaritromicin	13.391,9	3,0	401,8	479,90	192.803,40
J01FA10	azitromicin	4.471,8	1,0	44,7	783,30	35.025,70
J01GB	aminoglikozidi	39.660,0	10,0	3.966,0	1.999,10	7.928.480,00
J01MA02	ciprofloksacin	67.892,2	20,0	13.578,4	5.344,10	72.564.957,70
J01MA14	moksifloksacin	1.130,6	10,0	113,1	3.398,70	384.271,30
J01XA01	vankomicin	13.601,3	3,0	408,0	12.190,60	4.974.249,40
J02AC01	flukonazol	18.447,6	5,0	922,4	2.812,80	2.594.447,60
	<i>drugi</i>			3.799,5		16.217.773,00
	skupaj	384.370,3		37.995,3	90 %	145.959.957,00
					100 %	162.177.730,00

Pogostost BP v Nemčiji znaša 5,6/1000 hospitalizacij, v ZDA pa 7,9/1000 hospitalizacij. Pogostost BP v literaturi se giblje med 0,5 in 1 % hospitalizacij (5, 7, 8). Za nadaljnje izračune hospitalizacij smo vzeli 0,75 %, kar bi znašalo v Sloveniji 2423 bolnikov. Ker pa smo upoštevali še povprečno letno pogostost BP v Nemčiji in ZDA, smo kot verjetno slovensko pogostost BP znižali na 2245 bolnikov letno.

Stroški zdravil za zdravljenje BP

Preglednica 2 prikazuje izbrane učinkovine, njihovo bolnišnično porabo v številu DDD, deleže bolnišnične porabe posameznih učinkovin za zdravljenje BP, porabo učinkovin za zdravljenje BP v DDD in stroške 1 DDD za vsako učinkovino. Izračunali smo predvidene skupne stroške za protimikrobna zdravila pri zdravljenju BP.

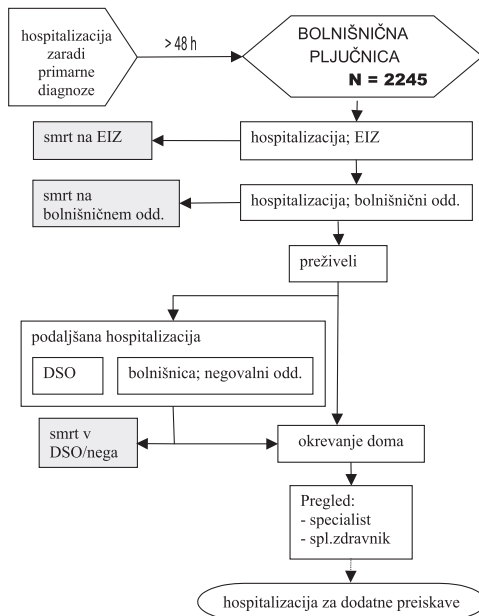
Stroški optimalne obravnave vseh bolnikov z BP v enem letu

Odločitveno drevo s preglednico (slika 3) prikazuje proces obravnave vseh 2245 bolnikov z BP. Preglednica prikazuje število bolnikov z BP in število dni na različnih bolnišničnih oddelkih pri posamezni stopnji BP, ki smo jih uporabili tudi za izračun stroškov. V vsaki stopnji BP smo kvantificirali storitve, ki so bile osnova za izračun stroškov optimalne obravnave teh bolnikov.

Slika 4 prikazuje razporeditev stroškov za optimalno obravnavo bolnikov z BP po kategorijah stroškov. Celokupni stroški optimalne obravnave vseh 2245 bolnikov letno bi znašali 3.648.845.140,40 SIT, od tega 75,42 % za hospitalizacijo, 19,39 % za bolniški stalež, 4,44 % za protimikrobna zdravila, 0,41 % za zdravniške preglede in 0,34 % za potne stroške. Stroški hospitalizacije na EIZ bi znašali 37,7 % celokupnih stroškov za zdravljenje vseh bolnikov.

Slika 5 prikazuje porazdelitev stroškov za optimalno obravnavo bolnikov z BP glede na njene stopnje. Stroški za zdravljenje blage BP bi znašali 4,1 % celokupnih stroškov, za srednje hudo BP 35,1 % celokupnih stroškov, najvišji pa so stroški za zdravljenje hude BP, ki znašajo 60,8 % celokupnih stroškov.

Družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice

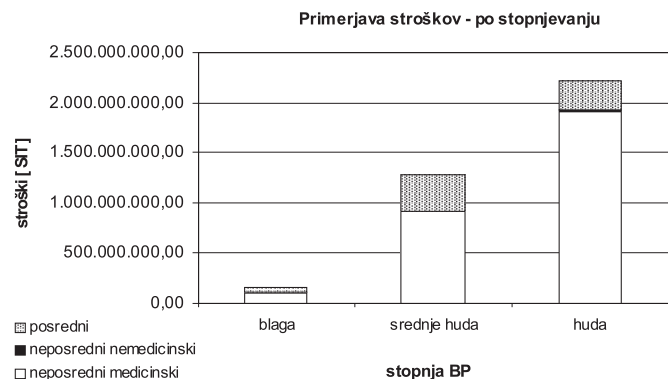


	blaga	srednje huda	huda
primeri z BP	224	1347	674
hospitalizacija – EIZ	/	/	10 dni; N = 674
smrtni primeri EIZ	/	/	189
hospitalizacija – bolnišnični odd.	9 dni; N = 224	13 dni; N = 1347	21 dni; N = 485
smrtni primeri na boln. odd.	2	202	54
podaljšana hospitalizacija (DSO/nega)	/	30 dni; N = 34	30 dni; N = 43
smrtni primeri v DSO/nega	/	/	27
okrevanje doma	14 dni; N = 222	21 dni; N = 1145	42 dni; N = 404
pregled pri specialistu	1x; N = 222	1x; N = 1145	2x; N = 404
pregled pri splošnemu zdravniku	1x; N = 222	1x; N = 1145	2x; N = 404
hospitalizacija zaradi dodatnih preiskav	2 dni; N = 2	3 dni; N = 23	7 dni; N = 20

Slika 3: Odločitveno drevo za izračun stroškov optimalne obravnave bolnikov z BP v Sloveniji
Figure 3: Decision tree needed for calculation of costs for optimal treatment in patients with HAP in Slovenia



Slika 4: Porazdelitev stroškov [SIT] optimalne obravnave 2245 bolnikov z BP
Figure 4: Distribution of costs for optimal treatment in 2245 patients with HAP



Slika 5: Porazdelitev stroškov [SIT] zdravljenja BP – po stopnjah bolezni
Figure 5: Distribution of costs for HAP treatment – according to the severity of disease

4 Razprava

Skupna prevalenca BP v ZDA znaša okoli 7,9/1000 hospitaliziranih, v Nemčiji pa 5,6/1000 hospitaliziranih. V Sloveniji natančno število bolnikov z BP ni poznano. Vzroki za razlike v prevalenci BP v ZDA in Nemčiji so v njenem življenjskem slogu (uživanje alkohola, telesna aktivnost, kajenje, prehrabne navade), razlikah v odkrivanju in zdravljenju BP, zaradi različne stopnje obolevnosti za drugimi boleznimi – soobolevnosti. Smrtnost bolnikov z BP je povsod visoka (20-50 %), zlasti na EIZ, kjer lahko presega celo 70 % (4, 8, 12, 17, 18, 19).

Kljub visoki stopnji higiene in drugih preventivnih ukrepov v bolnišnicah se obolevanju za BP ni mogoče izogniti. Razlog je v hudih boleznih hospitaliziranih, zmanjšani imunski odpornosti in starosti. Tudi uporaba medicinske opreme za terapijo ali diagnostiko na EIZ (mehanična ventilacija, endotrahealna intubacija, enteralna prehrana, traheotomija, bronhoskopija, velike operacije ...) pa tudi uporaba nekaterih zdravil (antibiotiki, kortikosteroidi, imunosupresivi ...) povečajo možnost za razvoj BP.

Ocenjujemo, da izračunana predvidena bolnišnična poraba zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (J01) na osnovi podatkov

Originalni znanstveni članki - Scientific articles

Splošne bolnišnice Maribor ustrezno predstavlja dejansko porabo teh zdravil v Sloveniji. Evropske študije o porabi protimikrobnih zdravil (ESAC) v letih 1999 in 2001 kažejo, da je bolnišnična poraba teh zdravil v Sloveniji 1,8 DDD/1000 preb/dan (23), kar je primerljivo z izračunano vrednostjo 1,83 DDD/1000 preb/dan. Te podatke o porabi zdravil smo primerjali z bolnišnično porabo zdravil na Danskem, saj so skandinavske države znane po premišljenem predpisovanju zdravil in odličnemu spremljanju vsakoletne porabe protimikrobnih zdravil tako v humani kot tudi v veterinarski medicini (24). Slovenija ima nekoliko višjo bolnišnično porabo protimikrobnih zdravil (1,83 DDD/1000 preb/dan) kot Danska (1,49 DDD/1000 preb/dan). Danska še vedno predpisuje več penicilinov, medtem ko v Sloveniji prednjači poraba kombinacije amoksicilina s klavulansko kislino, cefalosporinov in fluorokinolonov. Poraba karbapenemov, makrolidov, aminoglikozidov in glikopeptidov je med državama primerljiva (20).

Zaradi pomanjkanja epidemioloških podatkov o BP v Sloveniji smo predvideno letno število bolnikov z BP v Sloveniji izračunali na osnovi epidemioloških podatkov ZDA in Nemčije. Ocenjeno, 2245 bolnikov z BP letno, smo uporabili za izračun letnih stroškov optimalne obravnave vseh bolnikov z BP (20).

BP močno poveča stroške zdravljenja bolnika v celoti. Ocenjujemo, da se za optimalno obravnavo bolnikov z BP v Sloveniji letno porabi 3.648.845.104,40 SIT, kar predstavlja 0,064 % BDP ali 0,661 % sredstev za zdravstvo. Od tega gre največji delež za zdravljenje hude BP, ki zahteva zdravljenje na EIZ. Največji so stroški hospitalizacije, ki znašajo tri četrtine celokupnih stroškov. Visoki so zlasti stroški hospitalizacije na EIZ, ki znašajo tretjino celokupnih stroškov, saj je potrebno bolnikom zagotoviti respiratorno opremo zaradi dihalne odpovedi, dnevno odstranjevanje sekretov iz dihal z različnimi bronhoskopskimi tehnikami, redne rentgenske preglede pljuč in ustrezen odvzem kužnin za mikrobiološki pregled (20).

V stroške hospitalizacije so vključena tudi zdravila, katerih vrednost smo ocenili na 162.177.730,00 SIT, kar predstavlja 4,44 % vseh stroškov za optimalno zdravljenje BP. Opažamo, da se za zdravljenje BP najpogosteje uporabljata ciprofloksacin in amoksicilin z inhibitorjem β -laktamaze. Zdravniki med izbranimi protimikrobnimi zdravili najredkeje posežejo po azitromicinu. Največ sredstev za zdravila je namenjeno ciprofloksacinu zaradi pogoste uporabe in imipenem/cilastatinu zaradi zelo visoke cene 1 DDD, kljub relativno majhni porabi (20). Pogosta uporaba ciprofloksacina in amoksicilina z inhibitorjem β -laktamaze je skladno s priporočili Ameriškega torakalnega združenja iz leta 2005. Imenovani zdravili se namreč uporabljata tako v primeru zgodnje BP in odsotnosti dejavnikov tveganja za povzročitelje BP, odporne na več zdravil, ko so povzročitelji BP *S. pneumoniae*, *MSSA*, *H. influenzae* in enterični po Gramu negativni bacili, kot tudi v primeru pozne BP in ob prisotnosti dejavnikov tveganja, ko so povzročitelji BP *P. aeruginosa* in *Acinetobacter spp.*, ki sta pogosto odporna na več zdravil (15).

Dokaj visoki so tudi stroški izgube osebnega dohodka, ki znašajo kar 19,39 % vseh stroškov za optimalno zdravljenje BP. BP podaljša hospitalizacijo in nesposobnost za delo po odpustu iz bolniške ustanove (20).

Pri vrednotenju stroškov optimalne obravnave bolnikov z BP ne smemo pozabiti humanističnega vrednotenja. BP lahko predstavlja izjemno visoke ti. neotipljive stroške. Zaradi velike smrtnosti, obolenosti, trpljenja bolnika, njegovih družinskih članov, čustvene prizadetosti in izgube bližnjega ti stroški ter obremenitve niso zanemarljivi (20).

Kljub majhni pogostosti bolezni, je BP hudo družbeno breme za najširšo skupnost, za zdravstvene ustanove, družino in posameznika. Bolniki z BP so vir širjenja bolnišničnih infekcij v zdravstveni ustanovi in domačem okolju.

5 Sklep

BP je relativno redka, a huda bolezen. Zaradi velike smrtnosti spada med ti. katastrofne bolezni.

Značilno:

- povečuje smrtnost bolnikov,
- podaljšuje hospitalizacijo in povzroča druge zaplete,
- povečuje stroške zdravljenja.

6 Literatura

1. Džajkowska B, Drinovec J, Mrhar A. Vloga in pomen farmakoeonomike pri optimizaciji učinkovitosti zdravljenja osteoporoz. *Farm Vestn* 2004; 55: 23-34.
2. Appelgren P et al. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 710-719.
3. Jereb M. Bolnišnična pljučnica. Slovensko združenje za intenzivno medicino, Šola intenzivne medicine, 2003; 11-16.
4. Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. 2nd Ed., Vol-1, Mosby, 2004: 381-390.
5. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA et al. Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies; a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-1725.
6. Muzlovič I. Bolnišnična pljučnica. *Združenje pnevmologov Slovenije* 2004; 16-23.
7. Albert R, Spiro S, Jett J. *Comprehensive Respiratory Medicine*. 1st Ed., Mosby, 1999; 5.1-5.12, 27.1-28.3.
8. Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J. *Respiratory Infections – A scientific Basis for Management*. 1st Ed., W. B. Saunders Company, 1994; 139-161.
9. Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. *Medicinski razgledi*; 1-57.
10. Fiel S. Guidelines and Critical Pathways for Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest* 2001; 119; 412S-418S.
11. Kocijančič M, Mrevlje F. *Interna medicina, druga dopolnjena izdaja*. EWO: DZS, 1998; 288-298.
12. Beck KD, Gastmeier P. Clinical or Epidemiological Diagnosis of Nosocomial Pneumonia: Is There Any Difference? *Am J Infect Control* 2003; 31/6: 331-336.
13. Luzar T. Farmakoeonomološka študija bolnišnične pljučnice, pridobljene v enoti intenzivnega zdravljenja. *Magisterska naloga*, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2002; 34-37.
14. Mandell LA, Campbell GD. *Nosocomial Pneumonia Guidelines: An International Perspective*. *Chest* 1998; 113; 188S-193S.
15. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
16. Klavs I et al. Prevalence of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. *Journal of Hospital Infection* 2003; 54: 149-157.
17. (18.2.2005) Peinemann F. Pneumonia Prevalence in Germany. 2004.
18. Hauer T et al. Nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen. *Anaesthesist* 1996; 45: 1184-1191.
19. Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J. *Respiratory Infections*. 2nd Ed., Vol-1, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 197-214, 611-620.
20. Nagelj N. Družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice. *Diplomska naloga*, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2005; 1-65.
21. Bohinc F. *Obračun stroškov na bolnika v Kliničnem centru*. 11. strokovno srečanje ekonomistov in poslovnih delavcev v zdravstvu, Maribor, 2004; 29-40.
22. <http://www.stat.si> (20.2.2005) Statistični urad RS.
23. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. Results of the Retrospective Data Collection 1997-2001. Posters presented at ECCMID, Glasgow, 2003.
24. www.dfvf.dk (1.12.2004) Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency, Danish Institute for Food and Veterinary Research. DANMAP 2003 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2004; 20-23.

Grško-rimski viri o zdravilstvu pri ljudstvih srednje in vzhodne Evrope

Greco-Roman Sources on the Healing Art of Middle and Eastern European People

Aleš Obreza

Posvečeno prof. dr. Alešu Krbavčiču, mag. farm., ob izvolitvi v naziv zaslužnega profesorja.

Povzetek: V tuji in domači strokovni literaturi se pogosto pojavljajo članki o zgodovini farmacije, ki dokaj podrobno popisujejo posamezna geografska področja, narode ali pa pomembne osebnosti. Kljub vsemu pa do danes ni še nihče kritično obdelal grško-rimske pisne vire in v njih poiskal podatke o zdravilstvu pri njihovih manj razvitih sosedih. Pričujoče delo zato omogoča nadaljnje raziskave antičnih virov, povezanih s to tematiko.

V raziskavo je bilo vključenih več kot dvajset dostopnih besedil, v katerih se kaže podcenjujoč odnos Grkov in Rimljanov do »barbarskih ljudstev s severa«. Podatki o zdravilstvu med njimi so zato redki in razpršeni. Svetlo izjemo predstavlja Plinij starejši, ki se je navajanja zdravilnih pripravkov lotil zelo sistematično in uporabljal številne, za nas že izgubljene vire. Pri tem je večkrat zapisal tudi, kje in kdo je prvi uporabljal določen zdravilni pripravek. V naslednjih stoletjih se število relevantnih virov znova močno zmanjša, vse do razpada rimskega imperija in nastanka Bizantinskega cesarstva na vzhodu.

Ključne besede: *zgodovina farmacije, antični viri, Plinij starejši*

Abstract: In professional literature there is a large amount of articles, dealing with the history of pharmacy. Nevertheless, to date there was no critical search in Greco-roman written sources with the aim to find data, concerning the attitude of "civilised" inhabitants of Mediterranean, towards their culturally less developed neighbours. The article presents a possibility of further research in this interesting field. Research comprised the careful reading of more than 20 available documents in which Greeks and Romans regarded other nations as barbaric, culturally and scientifically inferior to them. The sources about healing art among them are therefore rare and dispersed throughout their work. The only exception is presented in the person of Pliny the Elder, who very methodically presented the preparations used by ancient men. The following centuries present another reduction in the number and quality of sources that lasted until the dissolution of Roman state and the formation of Byzantine empire in the east.

Keywords: *history of pharmacy, antique sources, Pliny the Elder*

1 Uvod s kratkim zgodovinskim ozadjem

O zgodovini medicine in farmacije je bilo v zadnjem stoletju napisanih zelo veliko znanstvenih člankov, v katerih so bila podrobno opisana vsa obdobja človeške zgodovine in zgodovinski razvoj znanosti pri posameznih narodih. Kot primer je potrebno izpostaviti članke, ki jih je o zdravilstvu med starimi Slovani napisal prof. Grmek (1,2,3) v začetku 60. let prejšnjega stoletja in knjigo o zgodovini farmacije izpod peresa prof. Minařika (4). Za razliko od prej omenjenih del je namen tega članka predstaviti poglede sodobnikov, v prvi vrsti grških in rimskih zgodovinarjev, na zdravilstvo pri ljudstvih, ki so živele na območju Evrope, ki ni bilo pod direktno oblastjo grških mestnih držav, Aleksandrovega in kasneje Rimskega imperija. Gradivo, ki ga

predstavljajo dela antičnih avtorjev, razni dokumenti in napisi, je izjemno obširno in še nikoli ni bilo zbrano na enem mestu, zato se je bilo potrebno omejiti le na manjše število tekstov, ki so dostopni v knjigarnah, knjižnicah in v obliki prepisov ali prevodov na internetu. Poleg besedil zgodovinarjev (Herodot (5), Ksenofont (6), Tukidid (7), Cezar (8), Livij (9), Apijan (10), Tacit (11, 12, 13), Marcelin (14), Prokopij (15) in Jordanes (16)) so bila uporabljena še dela Homerja (17, 18), Hipokrata (19, 20), Strabona (21), Ptolemeja (22), Plinija (23) in Lukrecija (24). Pri Liviju, Ksenofontu, Lukreciju in Galenu ni nobenega podatka, povezanega s pričujočim delom, zato v nadaljnjem besedilu niso več omenjeni.

Glede na to, da je do stroge ločitve med poklicema lekarnarja (farmacevta) in zdravnika prišlo šele s cesarjem Svetega rimskega

Originalni znanstveni članki - Scientific articles

cesarstva, Friderikom II. Štaufovcem (1220–1250), ki je izdal zakon o zdravstvenih uslugah zdravnika in lekarnarja (1240), bom v prispevku, ki govori o obdobju med 8. stoletjem pr. n. š. in 6. stoletjem n. š., uporabljal izraz zdravilstvo.

Stoletja do nastanka imperija Aleksandra velikega (336–323) v osrednji Evropi zaznamujeta starejša (halštatska) in mlajša (latenska) železna doba. Nosilci te dobe so keltska plemena v zahodni in osrednji Evropi, Germani na severu, Iliri na Balkanskem polotoku, omeniti pa je potrebno še Etruščane v Italiji, Tračane in Venete, ki jih zasledimo v Franciji, ob severnem Jadranu, ob Baltiku in celo v Mali Aziji. Vzhodni del Evrope, predvsem ozemlje današnje Ukrajine, so naseljevala razna konjeniška ljudstva, med katerimi so najbolj znani Kimerijci in Skiti, ki so pogosto vdirali na področje višje razvitih kultur Male Azije in Mezopotamije. Grški in kasneje helenistični pisci omenjajo zlasti ljudstva, ki so živela v njihovi neposredni bližini, medtem ko se z oddaljenostjo verodostojnost podatkov močno zmanjšuje. To je po svoje zanimivo, saj so vsaj trgovci iz oddaljenih grških kolonij (Masillia – današnji Marseille, Olbia na Krimu, kolonije na Jadranu) prihajali v stik s temi ljudstvi (pomen t. i. jantarjeve poti). Herodot v svojem delu opisuje življenje in navade Ilirov, Tračanov in Skitov, na področju bolj proti severu pa naj bi po njegovem živela legendarna ljudstva, kot so Hiperborejci, Amazonke, Pasjeglavci (5).

Šele v času pozne rimske republike in zgodnjega cesarstva postanejo pričevanja o ljudstvih na drugi strani Rena in Donave zanesljiva. To obdobje na prelomu tisočletij pomeni tudi vrhunec gospodarske, politične in vojaške moči rimske države, ko je z Livijem, Svetonijem in Tacitom vrh doseglo tudi rimsko zgodovino, medtem ko sta se Klavdij Ptolemej in Strabon posvetila geografiji. Na osnovi njunih del je nastal tudi zemljevid posameznih plemen, ki so živela ob rimskih mejah in se ujema s stanjem tik pred letom 100 (slika 1).



Slika 1: Zemljevid srednje in vzhodne Evrope pred letom 100. (po Ptolemeju in Strabu).

Figure 1: Map of central and eastern Europe before the year 100 AD. (according to Ptolemy and Strabo).

Rimljani so v svoj imperij vključili ozemlje, kjer so živela keltska (provinca Galija) in ilirska (provinca Dalmacija) plemena in na obeh

rekah prišli v stik z Germani. Ti so naseljevali večino srednje Evrope, medtem ko so se ostala ljudstva (Dačani, Vened(t)i, Esti in Sarmati) nahajala na periferiji. Podobna razporeditev se je ohranila do začetka 5. stoletja, ko je rimska država doživela dokončen zlom. Germanska plemena so se pod pritiskom novih konjeniških ljudstev (Huni, Alani, Avari) razlila po zahodni Evropi in severni Afriki (Vandali), medtem ko se je vzhodnorimska država (Bizantinsko cesarstvo) ohranila še tisoč let. Zemljevid Evrope okrog leta 500 (slika 2) je narejen po podatkih, ki nam jih posredujejo zgodovinarji tega obdobja (Marcelin, Jordanes in Prokopij) (14, 15, 16), in predstavlja stalno naseljena germanska ljudstva na zahodu, na vzhodu pa na Bizantinsko mejo že pritiskajo Slovani (Venedi po Jordanu) (16).



Slika 2: Zemljevid srednje in vzhodne Evrope okrog leta 500. (po Prokopiju in Jordanu).

Figure 2: Map of central and eastern Europe around year 500 AD. (according to Procopius and Jordanes).

2 Obdobje do Aleksandra velikega

Čeprav prva pričevanja starih Grkov segajo v obdobje nastajanja mestnih držav in začetkov kolonizacije v sredozemskem prostoru, so se nekatera izročila ohranila do časov, ko so jih klasični ali helenistični avtorji tudi zapisali. V to začetno obdobje spadata veličastni epski deli, ki ju pripisujemo Homerju (okrog 750 pr. n. š.). Ob natančnem branju Iliade zasledimo le en prizor, ki sodi v naš prispevek, in sicer trenutek, ko Dardanci (ilirsko pleme) pridejo na pomoč oblegani Troji in po porazu z zelmi zdravijo ranjene tovariše (17). Odlomek sam po sebi ne pove dovolj, tudi zaradi velike časovne oddaljenosti nastanka pesnitve od časa, ko naj bi prišlo do spopada, ki ga Iliada opisuje, in znaša približno 400 let.

Povsem drugače je z legendo, ki naj bi imela svoje morebitno zgodovinsko ozadje v približno istem času, torej v času mikenske kulture. Legenda o Argonavtih je povezana tudi z našimi kraji, saj naj bi se Jazon in tovariši po uspešni odpravi vračali preko Črnega morja, nato po Donavi, Savi in Ljubljanici do današnje Vrhnike in nato po kopnem do Jadranskega morja. Za nas je pomembna Medeja, hči

Grško-rimski viri o zdravilstvu pri ljudstvih srednje in vzhodne Evrope

kralja Ajeta iz Kolhide, ki je zaradi ljubezni do Jazona le-temu pomagala ukrasti zlato runo. Apolonij z Rodosa, ki je živel v helenistični dobi v 3. stoletju pr.n.š., je zgodbo pretil v verze in v njej Medejo imenuje *pharmaceutria* (25, 26), kar predstavlja žensko, ki lahko zdravi ali pa škoduje drugim ljudem s pomočjo magije in raznih zelišč. Medeja je poznala številna zelišča in jih je nabirala ob točno določenih urah. Stražarje, ki naj bi preprečili Jazonu in njegovim tovarišem dostop do zlatega runa, naj bi uspavala z rožnatimi cvetovi, ki jih je nabirala zvečer, medtem ko naj bi zmaja zastupila z zelišči, ki jih je nabrala ponoči in jih nato hranila v poljih v Črnem morju. Kljub temu, da je zgodba legendarna, lahko vsaj v prvem primeru z veliko verjetnostjo sklepamo na uporabo pripravka iz vrtnega maka *Papaver somniferum*, ki so ga stara ljudstva pogosto uporabljala kot pomirjevalo, uspavalo in analgetik, zlasti pri ranjenih vojaki. Plinij starejši opisuje tri vrste maka: belega, črnega in divjega (27). Posušeni sok, ki priteče iz zarez (opij), priporoča kot uspavalo, opozarja pa na njegovo razširjeno uporabo pri samomorih. Mak so zagotovo poznali tudi stari Slovani, saj je ime rastline praktično identično pri vseh slovanskih narodih, izhajalo pa naj bi iz staroslovanskega »maku« (28).

Glavnina grških virov se pojavi v klasičnem obdobju, pri čemer prednjačita oče zgodovinopisja Herodot s Kosa (485–424) in najslavnejši grški zdravnik Hipokrat (460–380). Težava pri zgodovinopisju je v tem, da so se tako v antični Grčiji kot kasneje v obdobju rimske države zgodovinarji posvečali v glavnem vojaškemu spopadam, precej manj prostora pa je namenjenega navadam in običajem ljudstev. Herodot, ki je prepotoval večino takrat znanega sveta, morda predstavlja izjemo, vendar pa so njegove trditve pogosto napačne. Med okoliškimi ljudstvi glede zdravilstva najbolj ceni Egipčane, ki naj bi znanje o tem posredovali tudi Grkom. Bistveno redkejšje so informacije o ljudstvih, ki jih zajema naš članek. Omenjeni so le Skiti, ki so bili v stiku z grškimi kolonijami ob črnem morju in so se ob boleznih zatekali k obrednim zdravilcem, primerljivimi z današnjimi šamani med primitivnimi ljudstvi Sibirije. Bolnika so položili na tla in okrog njega polagali lesene palice. Ponavadi so zraven tudi prerokovali, kar kaže na velik pomen magično-religioznih verovanj pri stepskih ljudstvih. V primeru, da je zbolel kralj ali drug velikaš, so izmed prisotnih izbrali nekega človeka, ga obtožili, da je po krivem prisegel in v svojo prisego vključil kraljevo ime. Obtoženi je krivo prisego pogosto zanikal, nakar so poklicali dodatne šamane. Če so tudi ti določili kot krivca istega moža, so ga na mestu obglavili, nakar naj bi kraljeva bolezen pojenjala (29).

S Skiti je povezana tudi znana Herodotova zgodba o uporabi konopljinih semen. Skiti naj bi se splazili pod rogoznice, vrgli nekaj konopljinih semen na razžarjene kamne, vdihovali pare, ki so se pri tem sproščale, in tulili od veselja. Herodot razlaga ta obred z umivanjem, saj je takoj za tem opisal, da za osebno higieno nikoli ne uporabljajo vode. Poleg tega omenja tudi pomen konoplje za izdelovanje oblek, zlasti pri Tračanih (današnja Bolgarija), pri katerih je po njegovem mnenju na prvi pogled nemogoče ugotoviti, ali je oblačilo narejeno iz konoplje ali lanu (4, 30).

Tudi Hipokrat je podobno kot vsi njegovi sodobniki razlikoval Grke od manjvrednih barbarov, ki so jih obdajali, vendar v njegovih delih najdemo tudi nekaj opisov zdravilstva pri okoliških ljudstvih. Tudi on si je za primer izbral Skite in o njih zapisal, da so bistveno močnejše postave in bolj vzdržljivi od prebivalcev Azije in Afrike, kar je

posledica njihovega okolja in podnebja, ki je hladno in vlažno. Posledica nomadskega življenja konjeniških ljudstev so tudi poškodbe in neprestane revmatične bolečine v sklepah nog, ki jim med jahanjem prosto visijo s konj. Hipokrat je v svojem opisu uporabil kar izraz skitska bolezen. Te poškodbe naj bi bile značilne tako za moške kot za ženske, ki so može spremljale na njihovih pohodih in jim zato sčasoma postale podobne tudi po zunanjem videzu. O zdravljenju bolezni naj podobno kot ostali barbari ne bi vedeli skoraj ničesar, zato so se po njegovem mnenju obnašali enako ne glede na zdravstveno stanje. Zlasti njihove prehranjevalne navade se ob bolezni niso spremenile (31, 32).

V primeru bolezni (tudi skitske) so se najraje zatekali k obrednem enkratnem puščanju krvi. Z rezilom so odprli veni za obema ušesoma, počakali, da je odteklo nekaj krvi, bolniki pa so med tem časom zaradi šibkosti zaspali. Ko so se zbudili, so se po Hipokratovem poročanju nekateri počutili bolje, pri drugih pa je bolezen ostala. Hipokrat je to obredno puščanje krvi, ki ga še danes zasledimo marsikje pri primitivnih ljudstvih, povezal z impotenco pri moških. Postopek naj bi negativno vplival na razvoj »semena«, zato možki, ki so bili podvrženi takšni terapiji, po Hipokratovem mnenju niso bili sposobni imeti potomcev in so se vzdrževali spolnih odnosov z ženskami. Verjeli so, da je to posledica žalitve nekega božanstva. Zaradi tega naj bi bilo med Skiti veliko evnuhov, ki so se oblačili v ženska oblačila, opravljali ženska dela in tudi govorili z ženskim glasom. To naj bi bilo značilno zlasti za bogatejše sloje, saj so ti za razliko od manj premožnih prebili večino časa jahajoč na konjih in so zato bolj podvrženi boleznim (32). V tej zanimivi zgodbi se zrcali avtorjevo nerazumevanje dejstva, da so bili evnuhi med Skiti zelo pogosti predvsem med njihovo aristokracijo. Hipokratu verjetno ni bil znan podatek, da so očetje pogosto že v najzgodnejših letih življenja kastrirali svoje sinove z željo, da bi lahko predstavljali spremstvo pri plemenskih poglavarjih in na ta način prišli tudi do pomembnejših položajev. Podobne zgodbe so bile znane pri številnih starih ljudstvih, nenazadnje so bili evnuhi zelo priljubljeni tudi na dvorih poznejših rimskih in nato bizantinskih cesarjev, kjer so lahko postali ne le visoki državni uradniki, pač pa celo vojskovodje in nenazadnje carigraski patriarhi (15).

3 Plinij starejši

Viri nato popolnoma umolknejo vse do vzpona rimske države. Prvi grški zdravniki so se v Rimu pojavili v času vojaških spopadov z Makedonijo okrog leta 200 pr.n.š. Kot prvi je omenjen Archagathus, ki je zaradi svojega slovesa dobil rimsko državljanstvo in zastonj hišo, v kateri je opravljal svoje delo. Ker je izvajal tudi kirurške posege in je številnim ranjenim rimskim vojakom odrezal poškodovane ude, je dobil ime «carnifex», kot so v Rimu imenovali rablje. Njegovi nasledniki so zaradi številnih preprirov, ki so jih imeli med sabo, povzročili nelagodje med prebivalci. Šušljalo se je, da so sklenili zaroto proti Rimljanom, ki naj bi jih s svojimi pripravki zastupljali. V veljavo je stopil celo odlok, po katerem so morali vsi grški zdravniki zapustiti Italijo. Plinij je zato še v 1. stoletju trdil, da je medicina edina veda, v kateri Rimljani Grkom ne zaupajo (33).

Plinij starejši (23–79) je tudi najpomembnejši vir podatkov o zdravilnih pripravkih, ki so jih uporabljali v njegovem času. Njegovo poglavito delo *Historia naturalis* je sestavljeno iz 37 knjig, od tega jih je 12 posvečeno pregledu zdravil rastlinskega in živalskega izvora (23).

Originalni znanstveni članki - Scientific articles

Njegovi prispevki so dokaj zanesljivi, le v nekaterih poglavjih zasledimo za antične pisce značilno pretiravanje, pa še to se pojavi v glavnem zato, ker je v svoje delo vključil odlomke tujih del, ki pa so povečini za nas izgubljena. Zanimivo je, da je zelo pogosto omenil vir, iz katerega je črpal svoje znanje. Tako naj bi Krates iz Pergamona zapisal, da je na obalah Črnega morja živelo ljudstvo Ofiogenov, ki so bili sposobni ozdravit kačji pik in sicer tako, da so s polaganjem rok na poškodovano mesto iz telesa odstranili strup (34). Sledi pregled posameznih pripravkov, ki jih Plinij omenja v povezavi z zdravilstvom pri posameznih ljudstvih.

Galci in Veneti, ki se danes pogosto omenjajo kot predniki Slovanov (35), so uporabljali korenino »cotenea«, ki so jo Grki imenovali *Symphyton petraeon*, ker raste na kamnitih tleh. Sodeč po grškemu imenu in opisu rastline obstaja velika verjetnost, da se opis nanaša na gabez (*Symphytum officinale*). Plinij poroča, da so korenino (koreniko), ki je zunaj rdečerjava, znotraj pa bela, strli in spili z vodo, ali pa so pripravili dekotk z vinom, ki so ga lahko uporabljali notranje ali zunanje. *Symphyton* so uporabljali pri obolenjih ledvic, prebavnega trakta, pri bolečinah v prsnem košu in pljučih, pogosto skupaj z zrnji popra. Pripravki iz rastline naj bi imeli tudi izredno sposobnost celjenja ran in pri zlomih kosti, saj je Plinij zapisal, da je *Symphyton* sposoben zlepiti dva kosa mesa, s katerimi se kuha (36).

Obstajala je tudi rastlina, ki so jo Skiti uporabljali za zdravljenje vseh vrst ran. Vedenje o njeni uporabnosti se je razširilo po vsej Grčiji, kjer je bila znana pod imenom skitika (*Scythica*). Plinij jo opisuje kot zelo sladko rastlino in poudarja, da tisti, ki jo ima v ustih, ne čuti žeje ali lakote. Skitika naj bi bila tudi zelo uporabna pri lajšanju težav, povezanih z respiratornim traktom, zlasti pri astmi (37). V literaturi skitiko vedno enačijo s sladkim koreninom (*Glycyrrhiza sp.*). Podoben učinek naj bi imel Hippax, ki ga Plinij uvršča med rastline in poudarja, da lahko konji zaradi uživanja te zeli držijo brez hrane in vode tudi do 12 dni (37). Povezavo s konji nakazuje tudi ime pripravka (*hippos* –gr. konj). Plinij se je tu verjetno zmotil pri prevajanju iz grščine, saj se je Hippax imenoval sir, pridobljen iz kobiljega mleka, ki je veljal med Skiti za pravo poslastico, o čemer so pisali tudi številni drugi antični avtorji.

Zanimiv je izvor latinskega imena za rumeni svišč (*Gentiana lutea*). Ime naj bi dobil po ilirskem kralju Genciju (*Gentius*), ki se je v 2. stoletju pr.n.š. vojskoval z Rimljani in naj bi rastlino tudi odkril. Plinij piše, da je rastlina razširjena praktično po celotnem imperiju, najboljši primerki pa še vedno prihajajo iz Ilirika. Ima za prst debelo, do treh komolcev dolgo, votlo steblo, ki ga v enakomernih presledkih obdajajo venci listov, ki so veliki kot solatni. Korenina je mehka, upogljiva in nedišeča. Priporoča uporabo korenine, ki naj bi po zaužitju povzročila občutje toplote v organizmu, izrecno pa odsvetuje njeno uporabo v nosečnosti (38).

V Plinijevem delu so prisotni še drugi, za nas relevantni zdravilni pripravki. Zaradi omejenega prostora jih bom le na kratko opisal. Tračani (današnja Bolgarija) so uporabljali *Ischeamon*, ki naj bi omogočal zaustavitev krvavenja, ne le pri manjših poškodbah, ampak tudi v primeru, ko je bil celoten ud odrezan. Plinijevo pretiravanje se kaže tudi v trditvi, da krvavitve zaustavlja že nošenje amuletov z *Ischeamonom*. Opis rastline je zelo skromen, saj navaja le, da gre za plezalko z grobimi listi (39). Pri Galcih in Germanih je bila razširjena uporaba limeja (*Limeum*) s katerim so zastrupljali puščice. Omenjeni

so tudi pripravki živalskega izvora, zlasti kače so bile priljubljene v starem veku (simbol boga zdravilstva Eskulapa). Skiti so uporabljali glave strupenjač kot protistrup pri pikih, verjeli pa so, da pomaga, če kačo s pomočjo palic držijo nad vrelo vodo (40).

4 Ostali rimski viri

Tudi rimski zgodovinarji le redko (če sploh) omenjajo zdravilstvo pri drugih narodih. Največji med njimi Tacit (55–120) je posvetil celo knjigo Germaniji, vendar le na kratko pove, da so plemena, ki so živela ob meji rimskega imperija, prevzela rimske navade, le s stavkom pa omeni pomen, ki so ga pri Germanih imele ženske. Pravi, da so se v primeru poškodb obrnili na svoje matere in žene, ki so se brez strahu lotile njihovih ran. Domneva celo, da so nekatere germanske ženske imele nadnaravne moči in so lahko mrtve obujale v življenje (41).

Zanimiv opis najdemo še pri Apijanu (2.stol.), ki je opisoval rimske vojne, med drugim dolgotrajne spopade s pontskim kraljem Mitridatom. Mitridat je vedno imel v svojem spremstvu nekaj pripadnikov plemena Agari, ki so živeli ob severni obali Črnega morja. Bili so sposobni zdravilci, ki so za zdravljenje ran uporabljali gobo, ki je po njih dobila ime *Agaricum* (42). Od tam se je njena uporaba razširila po vsem sredozemskem prostoru. Gobo lahko še vedno zasledimo v Merckovem indeksu, kjer jo imenujejo tudi nemška goba (*Polyporus officinalis*), uspeva pa na številnih vrstah bora, macesna ali jelke. Vsebuje 14-16 % agarinske kisline (2-hidroksi-1,2,3-nonadekantrikarboksilna kislina), prisotni pa so še agarikorezin, agarikol, ricinoleinska kislina in cetilni alkohol (43).

Glavni vir za Kelte predstavlja Gaj Julij Cezar (100–44), ki pa posveti skoraj vso pozornost vojaškim operacijam na ozemlju današnje Francije in dela Anglije. Kljub vsemu omenja druide, ki so bili svečeniki, poleg tega pa so se ukvarjali tudi z zdravilstvom. Ker so skrivnosti svojega mišljenja in dela prenašali le ustno na svoje učence, o podrobnostih ni dosti znanega. Zdravljenje je bilo povezano z religioznimi obredi, uporabljali so razne rastlinske pripravke (znani so prikazi druidov z belo omelo) in po pisanju Plinija tudi eksotične zadeve, kot so na primer kačja jajca, ki so jih lahko nabirali le ponoči, vendar ni nikjer podatkov o namenu njihove uporabe (44, 45).

Viri potem znova usahnejo in se pojavijo šele v zadnjem obdobju rimskega imperija. Tako pri Amijanu Marcellinu (330–395) zasledimo skrajšan povzetek Cezarjevih komentarjev (46), Jordanes (?–552), ki je bil po rodu Got, pa je kljub izrazito protirimsko usmerjenem pisanju »pozabil« na opis običajev svojega ljudstva in je vključil le mitološko zgodbo o Dicineju (*Dicineus*), ki naj bi Gotom v davni preteklosti prenesel znanje o filozofiji, zakonodaji in zdravilstvu, podrobnejših informacij pa tudi od njega ne dobimo (47).

Z razpadom zahodnega cesarstva in nastankom »barbarskih držav« se je antično znanje v glavnem ohranilo le na vzhodu. Na zahodu je bilo potrebno počakati dobrih 50 let do razmaha samostanskega gibanja, ki ga je začel sv. Benedikt iz Nursije (480–543). V bizantinskem obdobju, ki je dobilo ime po prestolnici Konstantinopolis (*Byzantion*) je prišlo do hitrega porasta virov, ki pa ne sodijo več v obseg tega dela. Verjetno je pravično, da pregled zaključimo s Prokopijem iz Cezareje (?–562), ki je pisal v času cesarja Justinijana (528–565), ko so vsaj v prestolnici še uporabljali latinski jezik. V

Grško-rimski viri o zdravilstvu pri ljudstvih srednje in vzhodne Evrope

svojem delu na kratko omeni običaj germanskega ljudstva Herulov, pri katerih naj bi bil v veljavi običaj, po katerem naj bi vsakdo, ki je dosegel določeno starost ali zbolel, prosil sorodnike, naj ga ubijejo in s tem preprečijo, da bi bil plemenu v napoto (48). Običaj je znan tudi z drugih koncev sveta, zlasti med nomadskimi ljudstvi. O tem so na primer poročali kitajski kronisti. Drugi, za nas še pomembnejši odlomek, je kratka omemba navad pri Slovanih. Ti naj bi se v primeru bolezni zaobljubili bogu, stvaritelju bliska, da mu bodo v primeru ozdravitve darovali žrtev v zahvalo za življenje (49). S tem se približamo verovanjem, podobnim šamanizmu, ki jih je v svojem delu opisal prof. Minařik (4).

5 Sklep

Tako grški kot rimski avtorji so se zelo redko ukvarjali z navadami in običaji okoliških ljudstev. Izjema so bile visoko razvite vzhodne kulture in Egipt. Posledično so viri, ki omenjajo zdravilstvo pri teh ljudstvih zelo redki in razpršeni po celotnem spektru literature. Izjemo morda predstavlja le Plinij starejši, ki je v svojem enciklopedičnem delu predstavil praktično vse v rimskem imperiju uporabljane zdravilne pripravke in posegel še globoko k sosednjim ljudstvom. V pričujočem delu so ti viri prvič zbrani na enem mestu, s čimer je omogočeno in olajšano delo nadaljnjim raziskovalcem zgodovine farmacije in medicine. Še enkrat pa je potrebno poudariti, da so bila pri pripravi tega prispevka uporabljena le vsakomur dostopna dela.

6 Literatura

- Grmek MD, Huard P. La medicine paleoslave. *Concours Med* 1960; 82: 5435-5442.
- Grmek MD. Ancient slavic medicine. *J Hist Med Allied Sci* 1959; 14: 18-40;
- Grmek MD. Arapska svjedočanstva o zdravstvenim prilikama i medicini starih Slavena. *Lij vjes* 1961; 83: 271-279.
- Minařik F. Od staroslovanskega vraštva do sodobnega zdravila. Slovensko farmacevtsko društvo in Lek d.d., Gorenjski tisk 1971: 17-30.
- Herodotus. *Historiai* (Zgodbe, The Histories).
- Xenophon. *Anabasis*.
- Thucydides. *Peritoy Peloponnisiakon polemoy* (Peloponeške vojne, The Peloponnesian war).
- Caesar Cl. *De Bello Gallico* (Galska vojna, Gallic war).
- Livius T. *Ab urbe condita* (History of Rome).
- Appianus Alexandrinus. *Mithridateios* (Mithridatic wars).
- Tacitus PC. *Annales* (Anali, The Annals).
- Tacitus PC. *Germania* (Germanija, Germany and its tribes).
- Tacitus PC. *Historiae* (Historije, The history).
- Marcellinus A. *Res Gestae* (Later roman empire).
- Procopius Cesariensis. *Bellum gothicum*, *Bellum Persicum* (Pod Justinjanovim žezlom, History of the wars).
- Jordanes. *Getica* (History of the Goths).
- Homerus. *Ilias* (Iliada, Iliad).
- Homerus. *Odyseia* (Odiseja, Odyssey).
- Hippocrates. *Peri aeron hydaton topon* (On airs, waters and places).
- Hippocrates. *Peri archaies ietrikes* (On ancient medicine).
- Strabo. *Strabonos geographikon bibloi* (Geography).
- Ptolemaios C. *Tetrabiblos* (Ptolamy's Geography).
- Plinius G. *Historia naturalis* (Natural history).
- Lucretius TC. *De rerum natura* (The way things are).
- Apollonius Rhodius. *Argonautica* (Argonavtika, The Argonautic). III, 523-539.
- Apollonius Rhodius. *Argonautica* (Argonavtika, The Argonautic). III, 802-824.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XX, 76.
- Internetna stran:
- Herodotus. *Historiai*. IV, 67-68.
- Herodotus. *Historiai*. IV, 74-75.
- Hippocrates. *Peri archaies ietrikes*. 5.
- Hippocrates. *Peri aeron hydaton topon*. 19-24.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXIX, 6-8.
- Plinius G. *Historia naturalis*. VII, 2.
- Bor M, Šavli J, Tomažič I. *Veneti: naši davni predniki*. Wien :Editiones Veneti, Maribor : Večer, 1989, 1-527.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXVI, 6; XXVII, 24.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXV, 43-44.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXV, 34.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXV, 45.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXIX, 21.
- Tacitus PC. *Germania*. 7.
- Appianus Alexandrinus. *Mithridateios*. 88.
- The Merck index, 12th Edition, Merck & Co. Whitehouse Station 1996, 34.
- Caesar Cl. *De Bello Gallico*. VI, 13-18.
- Plinius G. *Historia naturalis*. XXIX, 12.
- Marcellinus A. *Res Gestae*. XV, 9.
- Jordanes. *Getica*. 11.
- Procopius Cesariensis. *Bellum gothicum*. II, 14.
- Procopius Cesariensis. *Bellum gothicum*. III, 14.

Opomba avtorja: Zaradi številnih prevodov in izdaj del antičnih avtorjev je bil pri navajanju literature uporabljen način, ki je splošno sprejet v zgodovinspisju. Pri naštevanju virov (5-24) je podano ime dela v originalnem jeziku, poleg tega tudi angleško ime, v primeru, ko delo obstaja v slovenskem prevodu pa je dodano tudi slovensko ime. Kasneje, ko se tekst sklicuje na točno določeno poglavje, so z rimskimi številkami označene posamezne knjige, ki sestavljajo delo, z arabskimi številkami pa posamezna podpoglavja ali odstavki. Na ta način je omogočen dostop do originalnega besedila vsem bralcem, ne glede na to, katero izdajo posameznega dela uporabljajo.

Intrauterine devices - past, present and future perspectives

Maternični vložki - preteklost, sedanost in obeti v prihodnosti

Edina Vranić, Taib Delić

Abstract: Intrauterine devices (IUDs) are one of the most effective, safe, and economical methods of contraception today. In this paper we present the most frequently used IUDs as well as newly developed IUDs appearing on the market, their mechanism of action, the morphological and biochemical endometrial changes caused by the IUD, systemic absorption of substances through the endometrium in the presence of an IUD, indications and contraindications for IUD use, and complications with the use of the IUD.

Key words: *intrauterine devices (IUD), types, mechanism, systemic absorption, complications*

Povzetek: Maternični vložki so danes ena od najbolj učinkovitih, varnih in ekonomičnih metod kontracepcije. V prispevku so predstavljeni najbolj pogosto uporabljani maternični vložki, kakor tudi novejši maternični vložki, ki se pojavljajo na tržišču, njihovo delovanje, morfološke in biokemične spremembe endometrija zaradi prisotnosti materničnega vložka, sistemska absorpcija učinkovin skozi endometrij ob prisotnosti materničnega vložka, indikacije in kontraindikacije materničnih vložkov ter zapleti pri uporabi le-teh.

Ključne besede: *maternični vložki, tipi, mehanizem delovanja materničnih vložkov, sistemska absorpcija, zapleti*

1 Introduction

Contraceptives are devices or methods for preventing pregnancy, either by preventing the fertilization of the female egg by the male sperm or by preventing implantation of the fertilized egg. Unintended pregnancy is expensive for both women and society in terms of medical costs, the costs of caring for more children, and achieving personal/professional goals (1).

A wide variety of contraceptive methods has been developed, including intrauterine devices (IUDs), intrauterine systems (IUS), hormonal contraceptives (oral contraceptives, implants, injections, contraceptive patch and vaginal rings), barrier devices with or without spermicides (male condom, diaphragm, cervical cap, female condom), natural family planning methods, male sterilization (vasectomy), and female sterilization (tubal ligation) (2, 3).

The intrauterine device (IUD) is one of the most effective, safe, and economical methods of contraception today. It is used by more women worldwide than any other reversible method of birth control.

2 Historical background

The modern era of the IUD started in 1909 when Richard Richter in Germany (4) used a ring from silkworm gut as an intrauterine device. This device was the first genuine IUD. Unfortunately, Dr Richter's invention was of no medical interest at those times and had no impact on the practice of birth control, so clinical data were never supplied.

Ernst Gräfenberg described in 1929 (5) a device consisting of a core of silkworm gut encircled by an alloy of copper, nickel, and zinc that was highly effective in preventing pregnancy. The results of his experiments started a strong controversy on the problem of the induction of PID (pelvic inflammatory disease) and European practitioners rejected the idea. Fortunately, in Japan in 1934, Tenrey Ota (6) presented the results of his studies on the use of elastic metallic rings as IUDs. The idea was accepted and the IUDs rapidly started to be used. After 1950, opinion about the IUD changed in Europe following the studies of Oppenheimer (7) in Israel and Ishihama (8) in Japan. These experiments and studies finally led to the first IUDs on the market in the 1960's.

3 Types of IUD

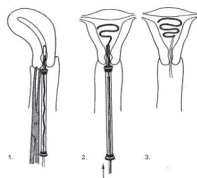
3.1 Plastic devices: first-generation IUDs

IUD technology has come a long way since the first plastic IUDs appeared on the scene. The first of the so-called "first generation" IUDs, represented by the "Margulies spiral", was introduced in 1960. After many experiments, Dr Jack Lippes invented the double-S Loop (the Lippes Loop) in 1962 (9). It was made from polyethylene, with barium sulphate added for visibility under X-rays, and was available in four sizes, from A to D. This IUD was the first to have a nylon thread attached to the lowest part of the device; this made it easier to remove, and it was also possible to verify by simple vaginal examination that the IUD was in the uterine cavity. It

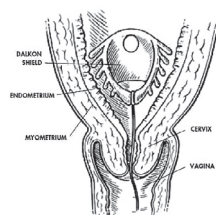
Edina Vranić, M.Sc., M.Pharm., specialist in Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Sarajevo, Čekaluša 90, 71 000 Sarajevo, Bosnia & Herzegovina
Taib Delić, MD, specialist in Gynecology and Obstetrics, Department for Women's Disease, Ultrasound and Perimenopause, MIA Polyclinic of FB&H, A. Isakovića 3, 71 000 Sarajevo, Bosnia & Herzegovina

Intrauterine devices – past, present and future perspectives

became the standard inert device; all the major studies on the IUD were made using this device. Due to its particular shape (trapezoid) (Figure 1a), the Lippes Loop fits the relaxed uterine cavity snugly. The Lippes Loop was to become extremely popular and, of all the first-generation IUDs, had the greatest worldwide impact.



a) The Lippes Loop



b) The Dalkon Shield

Figure 1: Plastic devices

Slika 1: Plastični maternični vložki

In subsequent years, resourceful investigators produced scores of original, and sometimes peculiarly shaped, plastic IUDs. One of these was the Dalkon Shield (Figure 1b), developed by Dr Hugh Davis, and released in 1971. The Dalkon Shield was a plastic device which looked like a round bug with one large eye and five legs on each side. It had a unique tail: not a single filament, but many fibres wound together and enclosed in a sheath. Because the Dalkon Shield's unique shape made it difficult to remove, a multifilament string was used (instead of the usual stiff monofilament polyethylene thread) to provide increased tensile strength during removal. The multifilament tail string, unique to the Dalkon Shield, was most probably responsible for the facilitated ascent of bacteria from the vagina upward into the uterine cavity, causing pelvic infections. Shortly after its release, reports of septic abortion and other infections reached a serious level (10).

3.2 Copper-bearing devices: Second generation IUDs

Towards the end of the 1960's, it was discovered that adding copper to the plastic produced an IUD that was more effective in preventing pregnancy and less frequently caused bleeding problems. The development of the first copper-bearing IUD (Cu-IUD) was announced in 1969 by Dr Jaime Zipper and Dr Howard Tatum. Dr Tatum invented the plastic T-IUD and Dr Zipper investigated the device clinically (11). Being aware that the uterine cavity, when contracted, assumes the shape of a capital "T", Dr Tatum postulated that a small T-shaped IUD would be the most appropriate. Moreover, and on account of the "fundal-seeking effect", the T-shaped device would be less prone to expulsion. After some dose-exploration experiments, the team decided that a copper filament with a free (ionizable) surface of 200 mm² was optimal in terms of contraceptive efficacy. The first copper-bearing IUD, the TCu200 (Figure 2a), was produced in 1969. Using a T-carrier, with the addition of 200 mm² copper wire, reduced the pregnancy rate from 18 per 100 woman-years with the plain T carriers to 1 per 100 woman-years.

Later, an impressive number of "copper-bearing IUDs" were devised, of which only a few have made a clinical career. The Multiload (ML) IUD (Figure 2b), invented in 1974 by the Dutch gynaecologist Dr Willem van Os, was very successful. Its platform is an ingenious hybrid of the T-IUD and the Dalkon Shield, the purpose of the ear-of-corn-shaped skeleton being two-fold: to avert traumatic pressure on the endometrium while enhancing the retention of the device. The Multiload (ML) series of devices were designed to reduce the incidence of expulsion by the addition of plastic fins on the lateral, curved arms. Copper wire is wound onto the central stem of the device. The MLCu-250 was the first version, available in three sizes (standard, mini and short), to allow insertion into different sized uteri, including the nulliparous. The MLCu-375 followed, with more copper to enhance efficacy and length of use. The lower copper-load versions are licensed for 3 years' use and the 375 model for 5 years, although efficacy to 8 years has been demonstrated for the latter device (12).



a) The first copper-bearing IUD - TCu200
b) Multiload device (MLCu-250 and MLCu-375)
c) TCu-220C



d) TCu380A
e) TCu-200-Ag (200mm²); TCu-380-Ag (380mm²).
f) TCu380S (Slimline)

Figure 2: Copper-bearing devices

Slika 2: Maternični vložki z bakrom

Over the years, Dr Tatum himself developed a series of copper-bearing T devices. His TCu220C model (Figure 2c) is of particular interest, because, in carrying copper collars instead of a copper filament, metal loss was prevented. In his last (Figure 2d), more flexible model, Dr Tatum combined tubular with filamentous copper and the TCu-380A currently serves as the gold standard for comparative studies.

The Copper T 380 series comprises three devices (Figure 2 d, e and f): the TCu-380A, the original device, a device with a silver core wire (in two variants: TCu-200-Ag and TCu-380Ag), and the TCu380S (Slimline) (13). The current license for the TCu380A is for up to eight years. The TCu-200-Ag has been in use since 1978. It consists of a plastic T-shaped frame with silver-cored copper wire wound around its central stem, presenting a total surface area of

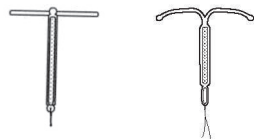
Pregledni članki - Review Articles

200 mm² copper. The addition of the silver core was found to reduce fragmentation, thus prolonging the effective lifespan of the device.

In the early 1990s, a higher load, but otherwise identical, device, the TCu-380-Ag, was developed, bearing a surface area of 380 mm² copper. The TCu-380Ag is made of polyethylene and wound with copper wire with a silver core. The surface area of the copper is 380 mm². The polyethylene body, shaped as a modified T, is impregnated with barium sulphate. Removal threads, pigmented with iron oxide, are attached to the base of the vertical arm of the T. The current license for the TCu-380-Ag is for up to five years. The Slimline (TCu380S) was so called because the copper collars on the side arms were sunk into, and thus flush with, the side arms, making loading into the insertion tube easier. TCu380S (Slimline) was compared to the TCu380A in a four year study (14). The results showed the Slimline to be superior to the TCu380A in pregnancy prevention but to have a higher expulsion rate in the first year of use. This latter finding was thought to be a function of the anomalously low expulsion rate of the TCu380A in this study compared to others, rather than a higher than average expulsion rate with the S version. The lower pregnancy rate with the Slimline may again be anomalous, or may be related to the more lateral placement of the copper collars on the side arms, bringing the copper closer to the tubal ostia. A very large study would be needed to clarify this. The study concluded that both versions provide effective pregnancy prevention. A number of copper-bearing devices are now commercially available in various other forms. The numbers included in the names of the devices refer to the surface area (in mm²) of the copper on the device; a larger surface means a higher activity.

3.3 Steroid-medicated devices: third-generation IUDs

In the late 1960s, Dr Antonio Scommegna (15), having demonstrated the uterine effects of progesterone, postulated that the endometrial atrophy elicited by the natural steroid hormone would be useful in preventing implantation and reducing menstrual bleeding. He developed a hormone releasing device and showed that it is as effective in preventing pregnancy as the copper-bearing IUD. Dr Scommegna devised a T-shaped device (Figure 3a), consisting of a permeable polymer membrane which releases progesterone at a predictable, controlled rate of 65 µg per 24 h over the period of a year (15). Unfortunately, this IUD did not gain wide popularity on account of its short (1-year) effective lifespan.



a) Progesterone T IUD

b) LNG IUS (Levonorgestrel-releasing intrauterine system)

Figure 3: Steroid-medicated devices

Slika 3: Steroidni maternični vložki

The levonorgestrel IUS is a T-shaped polyethylene device with a steroid reservoir around the vertical stem (Figure 3b). The cylindrical reservoir contains a mixture of silicone (polydimethylsiloxane) and 52 mg levonorgestrel, a progestin widely used in implants, oral contraceptives, and vaginal rings. This allows a steady, local release of 20 µg levonorgestrel per day through the rate-limiting surface membrane (16). The reservoir is covered by a silicone membrane, and the frame contains barium sulphate, which makes it radiopaque. A monofilament removal thread is attached to a loop at the end of the vertical stem. The introduction of LNG-IUS has brought a significant change in the side effects in IUD users, with a dramatic reduction in blood loss and the number of days of bleeding per cycle. However, during the first months of use, bleeding can be erratic or even heavy at times, with more than 30% of users experiencing prolonged bleeding of more than 8 days duration (16). The LNG IUS is licensed for 5 years' use. Many studies, reporting more than 12,000 women-years of use, have confirmed the excellent efficacy of the LNG IUS, with Pearl indices of 0–0.3. (17). There is no statistically significant difference between the efficacy of the LNG IUS and CuT380 at 7 years (17). A European multicentre trial showed an incidence of ectopic pregnancy of only 0.02 per 100 women-years, representing an 80-90 % reduction in risk compared with women not using contraception. Approximately 20% of conceptions with the LNG IUS are ectopic (17); the possibility of ectopic pregnancy should therefore not be ignored in a woman with an LNG IUS in situ. Expulsion rates have been found to be similar to those with other framed devices (18).

The intrauterine release of levonorgestrel has a local effect on the endometrium, rendering it suppressed and insensitive to oestradiol and resulting in a progressive reduction in the volume and duration of menstruation. Menstrual irregularity – mostly frequent, irregular spotting – is common in the first few months after LNG IUS insertion. From the fourth month onwards a profound reduction in menstrual blood loss (MBL) is typical. The reduction in MBL results in an increase in haemoglobin concentration over the 5-year lifespan of the LNG IUS (18). The tissue concentration of LNG in the endometrium during LNG IUS use far exceeds that found with high systemic doses of levonorgestrel. This explains the marked endometrial suppression seen in all layers of the endometrium, to the myometrium and throughout the uterine cavity, and also in the oligo-amenorrhoea seen with continuous oestrogen replacement in peri- and postmenopausal women (19). The strong, local progesteronic effect of the levonorgestrel-releasing IUS prevents endometrial hyperplasia during hormone replacement therapy, which is an approved indication for its use in some countries.

4 Newly developed IUDs

Several new intrauterine devices (IUDs) are under development or in the early marketing phase (19, 20). These new devices contain various modifications designed to improve patient continuation and physician satisfaction (Figure 4.). Modifications include those designed to facilitate easier insertion and removal, to decrease the rates of accidental expulsion, and reduce complaints of pain or bleeding (responsible for 30 % to 50 % of discontinuations).

Intrauterine devices – past, present and future perspectives

Devices are being designed to address these issues by modifying IUD size, shape, and flexibility. Some devices are under development, or have recently been introduced. These devices include (Figure 4):



a) CuSafe 300
b) Fincoïd-350®
c) GyneFixâ



d) Intra-cervical fixing device (ICFD)
e) Sof-T
f) Multiload Mark II

Figure 4: Newly developed IUD's.
Slika 4: Novejši maternični vložki

4.1 CuSafe 300

This device was developed specifically to decrease the incidence of unwanted side effects such as bleeding, pain and expulsion. The plastic frame of the device is smaller and more flexible than most other framed devices (Figure 4a). Both ends of the device's transverse arms curve inward to reduce uterine tissue irritation. The side arms are thinner than the central stem, allowing easier insertion by a simple push-in technique, and are bent back on themselves in order to reduce trauma to the endometrium. In addition, its monofilament tail is welded into the shaft, instead of knotted, to reduce ectocervical abrasion. This design facilitates easier and less painful insertion and removal, but the curved, "fundal-seeking" arms also resist expulsion. The device bears 300 mm² copper on its central stem. The CuSafe 300 is a T-shaped copper IUD with flexible, uniquely shaped arms (20). It carries a recommended lifespan of 5 years.

Early studies were encouraging. In a non-comparative study in over 1000 women, 80% of them nulliparous, the 1-year pregnancy and expulsion rates were both 0.6 per 100. Removals for bleeding and pain were also low, at 4.2 and 1.5 per 100, respectively (21). However, a randomised trial, comparing the device to the TCu380A in 600 nulliparous and parous women, apparently produced a higher pregnancy rate which was not significant, and a significantly higher expulsion rate for the Cu-Safe than the TCu380A (22). In the study comparing CuSafe and TCu380A IUDs,

removals for pain and bleeding occurred significantly less frequently among CuSafe IUD users (23). On the other hand, the study found that the CuSafe had higher, although statistically nonsignificant, rates of pregnancy and expulsion.

4.2 Fincoïd-350

The Fincoïd-350 (Figure 4b), is also designed to resist accidental expulsion. The IUD has a plastic skeleton comprised of two parts: curved horizontal arms, and a copper-coated vertical stem. The horizontal arms lock into a groove on the vertical stem. The resulting movable joint easily constricts and expands with uterine contractions, adjusting to variations in uterine size and shape (19). The Fincoïd-350 comes in two sizes: standard and short.

Studies indicate continuation rates of 90 % for the Fincoïd-350 device (19). A study of 792 women found a pregnancy rate of 0.6 %, an expulsion rate of 3.7%, and a rate of removal for pain or bleeding of 2.6 %. Another study of 90 women found a higher failure rate of 2.8 % (24).

4.3 GyneFix®

To minimize failure and side effects of intrauterine devices (IUDs), especially abnormal bleeding, pain, partial and complete expulsion, and other complications due to disharmony, the "frameless" intrauterine system (IUS) was developed (Figure 4c). Total elimination of the frame would create perfect harmony and reduce the surface area of the foreign body. However, to retain the IUS in the uterine cavity, the device should be fixed to the uterine wall. This approach seemed a logical and practical way to obtain a significant improvement in IUD performance.

This "frameless" IUD consists of six 5 mm copper sleeves with an effective copper surface area of 330 mm², fixed on a length of semi-rigid suture thread. The knot at the upper extremity of the device is anchored (implanted) in the myometrium of the uterine fundus. This device was originally called the Cu-Fix 390, then later the FlexiGard 330 (identical to GyneFix in all but insertion instrument). The device has under-gone 10 years of testing and several modifications to its insertion and anchoring mechanisms (24, 25). The upper and lower copper sleeves are crimped onto the suture thread to prevent slippage. The proximal end of the suture contains a knot that is inserted 1 cm into the fundal myometrium to anchor the device into the uterine muscle. Variations of the device for postpartum use include a larger knot and a cone-shaped biodegradable tip that help anchor it securely (26).

This concept avoids dimensional problems. The effectiveness of this IUS in use is similar to that found with TCu380A. The high initial and ongoing effectiveness of the 'anchored device' is attributed to its constant release of spermicidal copper ions in the upper part of the uterine cavity. As the contraceptive effect of copper-releasing intrauterine devices is closely related to the amount of active agent within the uterine cavity, conception is more likely when the contraceptive substance is reduced as a result of downward displacement of the device or low insertion of the IUD into the uterine cavity. Optimal contraceptive efficacy is obtained when the IUD is located in the fundal part of the uterine cavity (27).

Pregledni članki - Review Articles

Due to its frameless design, flexibility, and minimal presence in the uterine cavity, this IUD is associated with few expulsions (25). In addition, the device has a high continuation rate at 1 year (90%) due to few removals for complaints of bleeding or pain. Effectiveness depends upon the proper insertion technique because the device must be securely anchored into the uterine myometrium or it will be expelled. The reported failure rate from long-term clinical studies is 0.5 at 3 years, which is as low, or lower than the copper T 380A.

4.4 Intra-cervical fixing device (ICFD)

The intra-cervical fixing device (ICFD) differs substantially in both construction and placement from other IUDs (Figure 4d). The device consists of a rod-shaped, copper-coated polyethylene frame that is about 4 cm long, with a 5 mm projection at the distal end (20). Through this projection, the ICFD is anchored (fixed) to the inner cervical wall using a modified tenaculum. Removal is facilitated by grasping the stem with sponge forceps (20). Investigators believe the ICFD's anchoring mechanism could be improved, however, and new fixing techniques are being studied. Better anchoring mechanisms could help to prevent expulsions. One potential advantage of the device is that the insertion procedure is not blind. In addition, because of the intra-cervical location, the device is less likely to be associated with spotting, bleeding and pain.

4.5 Sof-T

The Sof-T is a copper IUD with a unique shape to enhance effectiveness. The device has soft, flexible knobs, or occlusion bodies, on each end of its flexible transverse arms (Figure 4e). These knobs theoretically block the entrances into the fallopian tubes. The insertion procedure for the Sof-T is similar to that for currently available copper IUDs (20). Ultrasound must be used, however, to ensure exact placement of the device. The device's potential ability to occlude the fallopian tubes could, in theory, reduce the incidence of tubal infection and ectopic pregnancy; however, comparative trials have yet to be performed (20).

4.6 Multiload Mark II

The Multiload Mark II (Figure 4f) is an updated version of the original Multiload 375 (ML 375) (20). The original device has a record of dependability, with low patient cessation rates due to pregnancy, expulsion or bleeding and pain. The ML 375 has been associated with problematic insertions, however, because its arms do not fit into the inserter; the arms are open during insertion, making placement more difficult.

Developers hope the Multiload Mark II will overcome these insertion limitations (20). Like its prototype, the Multiload Mark II has a 375 mm² copper-coated shaft; however, it has shorter, more flexible arms that allow the device to be folded completely into its inserter. As a result, the new inserter's diameter is smaller than the original model. In addition, the inserter has three other improvements: its design prevents the IUD from getting pushed beyond the inserter; it can function as a uterine sound; and it has a single-handed expulsion action. These innovations may help limit the risk of uterine perforation (20).

5 Mechanisms of action

The mechanisms by which the IUD effects contraception have not yet been fully elucidated. The IUD induces an intense local inflammatory response, especially by the copper containing devices, which in turn leads to lysosomal activation and other inflammatory changes that are spermicidal. Whenever fertilization occurs, the same inflammatory actions are directed against the developing embryo. Inert devices, such as the Lippes-loop, are more effective with increased size and extent of contact with the endometrium. Certain metals, especially copper, greatly enhance the contraceptive action of inert devices, probably by inducing a more intense local intrauterine inflammatory response. The progesterone carrying devices induce atrophic endometrial changes which make the endometrium a hostile site for implantation if fertilization and successful tubal transport have occurred.

It is not possible to demonstrate a single mode of action of the levonorgestrel-releasing IUS. The main factors behind the contraceptive action of the device are scanty cervical mucus and strong suppression of the endometrium. The local effect of progesterone causes the cervical mucus to thicken. The constantly elevated circulating levels of levonorgestrel prevent the normal thinning of cervical mucus at mid-cycle so that it remains scanty and viscid, as in women treated with levonorgestrel-releasing implants. The changes in the cervical mucus clearly have a strong effect on contraceptive efficacy but there is insufficient research on this effect of the levonorgestrel-releasing IUS. Other suggested mechanisms to prevent conception are inhibition of sperm motility and function inside the uterus and in the fallopian tubes, preventing fertilization and endometrial growth. Early studies on the progestogen 2 µg/day device suggest that the contraceptive effect occurs before fertilization, since elevation in beta human chorionic gonadotropin (βHCG) levels has not been demonstrated and fertilized eggs from the reproductive tract have not been detected (28). Even though ovulation is inhibited in some women, it is not believed that it has a major effect on contraceptive efficacy. A foreign body effect, similar to that of other intrauterine contraceptive devices, is also present.

6 Morphological and biochemical endometrial changes caused by the IUD

Whenever a foreign body is introduced into the uterine cavity, biochemical and cellular reactions take place, characterized by specific changes in the endometrial tissue. Increased vascular permeability, oedema, and stromal infiltration of leukocytes, including neutrophils, mononuclear cells and macrophages, have been shown (29). It should be emphasized that the foreign body reaction seen with both medicated and non-medicated IUDs occurs in the absence of bacterial infection and particularly in the area adjacent to the device. The foreign-body reaction should not be confused with endometritis, which is a bacterial inflammatory condition. The morphological features in the endometrium indicating endometritis include necrosis, which does not exist in the endometrial reaction to IUD.

Intrauterine devices – past, present and future perspectives

It has been suggested that the anti-fertility action of plastic IUDs is directly related to the presence of increased numbers of intrauterine endometrial leukocytes (30) and, in particular, macrophages (31). The high levels of intrauterine protein reported in IUD users (32) might reflect the cellular degradation of these neutrophils and macrophages, thereby contributing further to the anti-fertility effect. The foreign-body reaction caused by plastic devices is enhanced by the addition of copper to the IUD (33, 34). In addition, copper-bearing IUDs affect endometrial enzymes, the amount of DNA in endometrial cells, glycogen metabolism and estrogen uptake by the uterine mucosa (34).

Steroid-releasing IUDs exert specific morphological effects on the endometrium, such as suppressed proliferation of the endometrial stroma. A biochemical reaction following these morphological changes is the generally lower enzymatic activity, as compared with that in normal cyclical endometrium and in endometrium exposed to copper-bearing IUDs. In some animal species, the IUD has been shown to increase prostaglandin (PG F₂) production in the uterus and induce luteolysis (35). Many of the cellular and vascular changes observed in the IUD-influenced endometrium and in the uterine fluid can, in principle, be induced by prostaglandins. Moreover, cells attached to the surface of IUDs, both inert and copper-bearing, have the capacity to produce both PGF₂ and PGE₂ (36). Arachidonic acid metabolites produced by the lipoxigenase pathway, such as leukotrienes and lipoxins, are known to be products of human polymorphonuclear leukocytes. These compounds produce a variety of biological effects, such as cytotoxicity, chemotaxis and increased vascular permeability. The presence of levonorgestrel in endometrial cells causes high expression of insulin-like growth factor binding protein-I in the endometrium, which inhibits the activity of insulin-like growth factor-I (IGF1). IGF-I, on the other hand, is considered to mediate the mitogenic action of estrogens: inhibition of its activity causes suppression of endometrial proliferation (37). It has also been suggested that the continuous induction of plasminogen activator inhibitor-I by levonorgestrel could contribute to the therapeutic effect of the IUS on heavy menstrual blood loss (38). Glycodelin A messenger RNA and protein expression before and mid-cycle in women using the levonorgestrel-releasing IUS have been described. Possibly this untimely production of glycodelin A adds to the contraceptive action of the levonorgestrel-releasing IUS (38). This inappropriate production of glycodelin A coincides with the observed downregulation of the progesterone receptor (39).

7 Systemic absorption of substances through the endometrium in the presence of an IUD

It is well known that a wide variety of substances, ranging from antibiotics to steroids, can be absorbed through the genital tract. It was shown (40) that demonstrable quantities of d-norgestrel are absorbed from progesterone-bearing IUDs. Copper containing IUDs release certain amounts of copper daily, so that its systemic absorption through the endometrium was assumed to occur in their presence. It has also been suggested that the copper released

from an IUD interacts with the contents of the endometrial fluid and this may render it nonabsorbable. Another theory attempts to account for the fact that, despite the high copper levels in uterine fluid and cervical mucus, very little copper is found in the endometrium or uterus (41). It is suggested that a dynamic equilibrium exists between a copper IUD and endometrial fluid. Copper from the device may be released until it reaches equilibrium with endometrial fluid. Fresh secretions wash the copper-rich fluid down the cervical canal and further release of copper then takes place.

Levonorgestrel released from the IUS is quickly absorbed into the capillary network in the basal membrane of the endometrium and thereby into the systemic circulation (42). It is detectable in plasma just 15 minutes after insertion. The maximum plasma levels (175-1589 nmol/dm³) are reached within hours following insertion. The individual plasma concentrations remain fairly stable during the first weeks but decline with time (42). At three months after insertion the mean plasma concentrations are 142 ±46 ng/dm³ and, after 48 months, are 81 ±22 ng/dm³. The mean plasma concentrations are between 100 and 200 ng/dm³. However, there is considerable inter-individual variation in levonorgestrel plasma concentrations. The concentrations reached with the levonorgestrel-releasing IUS are lower than those reached with levonorgestrel releasing implants and progestogen-only pill (42). In the circulation, levonorgestrel strongly binds to sex hormone-binding globulin (SHBG) (43). Higher levels of both SHBG and levonorgestrel have been detected in women with anovulatory cycles. The levonorgestrel concentrations in the endometrium are very high. The concentrations in the myometrium and in the fallopian tubes are significantly lower than in the endometrium (44).

8 Indications and contraindications for IUD use

IUDs are especially indicated for:

- women who seek a reversible, effective, coitally independent method of contraception;
- women seeking a private form of contraception (this may require that the IUD strings are removed or cut short);
- women who are concerned that they may not remember to use a daily method;
- women who are considering sterilization;
- following delivery or abortion;
- women who are breastfeeding;
- women who cannot use a hormonal method of contraception.

Like other contraceptive methods the IUDs are not indicated for all women at all times. The contraindications are absolute or relative.

a) Absolute contraindications are: pregnancy or possible pregnancy; current pelvic inflammatory disease (PID), cervicitis, bacterial vaginosis, or chlamydial or gonococcal genital infection; lifestyle with increased risk of STD (sexually transmitted diseases); allergy to any constituent of the device; Wilson's disease (copper devices); conditions leading to increased susceptibility to infection, especially AIDS, leukaemia, IV drug abuse; undiagnosed irregular genital tract bleeding; immunosuppressed individuals.

Pregledni članki - Review Articles

b) Relative contraindications are: valvular heart disease; past history of PID; presence of a prosthesis potentially at risk with blood-borne infection (e.g. hip); abnormalities of the uterus resulting in a distorted cavity or a cavity that sounds to less than 6.0 cm; history of ectopic pregnancy; severe primary dysmenorrhoea; menorrhagia; cervical stenosis; uterine fibroids or congenital uterine anomaly.

9 Complications with the use of the IUD

Several complications have been described with the use of the IUD. These complications must be addressed when IUD insertion is considered.

9.1 Uterine perforation

Although rare, the most serious complication of an intrauterine contraceptive device is uterine perforation. An intra-abdominal IUD can lead to serious consequences such as bowel obstruction or bowel perforation. Therefore, the device should be removed as soon as possible after the diagnosis has been made (45, 46). Laparoscopy (an operative procedure using a small optic device inserted through the abdominal wall without large incisions) can often be used to remove abdominally located IUDs. Copper devices elicit a greater tissue reaction than non medicated devices, with the formation of adhesions in the peritoneal cavity and may have to be removed by laparotomy (using large abdominal wall incision).

9.2 Pregnancy with the IUD

This complication may lead to spontaneous abortion, especially septic abortion in the second trimester. It is important to recognize that 3-9 % of pregnancies with IUD in place are ectopic. Septic abortion carries the risk of maternal as well as fetal death. Thus, because of the risk to the woman's health the IUD should be removed as soon as pregnancy is diagnosed. If the IUD cannot be removed because the tail is not visible, the woman has to have special obstetric care because of an increased risk of premature birth and a decreased likelihood of live birth (43).

9.3 Pelvic inflammatory disease

Pelvic inflammatory disease (PID) is a broad term for any infection ascending from the cervix into the uterus, fallopian tubes, and ovaries. The increased risk of PID is largely concentrated in the first few weeks after insertion and is due to poor infection prevention during insertion. Thereafter, the risk is among women exposed to STDs. In addition to STDs, postpartum and postabortion infections are major causes of PID (49).

The complications of PID are sometimes severe. Even a single infection can permanently damage the lining of the fallopian tubes. This may partially or totally block one or both tubes, substantially increasing the chances of ectopic pregnancy and infertility.

Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID) is based on a series of signs and symptoms that include: low abdominal pain, motion tenderness of the uterus, purulent cervical discharge, temperatures of 38°C or more, palpable, painful adnexal swelling

and intermenstrual bleeding. Any combination of the above signs and symptoms is possible in patients with PID. In addition, the probability of the disease increases if the erythrocyte sedimentation rate is more than 15 mm/h, there are more than 10,000 white blood cells per mm³ of blood, C-reactive protein is positive, and if the cervical culture is positive for *Neisseria gonorrhoea* or *Chlamydia trachomatis*. In view of the serious consequences of PID, including pelvic adhesions and infertility, antibiotic treatment is often given if PID is suspected, especially in the young nulliparous woman. The IUD is usually removed in women suspected to have PID. The microorganisms causing infection of the endometrium and fallopian tubes in the presence of an IUD are divided into two main groups, exogenous and endogenous. The exogenous microorganisms are usually transmitted sexually and include *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*. Endogenous microorganisms include the microbial flora of the lower female genital tract, many of them with potential pathogenic capacity. However, species belonging to the endogenous vaginal flora have often been isolated in patients with pelvic inflammatory disease associated with sexually transmitted disease. This infection is called "poly-microbial" PID (49). These mixed infections are marked by anaerobic bacteria which are favoured by the local conditions. This often leads to abscess formation in the form of tubo-ovarian abscess. Several studies indicate that the risk of PID is highest in the first few months after insertion but decreases dramatically thereafter to become probably not greater than in women not using an IUD (49).

9.4. Expulsion of the IUD

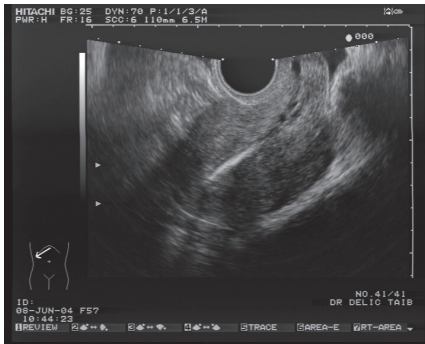
Expulsion or uterine perforation is suspected whenever the threads attached to the IUD are not visible on vaginal inspection. If the retrieval threads cannot be visualized, the IUD may have been expelled. Symptoms of the partial or complete expulsion of any IUD may include bleeding or pain (50).

The expulsion rate for IUDs varies considerably between trials and different devices, ranging from 11 to 1.3 per 100 women. Non-medicated devices have higher expulsion rates. Nulliparous women have a higher expulsion rate than multiparous women, particularly for the larger devices such as the Lippes loop. An estimated 2% to 8% of IUDs are expelled from the uterus within the first year. Expulsion is most likely to occur during the first three months after insertion. More than two-thirds of the expulsions occur within the first year of use (50). In some studies the expulsion rate has been higher with the levonorgestrel-releasing IUS during the first year of use (50), while in others expulsions have occurred at a fairly constant rate (51, 52).

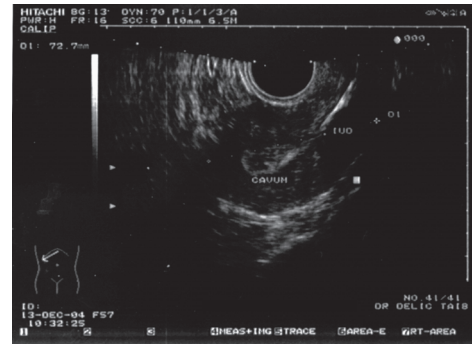
Ultrasound may be used to ascertain the position, and to visualize the typical ultrasonographic appearance of the IUD. It is based on their ultrasonic reflectivity, so it is possible to differentiate IUD types. IUDs appear as clearly marked, linear hyperechogenic structures, echogenicity of bone tissue.

Typical sonographic images of the IUD device (normal and expulsions) are shown on Figure 5.

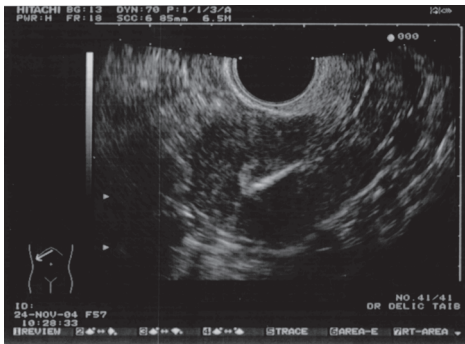
Intrauterine devices – past, present and future perspectives



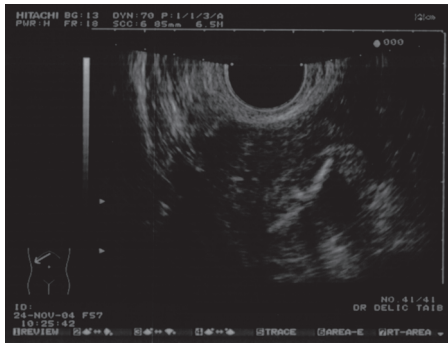
a) Normal uterus- IUD in situ-vertical section



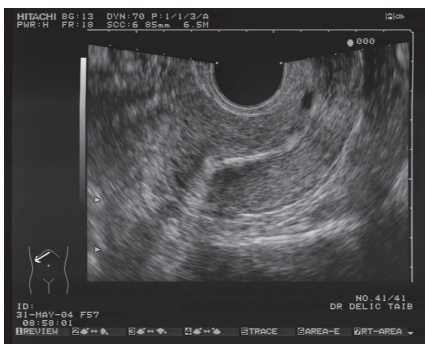
e) Normal uterus-IUD complete expulsion- IUD in cervical canal-vertical section



b) Uterus bicornis- IUD in situ-vertical section



c) Uterus bicornis- IUD in situ-transversal section



d) Normal uterus- IUD partial expulsion-13 mm-vertical section

Figure 5: Sonographic images of the IUD device

Slika 5: Ultrazvočni posnetki vstavljenih materničnih vložkov

However, a device can be expelled from the uterine cavity without the woman noticing it. Partial expulsion may also decrease the effectiveness of IUD. Pregnancy, both uterine and ectopic, should be considered before attempting to locate the IUD. If pregnancy has been excluded, the threads may usually be located by gently probing with a suitable instrument. If they cannot be found, the device may have been expelled.

9.5 Fertility problems

There is no evidence of impairment in fertility in women who discontinue the use of an IUD in order to become pregnant (53). Most women who discontinue IUD use to become pregnant conceive as quickly as non-users. The opinion of authors in general is that IUD does however increase the risk of developing PID and sometimes this leads to tuba infertility.

US case control studies (54) reported that nulliparous women with tuba infertility are two to three times more likely to have used IUDs than women having the first child. The risk of tuba infertility varied with the type of IUD and with the number of the woman's sexual partners. The copper IUD users had only slightly greater risk of tuba infertility than women who had never used it, in contrast to the former Dalkon Shield users, who had the higher relative risk. Most cohort studies that have followed women who stopped using IUDs have found no indication of impaired fertility. In 10 studies involving about 3800 women, from 72 to 96 % of them conceived within a year after stopping the IUD use. This rate is in the same range as rates among women who have never used contraception.

One cohort study (55) involved women who at some time had discontinued IUD use because of complications (pain, bleeding or discharge). These women gave birth at only a slight lower rate than groups of other women who had discontinued IUD or other methods to become pregnant.

In conclusion, use of the IUD does not affect the fertility of the women to such a degree as to be considered important, and the return of fertility after stopping its use is less than 12 months.

Pregledni članki - Review Articles

9.6 Carcinogenicity

Implantation of a foreign body subcutaneously in rats results in a high frequency of sarcoma. Moreover, it has been shown that the introduction of either plastic or stainless steel implants in the uterus of Wistar rats results in a higher frequency of carcinoma and sarcoma than that found in the control group (56). However, in primates (rhesus monkey), no evidence of uterine malignancy after 7 years of copper T use has been shown. Despite the increasing use of IUDs around the world, the potential long term risk of developing endometrial carcinoma has been insufficiently studied in large scale studies (57).

10 Conclusions

Intrauterine contraceptive devices (IUDs) have been extensively used as a cheap, effective, reversible and dependable method for controlling fertility in women. The IUD offers a reasonable degree of acceptability for family planning, although in recent years its popularity has declined considerably. One of the major causes for this decline is attributed to bleeding episodes associated with its use. The widespread use of the IUD has prompted numerous investigations on the mechanism of action of the device. However, the precise mode of action of the IUD is not yet understood.

New IUDs are being designed with modifications to help enhance patient and physician acceptance. The modifications are aimed to decrease removals for pain and bleeding, make insertion and removal easier, and limit the risk of expulsion.

Assessing the evidence is difficult, since different studies report different event rates for the same devices, either by statistical chance or due to differences in women recruited, and much of the early data about devices derive from noncomparative studies.

The CuT380A remains the "gold standard" copper device, offering the best protection against pregnancy, although perhaps rivalled by the "frameless" intrauterine system. However, larger and longer-term studies are needed to confirm the latter.

Other framed high-dose copper devices offer slightly lower protection against pregnancy, with similar adverse event rates. The "frameless" intrauterine system may offer advantages over framed devices but only when problems with expulsion in routine use can be overcome. The LNG IUS is the appropriate choice for women with heavy periods, either spontaneously or when using a copper IUD.

Any risk of PID and infertility must be weighed in relation to these factors when a patient expresses interest in an IUD. For most women, the benefit of excellent pregnancy protection and ease of use will outweigh the very low risk of serious adverse effects. If therefore the IUD is used only by women who are not at risk of sexually transmitted infection, its reputation can flourish and the method can provide most couples with years of effective contraception.

These positive effects may well overcome barriers to IUD provision, rid the device of its tainted image and lead to expanded reproductive health choices. Investigators are working on improving existing models and developing entirely new ones which may also reach the market in the near future.

11 References

1. Klima CS. Unintended pregnancy. Consequences and solutions for a worldwide problem. *J Nurse Midwifery* 1998; 43: 483-491
2. Chiou C-F, Trussell J, Reyes E. et al. Economic analysis of contraceptives for women. *Contraception* 2003; 68: 3-10
3. Davis AJ. Advances in contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:597-610
4. Richter R. Ein Mittel zur Verhütung der Konzeption (A means of preventing pregnancy). *Deut Med Wochenschr* 1909; 35: 1525-1527
5. Gräfenberg AE. An intrauterine contraceptive method. In: Sanger M, Stone MH ed. *The practice of contraception: an international symposium and survey. Proceedings of the 7th International Birth Control Conferences, Zurich, September 1930*: Baltimore; Williams and Wilkins: 33-47
6. Ota T. A study on the birth control with an intrauterine instrument. *Jpn J Obstet Gynecol* 1934; 17: 210-214
7. Oppenheimer W. Prevention of pregnancy by the Grafenberg ring method. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 446-450
8. Ishihama A. Clinical studies on intrauterine rings, especially the present state of contraception in Japan and the experience in the use of intrauterine rings. *Yokohama Med Bull* 1959; 10: 89-93
9. Lippes J. A study of intrauterine contraception: development of a plastic loop. In: Teitze C. and Lewit S. (Eds.) *Intrauterine contraceptive devices, Excerpta Amsterdam*, 1962: 69-75
10. Tatum JH, Schmidt FH, Phillips D, et al. The Dalkon Shield controversy. Structural and bacteriologic studies of IUD tails. *JAMA* 1973; 231:711-717
11. Zipper J, Medal M and Prager R. Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. A new approach to intrauterine contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1969; 105: 529-534
12. Castro A, Abarca L, and Rios M. The clinical performance of the Multiload IUD. II. The influence of age. *Adv Contracept* 1993; 9: 291-298
13. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *The TCU380A, TCU220C, Multiload 250 and Nova T IUDs at 3, 5 and 7 years of use – results from three randomized multicentre trials.* *Contraception* 1990; 42: 141-158.
14. Sivin I, Diaz J, Alvarez F. Four-year experience in a randomized study of the Gyne T380 Slimline and the standard Gyne T380 intrauterine copper devices. *Contraception* 1993; 47: 37-42.
15. Scommegna A, Pandya GN, Christ M. et al. Intrauterine administration of progesterone by a slow release device. *Fertil Steril* 1970; 21: 201-210
16. Zalel Y, Gamzu R, Shulman A et al. The progestative effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system-when does it manifest. *Contraception* 2003; 67: 473-476
17. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 mcg/d and the Copper TCU 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61: 70-77.
18. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-72.
19. Suhonen S, Holmstrom T, Lahteenmaki P. Three-year follow-up of the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 145-150.

Intrauterine devices – past, present and future perspectives

20. Boateng J, Chi I-C, Jones DB. An evaluation of six new intrauterine devices. *Adv Contracept* 1994; 10:57-70.
21. Kurz KH, Meier-Oehlke PA. The Cu safe 300 IUD, a new concept in intrauterine contraception: first-year results of a large study with follow-up of 1017 acceptors. *Adv Contracept* 1991; 7: 291-300.
22. Van Kets HE, Van der Pas H, Delborge W, et al. A randomized comparative study of the TCu380A and Cu-Safe 300 IUDs. *Adv Contracept* 1995; 11: 123-129.
23. Chi I. What we have learned from recent IUD studies: a researcher's perspective. *Contraception* 1993; 48: 81-108.
24. Rosenberg MJ, Foldes R, Mishell DR Jr., et al. Performance of the TCu380A and Cu-Fix IUDs in an international randomized trial. *Contraception* 1996; 53:197-203.
25. International Study Group on Intrauterine Drug Delivery. The GyneFix® implant systems for interval, postabortal and postpartum contraception: a significant advance in long-term reversible contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2:1-13.
26. Wildemeersch D, Batar I, Biran A et al. The 'frameless' intrauterine system for long-term, reversible contraception: A review of 15 years of clinical experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 160-169
27. Anteby E, Revel A, Ben-Chetrit A et. al. Intrauterine device failure: relation to its location within the uterine cavity. *Obstet Gynecol* 1993; 81:112-114.
28. Fraser IS, Tiitinen A, Affandi B, et al. Norplant : consensus statement and background review. *Contraception* 1998; 57: 1-9
29. Shaw ST and Macaulay LK. Morphologic studies on IUD-induced metrorrhagia. II. Surface changes of the endometrium and microscopic localization of bleeding sites. *Contraception* 1979; 19: 63-80.
30. Sedlis A and Ryiniak JV. Endometrial leukocytes in patients using intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 1209-1212
31. Sagiroglu N and Sagiroglu E. Bilologic mode of action of Lippes-loop in intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 505-515
32. Kar AB, Engineer AD, Goel R, et al. Effect of an intrauterine contraceptive devices on biochemical composition of uterine fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 966-970
33. Sheppard BL and Bonnar J. The response of endometrial blood vessels to intrauterine contraceptive devices: an electron microscopic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 143-154
34. Cuadros A, and Hirsch JG. Copper on intrauterine devices stimulates leukocyte exudation. *Science* 1972; 175: 175-176.
35. Spillman CH and Dury RT. Prostaglandin mediated luteolytic effect of an intrauterine device in sheep. *Prostaglandins* 1972; 2: 159-165.
36. Myatt L, Bray MA, Gordon D et al. Macrophages on intrauterine contraceptive devices produce prostaglandins. *Nature* 1975; 257: 227-228
37. Rutanen EM, Salmi A, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-I are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 749-754
38. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-using women express contraceptive glycodeilin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Hum Reprod* 1998; 12: 2671-2675
39. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, et al. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998; 13: 1210-1217
40. Nillson CG and Luukkainen T. Improvement of a d-norgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1977; 15: 295.
41. Hagenfeldt K. Intrauterine contraception with the copper device. I. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Contraception* 1972; 6: 37.
42. Ratsula K, Toivonen J, Lahteenmaki P, et al. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device. *Contraception* 1989; 39: 195-204
43. Jia M, Zhou L, Ren S, et al. Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. *Adv Contracept* 1992; 8: 33-40
44. Barbosa I, Bakos O, Olsson S-E, et al. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51-66
45. Silva PD, Larsson KM. Laparoscopic removal of a perforated intrauterine device from the pererectal fat. *J Soc Laparosc Surg* 2000; 4: 159-162
46. Haimov-Kochman R, Doviner V, Amsalem H, et al. Intraperitoneal levonorgestrel-releasing intrauterine device following uterine perforation: the role of progestins in adhesion formation. *Hum Reprod* 2003; 18: 990-993
47. Tatum HJ. Management and outcome of pregnancies associated with the Copper T intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 869-874.
48. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356: 1013-1020
49. Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actino-mycotic abscess and actinomyces detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 142-9
50. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, et al. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986; 33: 139-48
51. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 28 (2): 73-77
52. Xiao BL, Gu SJ, Wang SL, et al. NORPLANT and the levonorgestrel IUD in Chinese family planning programmes. *Ann Med* 1993; 25: 161-165
53. Tietze C. Fertility after discontinuation of intrauterine and oral contraception. *Int J Fertil* 1968; 13: 385-389
54. Cramer DV. Tuba infertility and the intrauterine device. *New Engl J Med* 1995; 312: 941-947
55. Vessey MP. Fertility after stopping use of intrauterine contraceptive device. *BMJ* 1983; 286: 39-45
56. Corfman PA and Richart RM. Uterine epidermoid carcinoma induced in rats by plastic and stainless steel intrauterine devices. In: Sobrero A and Lewit S (Eds.), *Excerpta Medica*. Amsterdam, 1986; pp. 89-91.
57. Castellsague X, Thompson WD and Dubrow R. Intra-uterine contraception and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1993; 30: 911-916

Katalitični antioksidanti kot nove zdravilne učinkovine

Catalytic antioxidants as new drugs

Andrej Perdih, Slavko Pečar

Avtorja posvečata članek prof. dr. Alešu Krbavčiču, mag. farm., ob njegovem 70. življenjskem jubileju.

Povzetek: Veliko bolezenskih stanj je povezanih s prekomernim nastajanjem reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS). Z manganovimi spojinami, ki oponašajo reakcijo dismutacije, ki jo katalizira encim superoksid dismutaza (SOD), se odpira možnost nevtralizacije reaktivnosti ROS. Ti katalitični antioksidanti, ki so manganove ione vsebujoče učinkovine, so mimetiki encima SOD. Razlikujejo se po *in vitro* selektivnosti odstranjevanja superoksidnega radikala. Najbolj selektivni so makrociklični mimetiki SOD, manj selektivni pa saleni in metaloporfirini. Predstavljene učinkovine so učinkovite pri zdravljenju kardiovaskularnih, nevrodegenerativnih in respiratornih boleznih, pri vnetnih procesih in pri modulaciji bolečine ter predstavljajo pomemben poskus začetka zdravljenja z uporabo katalitičnih antioksidantov.

Ključne besede: antioksidanti, superoksid dismutaza, katalitični antioksidanti, reaktivne kisikove zvrsti, mimetiki SOD.

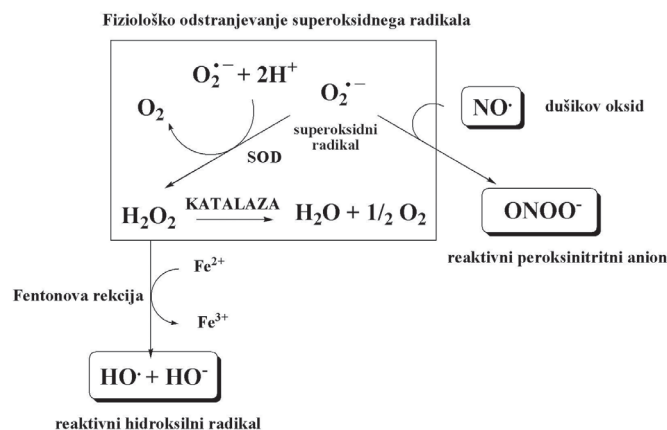
Abstract: Several pathological states involve the overproduction of reactive oxygen species (ROS). Manganese-containing compounds that mimic the dismutation reaction catalyzed by superoxide dismutase (SOD) disclose a novel class of potential scavengers of reactive oxygen species. These catalytic antioxidants represented by manganese-containing active agents are SOD mimetics divided into three groups by their *in vitro* selectivity towards the scavenging of superoxide free-radical. The class of selective catalytic antioxidants includes macrocyclics, whereas the non-selective catalytic antioxidants comprise salens and metalloporphyrins. Cardiovascular, neurodegenerative and inflammatory lung disorders are all potential targets for the future catalytic antioxidant therapy presented herein.

Key words: antioxidants, superoxide dismutase, catalytic antioxidants, reactive oxygen species, SOD mimetics.

1 Uvod

Oksidativni stres je posledica porušena ravnotežja med prooksidativnimi in antioksidativnimi procesi v celici. Radikali in reaktivni intermedijati (reaktivne kisikove in dušikove spojine - RONS), ki pri tem prekomerno nastajajo, pomembno prispevajo k sproženju začetka bolezenskega procesa. Sam začetek procesa je največkrat posledica nekontrolirane in prekomerne tvorbe superoksidnega radikala. Na opisano situacijo je organizem v omejenem obsegu pripravljen, ker ima encime, sposobne pretvorbe superoksidnega radikala v manj nevarne kemijske zvrsti. Tako se superoksidni radikal v seriji dveh zaporednih reakcij, ki ju katalizirata superoksid dismutaza (SOD) in katalaza, pretvori do vode in kisika. V primeru prekomernega nastajanja ROS pa se omenjena obramba zasede; nastajati začne drugi reaktivni radikali in intermedijati (npr.: hidroksilni radikal in peroksinitritni anion), ki toksično delujejo na celico (slika 1) (1, 2).

Antioksidant je vsaka snov, ki že v zelo nizki koncentraciji zmanjša oksidacijo drugih snovi v celici največkrat tako, da prepreči nastajanje radikalov. Pojav antioksidantov predstavlja nujno evolucijsko prilagoditev organizmov na pojav kisika v zemeljski atmosferi. Največ antioksidantov najdemo v rastlinah, ki so vir antioksidantov tudi za živali in človeka. Poznamo tri mehanizme delovanja antioksidantov. Preventivni antioksidanti vežejo nase ione kovin prehoda (najpomembnejša sta železo in baker) in s tem preprečijo njihovo interakcijo z vodikovim peroksidom in superoksidnim radikalom, ki



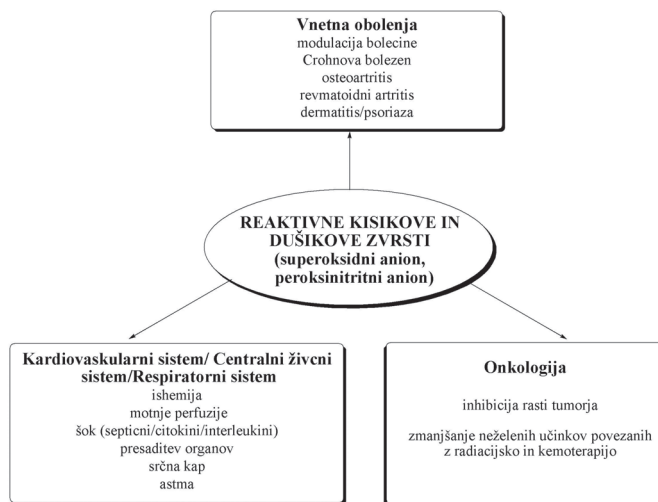
Slika 1: Razstrupljanje superoksidnega radikala in nastanek reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin - RONS (prirejeno po 4)
Figure 1: The detoxification of the superoxide and formation of reactive oxygen and nitrogen species - RONS (based on ref. 4)

Andrej Perdih, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
prof. dr. Slavko Pečar, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana in Inštitut Jožef Stefan, Jamova 39, 1000 Ljubljana

Katalitični antioksidanti kot nove zdravilne učinkovine

vodi do nastanka nevarnih hidroksilnih radikalov. V to skupino uvrščamo železo-vezajoči protein transferin in proteine, ki vežejo baker, kot sta ceruloplazmin in albumin. V drugi skupini so encimski antioksidanti: superoksidna dismutaza (SOD), glutation peroksidaza ter katalaza, ki se nahajajo v celicah. Ti encimi katalizirajo pretvorbo radikalov in RONS v manj reaktivne produkte. V tretjo skupino uvrščamo »žrtvene« (sacrificial) antioksidante. To so donorji elektronov, ki reagirajo z radikali, preden le-ti reagirajo z drugimi molekulami. Tak antioksidant se oksidira v relativno stabilen in nereaktiven radikal, ki se bodisi regenerira ali pa izloči iz organizma. V tej skupini je mnogo predstavnikov: vitamin C, vitamin E, ubikinol 10, različni betakaroteni, bilirubin, tiolne spojine, organske kisline, flavoni, polifenoli itd. (3).

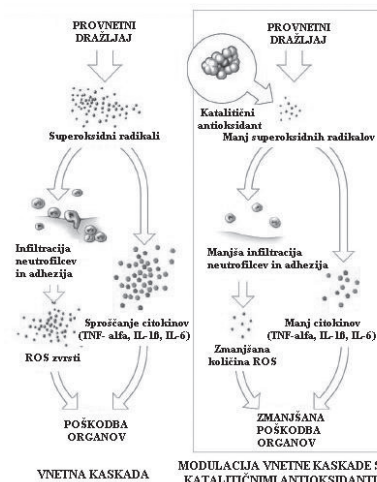
Vpletenost antioksidantov v preprečevanje razvoja patoloških procesov in zaviranje procesov staranja povečuje pomen razvoja antioksidantov kot zdravilnih učinkovin. Z njihovo pravilno uporabo bi razvoj mnogih bolezni preprečili ali upočasnili že na samem začetku (4). Na sliki 2 prikazujemo bolezenska stanja, kjer bi bila smiselna pravočasna preventiva z antioksidanti (1, 5).



Slika 2: Bolezenska stanja, povezana z nastankom reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin (prirejeno po ref. 5)

Figure 2: Different pathological states connected with the generation of reactive oxygen and nitrogen species (based on ref. 5)

Največji napredek k uresničitvi tega cilja je bil dosežen pri razvoju mimetikov encimskih antioksidantov, predvsem encima SOD, ki z reakcijo dismutacije pretvarja superoksidni radikal v kisik in vodikov peroksid. S tem se poveča hitrost odstranjevanja superoksida in hitrejša vzpostavitev homeostaznega ravnotežja. Veliko spojin, ki jih bomo predstavili, oponaša še delovanje antioksidantnega encima katalaze, zato to skupino širše opredelimo kot katalitične antioksidante. Mimetiki SOD predstavljajo katalitične antioksidante, ki selektivno oponašajo delovanje SOD (6). Na sliki 3 prikazujemo protivnetni mehanizem delovanja katalitičnih antioksidantov.



Slika 3: Mehanizem protivnetnega delovanja katalitičnih antioksidantov kot mimetikov SOD (prirejeno po 7)

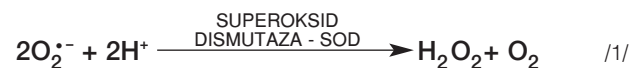
Figure 3: Mechanism of antiinflammatory action of the catalytic antioxidants as SOD mimetics (based on ref. 7)

Običajno zdravilne učinkovine vplivajo na aktivnost encimov, na procese prenosa signalov ali na strukturo in funkcijo pomembnih celičnih sestavin. Katalitične antioksidante pa uvrščamo med umetne encime, saj so nadomestek nativnega encima. Primeren je tudi izraz encimomimetiki (ang. synzymes - sintezni encimi) (5). Prve potencialne učinkovine so v fazah kliničnega testiranja na ljudeh. V prispevku bomo predstavili lastnosti SOD in podali aktualni pregled katalitičnih antioksidantov, načrtovanih kot mimetiki encimskih antioksidantov.

2 Superoksidna dismutaza (SOD) in reakcija dismutacije

Superoksid dismutaza, skupaj s hidroksiperoksidazami (katalaza in glutationska peroksidaza), s katerimi je funkcijsko sklopljena, tvori skupino encimskih antioksidantov iz družine metaloproteinov. Glede na prisotnost iona kovine prehoda (Fe, Zn, Cu, Mn) v aktivnem mestu razlikujemo 3 tipe SOD encimov: Cu/Zn-SOD, Mn-SOD in Fe-SOD. Slednji je prisoten le v prokariotskih celicah (6).

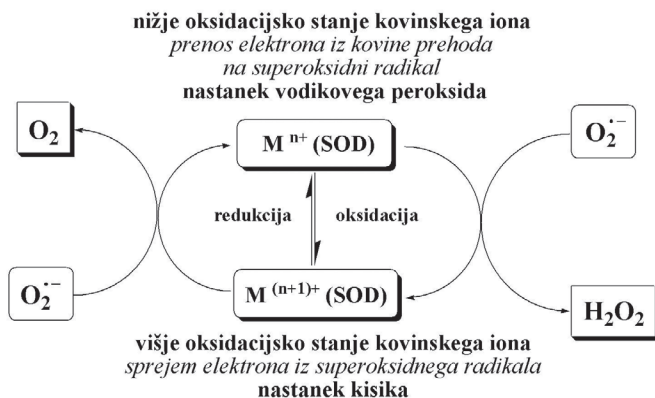
SOD katalizira reakcijo dismutacije, v kateri iz dveh molekul superoksida nastane molekula vodikovega peroksida in kisika /1/. Dismutacija je reakcija disproporcionacije, saj se ista kemijska zvrst (superoksidni radikal) v reakciji oksidira in reducira hkrati (7).



Celokupna reakcija dismutacije /1/ je sestavljena iz dveh sklopljenih enoelektronskih redoks reakcij (slika 4). Aktivno mesto encima lahko naenkrat sprejme eno molekulo superoksidnega radikala, zato je produkt encimske redoks reakcije odvisen od oksidacijskega stanja

Pregledni članki - Review Articles

iona kovin prehoda. V primeru višjega oksidacijskega števila ($M^{(n+1)+}$) pride do prenosa elektrona iz superoksidnega radikala na kovinski kation in oksidacije do kisika. Kovinski kation M^{n+} v sproščnem aktivnem mestu nato pritegne naslednjo molekulo superoksidnega radikala, ji odda elektron in jo reducira v vodikov peroksid. Katalitični cikel, znan tudi kot »ping-pong« mehanizem, se nato ponovi (7).



Slika 4: Reakcija dismutacije, ki jo katalizira SOD - »ping-pong« mehanizem

Slika 4: The dismutation reaction catalysed by SOD - »the ping-pong« mechanism

Reakcija dismutacije je učinkovita in za svoj potek ne potrebuje dodatnih reductentov in energije. Kinetično je SOD znan kot eden najhitrejših encimov v naravi. Kinetične konstante velikosti $2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ kažejo, da je hitrost dismutacije omejena le z difuzijo superoksidnega radikala v aktivno mesto encima (7).

2.1 Izoencimi superoksid dismutaze

V človeških celicah najdemo 3 izoencime SOD, ki so v različnih predelih celice. SOD 1 je pretežno v citosolu in v aktivnem mestu vsebuje kationski par Cu/Zn. SOD 2 ima v svojem aktivnem mestu manganov ion (Mn) in jo najdemo v mitohodriji, kjer je raven oksidativnega stresa največja. SOD 3 ima Cu/Zn kationski par in jo

celica izloča v zunajcelični prostor. Splošne lastnosti izoencimov SOD strnjeno predstavljamo v preglednici 1 (6).

Mutacija SOD 1 je pokazala na pomembnost encima pri preprečevanju razvoja nevrodegenerativnih bolezni (Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen). Pomanjkanje SOD 1 vodi v povečano nitriranje tirozinskih fenilnih obročev, kot posledica povečane količine peroksinitritnega aniona. Prekomerna ekspresija SOD 1 ščiti cerebralno tkivo v patoloških pogojih, kot sta ishemija in Parkinsonova bolezen (5).

Izguba SOD 2 je za organizem smrtna, saj odsotnost le-te povzroči povečano produkcijo superoksidnega radikala, ki inhibira dihalno verigo zaradi inhibicije kompleksa I in II. Zmanjšana aktivnost SOD 2 poveča lipidno peroksidacijo in mitohondrijsko vakuolizacijo, kar vodi do nevrodegeneracije in odpovedi srca. SOD 2 izkazuje genski polimorfizem in v primeru »up-regulacije« pride do močno izraženega protektivnega delovanja (5).

Poznavanje izoencima SOD 3 je še zelo omejeno. SOD 3 je pomemben dejavnik pri razvoju fokalne cerebralne ishemije, poveča občutljivost miši za hipoksijo in posledično zmanjša sposobnost učenja. V primeru »up-regulacije« SOD 3 se poveča koncentracija v predelih alveolov tipa II in bronhialnih epitelnih celicah, kar kaže na pomen SOD 3 pri hipoksičnih respiratornih boleznih (8).

Aktivnost izoencimov SOD je tkivno specifična. Največja encimska aktivnost SOD je v jetrih, kjer je obremenitev z radikali zaradi intenzivnega metabolizma visoka. Ekstracelularna aktivnost SOD pa je največja v pljučih, kar kaže na njeno fiziološko vlogo v medceličnih prostorih pljuč pri preprečevanju pljučnih obolenj (8).

3 Katalitični antioksidanti

Na začetku razvoja katalitičnih antioksidantov so terapevtsko uporabljali kar sam encim, vendar zaradi nezaželenih imunskih reakcij ni bilo pričakovanih rezultatov (9). Poleg tega so nadaljni razvoj omejevali tudi: velikost in naboj SOD, nizka permeabilnost, kratek razpolovni čas ($t_{1/2}$), nizka biološka uporabnost in alergenost. Zato je razvoj stekel v smeri peroralnih mimetikov SOD. Odkrili so več skupin kompleksov, ki vsebujejo ion kovine prehoda, največkrat mangan, kordinativno vezan v različna ciklična ogrodja, in s katerimi oponašajo delovanje encimskih antioksidantov (4).

Preglednica 1: Osnovne značilnosti SOD izoencimov

Table 1: The basic characteristics of SOD isoenzymes

	SOD 1	SOD 2	SOD 3
Lokacija v celici	citosol	mitohodriji	zunajcelični prostor
Masa proteina	32,000	88,000	120,000
Struktura	dimer	tetramer	tetramer
Kovina prehoda	Cu 1 Zn 1	Mn 1	Cu 1 Zn 1
Utišanje gena	neletalno	letalno	neletalno
Lokacija (kromosom)	21	6	neznana
Bolezenska stanja povezana z zmanjšano aktivnostjo posameznega podtipa	srčni infarkt ishemija	srčna kap odpoved srca	respiratorne bolezni vnetja
	nevrodegenerativne bolezni	nevrodegenerativne bolezni	cerebralna ishemija

Katalitični antioksidanti kot nove zdravilne učinkovine

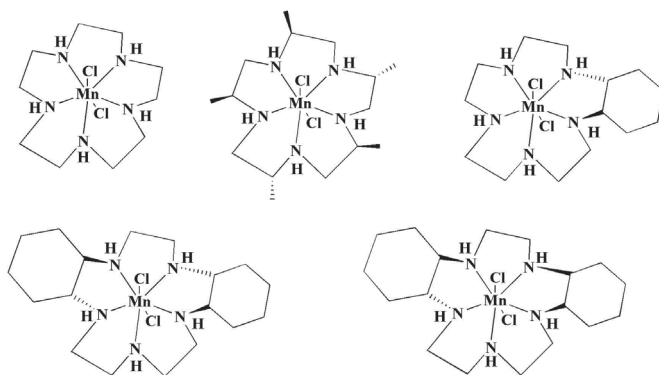
Katalitične antioksidante delimo na selektivne in neselektivne. Selektivni so reakcijsko specifični za reakcijo s superoksidnim radikalom v *in vitro* pogojih. V to skupino uvrščamo makrociklične katalitične antioksidante. Skupino neselektivnih katalitičnih antioksidantov pa predstavljajo saleni in metaloporfirini (4).

Glavna omejitev hitrejšega razvoja skupine katalitičnih antioksidantov je nizka korelacija med *in vitro* aktivnostjo in aktivnostjo v biološkem sistemu, kjer so reakcijske hitrosti zaradi velikega števila potencialnih interakcij lahko bistveno drugačne (4). Navkljub temu imajo nekatere spojine odlično aktivnost v *in vivo* študijah na živalih in človeku. Ker imajo RONS pomembno vlogo tudi v nekaterih fizioloških procesih, pri transdukciji signalov, izražanju genov in imunskem odgovoru, je zagotavljanje selektivnosti katalitičnih antioksidantov prav tako nujen pogoj za uspešen nadaljnji razvoj (10).

3.1 Selektivni katalitični antioksidanti

Makrociklične spojine

Pri makrocikličnih mimetikih SOD je Mn^{3+} koordinativno vezan v center 15-členskega obroča s petimi dušiki (pentaaza makrocikel). Tak sistem omogoča prenos le enega elektrona v redoks reakciji, zato so tovrstni makrociklični kompleksi selektivni le za odstanjevanje superoksidnega radikala. Lovljenje peroksinitrilnega radikala in vodikovega peroksida zahteva namreč prenos dveh elektronov. Kemijske strukture nekaterih sintetiziranih predstavnikov so na sliki 5 (11).

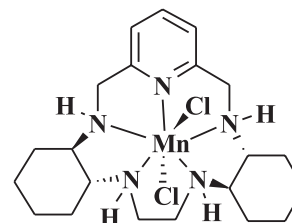


Slika 5: Predstavniki katalitičnih antioksidantov makrocikličnega tipa
Figure 5: Several catalytic antioxidants of the macrocyclic class

Makrocikli so kemijsko stabilni in selektivno odstranjujejo superoksidni radikal. Spojine z večjim številom substituentov na makrocikličnem obroču so termodinamsko in kinetično stabilnejše. Za aktivnost SOD ima pomembno vlogo tudi stereokemija vezave dodatnih obročev (11). M40403 je do sedaj najuspešnejši makrociklični antioksidant, ki je učinkovit pri zdravljenju mnogih patoloških stanj (preglednica 2). Spojina, ki ima katalitično aktivnost primerljivo s SOD, prehaja celične bariere in ne povzroča imunskih reakcij, zaključuje II. fazo kliničnih testiranj kot potencialni analgetik (9), ker so odkrili, da je superoksidni radikal mediator bolečine na ravni centralnega in perifernega živčevja, kar odpira nove možnosti modulacije bolečine (12).

Preglednica 2: Struktura mimetika SOD M 40403 ter bolezenska stanja, kjer se je spojina izkazala kot učinkovita (povzeto po 6)

Table 2: Structure of the SOD mimetic M40403 and pathological states where this compound was proved to be effective (based on ref. 6)

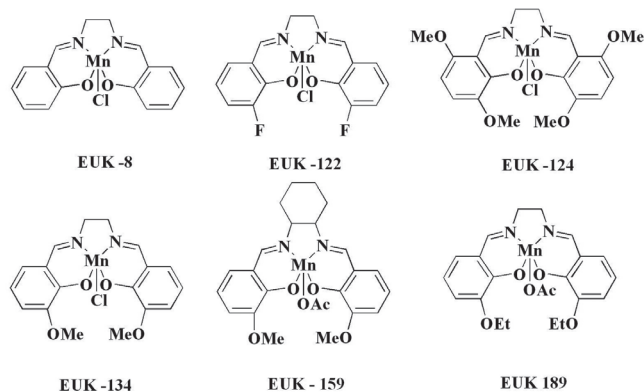


Bolezensko stanje	Živalska vrsta uporabljena v študiji
Srčna ishemija	podgane
Z endotoksinom povzročen šok	podgane
Hiperalghezija podgane	(izvajajo se že klinične študije na ljudeh)
Kolitis	podgane

3.2 Neselektivni katalitični antioksidanti

Saleni

Saleni so substituirani aromatski *N,N*-bis(saliciliden)etilendiamijski kovinski kompleksi, ki lahko odstranjujejo tako superoksid kot tudi vodikov peroksid (slika 6). Reagirajo tudi s peroksinitritnim anionom in peroksidi v maščobah. Mangan je v salenovih spojinah koordiniran s štirimi aksialnimi ligandi. Strukturna posebnost salenskih antioksidantov je, da je centralni kation koordinativno vezan z dvema kisikovima in dvema dušikovima atomoma. To omogoča tvorbo več valenčnih stanj, ki vsa omogočajo odstanjevanje velikega števila ROS/RNS. (13)



Slika 6: Nekateri katalitični antioksidanti salenskega tipa
Figure 6: Several salen type catalytic antioxidants

Pregledni članki - Review Articles

Mehanizem delovanja salenskega tipa katalitičnih antioksidantov še ni znan. Čeprav imajo le 1 % SOD aktivnosti, so še vedno učinkoviti pri preprečevanju oksidativnega stresa. Spojina EUK 189 je bila v *in vivo* študijah učinkovita pri zaščiti mikroglije pred poškodbami z β -amiloidom in je pomemben kandidat za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni (14). Saleni so učinkoviti tudi pri terapiji endotoksičnega šoka in različnih kardiovaskularnih zapletih (15) (preglednica 3).

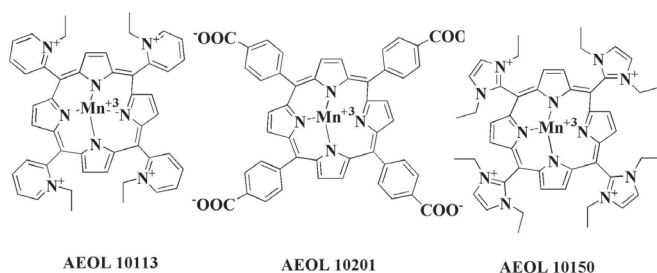
Preglednica 3: Bolezenska stanja, kjer so se salenski katalitični antioksidanti izkazali kot uspešni (povzeto po 4)

Table 3: Pathological states where salen-type catalytic antioxidants were particularly effective (based on ref. 4)

Bolezensko stanje	Živalska vrsta uporabljena v študiji	Oznaka katalitičnega antioksidanta
Hemoragični šok	podgane	EUK-8
Srčna ishemija	podgane	EUK-8
Hipoksična pljučna vazokonstrikcija	miši	EUK 8
Spongiformna encefalopatija	miši	EUK 134
ALS	miši	EUK134

Metaloporfirini

Metaloporfirini so najbolj raziskovana skupina katalitičnih antioksidantov. Ker se spojine strukturno razlikujejo od endogenih porfirinov, jih kemijsko uvrščamo v skupino mezo-substituiranih protoporfirinov z manganovim Mn^{3+} ionom v sredini porfirinskega obroča, ki ga koordinirajo štiri aksialni dušikovi atomi, kot vidno na sliki 7 (16).



Slika 7: Kemijske strukture metaloporfirinskega razreda katalitičnih antioksidantov

Figure 7: Chemical structures of the metalloporphyrin class of catalytic antioxidants

Metaloporfirini lahko odstranjujejo superoksidni radikal, vodikov peroksid, peroksinitritni anion in lipidne perokside (17). Spojine so učinkovite *in vivo* v primeru mnogih bolezenskih stanj (preglednica 4). Ker so inhibitorji lipidne peroksidacije, lahko zaščitno delujejo v primeru endotoksičnega in hemoragičnega šoka ter akutne odpovedi ledvic. Učinkoviti so v primeru vnetja ter uspešno zavirajo apoptozo.

Metaloporfirini (spojina AEOL-10113) zakasniijo klinično manifestacijo sladkorne bolezni tipa 1. Ugotovili so, da ni pomembno le katalitično odstranjevanje radikalov, ampak tudi inhibicija avtoimune reakcije, ki vodi do razvoja sladkorne bolezni. Metaloporfirini preprečujejo aktivacijo T-celic imunskega sistema in so tudi potencialni imunomodulatorji (18).

Pregledica 4: Bolezenska stanja, kjer so se metaloporfirinski katalitični antioksidanti izkazali kot učinkoviti (povzeto po 4)

Table 4: Pathological states where metalloporphyrin class of catalytic antioxidants were particularly effective (based on ref. 4)

Bolezensko stanje	Živalska vrsta uporabljena v študiji	Oznaka katalitičnega antioksidanta
Z antigenom izvana astma	miši	AEOL-10201
Radiacijska fibroza	miši	AEOL-10113
Nitratna toleranca	podgane	AEOL-10201
Cerebralna vazokonstrikcija	miši	AEOL-10201
Diabetes	miši	AEOL-10113
Kolitis	podgane	AEOL-11201

4 Sklep

Pomembnost superoksidnega radikala in aktivnost SOD v patoloških stanjih sta temelja za razvoj mimetikov encimskih antioksidantov. Njihova uporaba bo smiselna v primerih, ko poznamo korelacijo med vlogo superoksidnega radikala pri nastanku in razvoju bolezenskega procesa. Nov pristop, kljub vzpodbudnim rezultatom, je še vedno v začetnih stopnjah razvoja, ker raziskovalci še nimajo standardiziranih postopkov za kvantifikacijo količine antioksidantov v *in vivo* pogojih ter za oceno stopnje oksidativnega stresa. Ob omenjenih problemih bo reševanje problema transporta in porazdelitve mimetika SOD po telesu verjetno lažjega značaja. V naslednjih letih bodo zaključene raziskave, ki bodo predstavljene mimetike SOD bodisi pripeljale med učinkovine bodisi se bodo morali raziskovalci ozreti po novih mimetiki antioksidantnih encimov, kot so npr. lipofilni ionofori (19) in nekateri peptidi (20). Ob sedanji stopnji poznavanja biokemičnih procesov v organizmu, v katerih so udeleženi ROS ali RNS, lahko zaključimo, da so to tako pomembni fiziološki (npr. staranje) in patološki procesi, da bodo raziskovalci poskusili vse, da pridejo do »eliksirja mladosti«, kar pomeni, da na tem področju z veliko verjetnostjo pričakujemo nova zdravila.

Katalitični antioksidanti kot nove zdravilne učinkovine

5 Literatura

1. Manček B, Pečar S. Radikali in zaščita pred poškodbami z radikali v bioloških sistemih. *Farm Vestn* 2001; 52: 133-144.
2. Kreft S, Pečar S. Vloga radikalov pri obolenjih. *Farm. Vestn* 1998; 48: 476-481.
3. Maxwell SJM, Lip GYH. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 307-317.
4. Day BJ. Catalytic antioxidants: A radical approach to new therapeutics. *Drug Discov Today* 2004; 9: 557-566.
5. Cuzzocrea S, Thiemermann C, Salvemini D. Potential Therapeutic Effect of Antioxidant Therapy in Shock and Inflammation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1147-1162.
6. Salvemini D, Riley R. SOD Mimetics are coming of age. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 367-374.
7. <http://www.metaphore.com>
8. Kinnula VL, Carpo JD. Superoxide Dismutases in the Lung and Human Lung Diseases. *Am. J. Respir Crit Care Med* 2002; 167: 1600-1619.
9. Shaffer S G. Administration of bovine superoxide dismutase fails to prevent chronic pulmonary sequelae of neonatal oxygen exposure in the rat. *J Pediatr* 1987; 110: 942-946.
10. Poli G, Leonarduzzi G, Biasi et al. Oxidative Stress and Cell Signalling. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1163-1182.
11. Riley DP, Lennon PJ, Neumann WL et al: Toward the Rational design of Superoxide Dismutase Mimics: Mechanistic Studies of the Elucidation of Substituent Effects on the Catalytic Activity of Macrocyclic Manganese(II) Complexes. *J Am Chem Soc* 119, 1997; 119: 6522-6528.
12. Wang ZG, Porreca F, Cuzzocrea S et al. A Newly Identified Role for Superoxide in Inflammatory Pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 869-878.
13. Doctrow SR, Huffman K, Marcus CM et al. Salen-Manganese Complexes as Catalytic Scavengers of Hydrogen Peroxide and Cytoprotective Agents: Structure – Activity Relationship studies. *J Med Chem* 2002; 45: 4549-4558.
14. Melov S, Wolf N, Strozyk D et al. Mice transgenic for Alzheimer disease β -amyloid develop lens cataracts that are rescued by antioxidant treatment. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 258-261.
15. McDonald MC, Di Villa Bianca R E, Wayman N S et al: A superoxide dismutase mimetic with catalase activity (EUK-8) reduces the organ injury an endotoxic shock. *Eur J Pharm* 2003; 466: 181-189.
16. Patel M, Day BJ. Metaloporphyrin class of therapeutic catalytic antioxidants. *TiPS* 1999; 20: 359-354.
17. Lee J, Hunt JA, Groves JT. Manganese Porphyrins as Redox-Coupled Peroxynitrite Reductase. *J Am Chem Soc* 1998; 120: 6053-6061.
18. Habeck M. Catalytic antioxidants prevent type 1 diabetes. *Drug Discov Today* 2002; 7: 933-943.
19. Fisher AEO, Lau G, Naughton, DP. Lipophilic ionophore complexes as superoxide dismutase mimetics. *Biochem and Biophys Res Commun* 2005; 329: 930-933.
20. Fisher AEO, Naughton, DP. Metal ion chelating peptides with superoxide dismutase activity *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 158-162.

Kanabinoidi - njihovo delovanje in učinki

Cannabinoids - their action and effects

Mateja Štampelj, Ilonka Ferjan

Povzetek: Med kanabinoide uvrščamo aktivne komponente konoplje, njihove sintetične in endogene analoge. Glavna psihoaktivna učinkovina konoplje je Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC). Farmakološke lastnosti (Δ^9 -THC) so zelo podobne lastnostim endogenih kanabinoidov. Najbolj znani endogeni kanabinoid, anandamid, je amid arahidonske kisline in etanolamina. Kanabinoidi delujejo preko visokoafinitetnih receptorjev CB1 in CB2, ki so sklopljeni s proteinom $G_{i/o}$. Do terminacije delovanja kanabinoidov pride zaradi njihovega privzema v celico, kjer se razgradijo s pomočjo encima FAAH (*fatty acid amide hydrolase*). Današnje študije so usmerjene predvsem v odkrivanje terapevtske uporabnosti kanabinoidov, saj je znano, da preprečujejo slabost in bruhanje, lajšajo bolečino, povečajo apetit, delujejo proti mišičnim krčem, lajšajo simptome pri avtoimunih obolenjih in pri glavkomu.

Ključne besede: kanabinoidi, Δ^9 -THC, anandamid, kanabinoidni receptorji, terapevtska uporaba

Abstract: Cannabinoids are the active components of *Cannabis sativa*, their synthetic and endogenous analogues. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) is the main psychoactive component of *Cannabis sativa*. Its pharmacological properties are very similar to those exerted by endogenous cannabinoids. The first endocannabinoid discovered was named anandamide, with reference to its chemical structure, the amide of arachidonic acid and ethanolamine. Cannabinoids act on specific $G_{i/o}$ -protein-coupled CB1 and CB2 receptors. The cannabinoid signaling is terminated by cellular uptake and intracellular degradative enzyme fatty acid amide hydrolase. Recent studies are focused on therapeutic uses of cannabinoids, since they exert effects in multiple conditions, including nausea and vomiting, pain loss, appetite stimulation, convulsions, autoimmune diseases and glaucoma.

Key words: cannabinoids, Δ^9 -THC, anandamide, cannabinoid receptors, therapeutic use

1 Uvod

Konoplja (*Cannabis sativa*) se kot rekreativna droga in v medicinske namene uporablja že stoletja. Vsebuje okoli 60 različnih komponent, ki jih s skupnim imenom imenujemo kanabinoidi. Glavno psihotropno učinkovino konoplje, Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC), sta leta 1964 prva izolirala Mechoulam in Gaoni (1). Kljub dolgoletni uporabi konoplje se je razmah študij o delovanju kanabinoidov začel šele leta 1990, ko so klonirali specifični kanabinoidni receptor (2). Le malo kasneje, leta 1993, je Munro dokazal, da obstajata vsaj dva tipa kanabinoidnih receptorjev. Tretje pomembno odkritje v tem času je bilo odkritje endogenih ligandov kanabinoidnih receptorjev (3, 4, 5, 6, 7). Vsa ta odkritja so sprožila ekspanzijo bazičnih raziskav o delovanju kanabinoidov in njihovih terapevtskih učinkih.

Z izrazom kanabinoidi danes poimenujemo snovi s podobno strukturo kot Δ^9 -THC in/ali snovi s podobnimi farmakološkimi lastnostmi kot Δ^9 -THC. Čeprav so nekatere snovi v konoplji strukturno podobne Δ^9 -THC imajo lahko drugačne farmakološke lastnosti. Medtem ko imajo nekatere naravne in sintetične spojine, ki se po strukturi razlikujejo od Δ^9 -THC, enake farmakološke lastnosti kot Δ^9 -THC. Vse te snovi, ki izražajo podobne farmakološke lastnosti kot Δ^9 -THC, imenujemo kanabimimetiki (8).

2 Kanabinoidni receptorji

Kanabinoidne receptorje razdelimo v podzreda CB1 in CB2. Uvrščamo jih med visokoafinitetne 7-transmembranske receptorje, ki so sklopljeni s proteinom $G_{i/o}$ in so občutljivi na inhibicijo s pertusis toksinom. Aktivacija receptorjev sproži različne znotrajcelične procese: inhibicijo adenilat-ciklaze in posledično znižanje koncentracije cAMP (ciklični adenzin-5'-monofosfat); aktivacijo z mitogeni aktiviranih protein-kinaz ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), JNK (*JUN amino-terminal kinase*) in p38 (protein, katerega velikost je 38 kDA); aktivacijo fosfatidilinozitol-3-kinaze; razgradnjo sfingomielina ter nastanek ceramidov (8, 9, 10, 11).

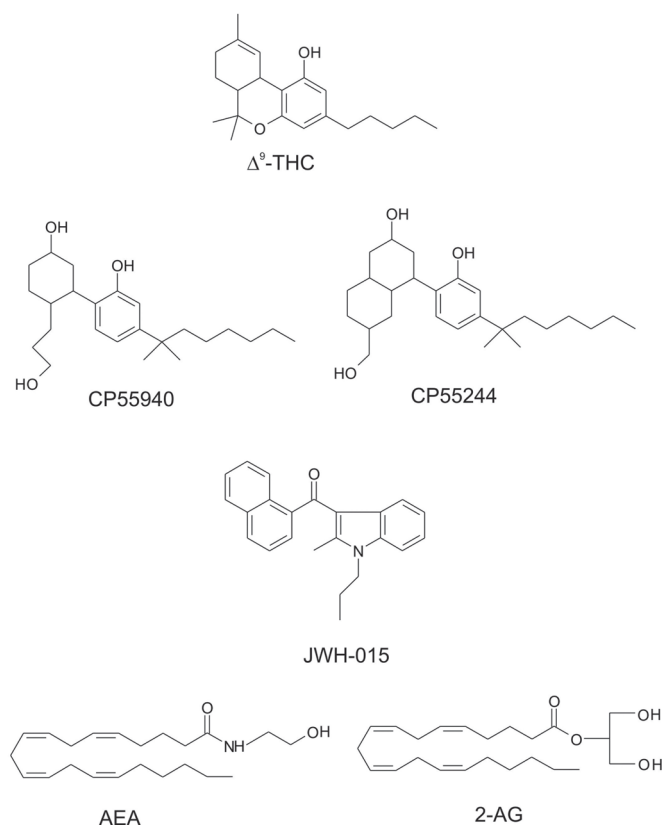
Receptorji CB1 so prisotni v centralnem živčnem sistemu in v perifernih tkivih. V možganih se nahajajo v predelih, ki uravnavajo motorične aktivnosti (bazalni gangliji in cerebelum), spomin in kognitivne funkcije (korteks in hipokampus), čustva (amigdala), senzorno zaznavanje (thalamus) in avtonomne ter endokrine funkcije (hipotalamus, pons in medula). Na periferiji jih najdemo v testisih, žilnem endoteliju, vranici in perifernih živcih. Receptorji CB2 so prisotni le na periferiji, predvsem na celicah imunskega sistema, v vranici, mandljih in limfnih vozlih. Nekateri kanabinoidi delujejo tudi na vaniloidne receptorje in na T-tip kalcijevih kanalov. Na splošno velja, da so psihoaktivni učinki kanabinoidov posredovani preko receptorjev CB1, imunomodulatorni pa preko receptorjev CB2 (8, 12, 13, 14).

asist. dr. Mateja Štampelj, univ. dipl. inž. kem. inž., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska Fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana
doc. dr. Ilonka Ferjan, mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska Fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Aktivacijo kanabinoidnih receptorjev sprožijo aktivne učinkovine konoplje, endogeni kanabinoidi in sintetični kanabinoidi. Agoniste kanabinoidnih receptorjev razdelimo glede na njihovo strukturo v štiri skupine (slika 1) (12):

1. Klasični kanabinoidi: analogi Δ^9 -THC.
2. Neklasični kanabinoidi: biciklični in triciklični analogi Δ^9 -THC.
3. Aminoalkilindoli: sintetični kanabinoidi.
4. Derivati arahidonske kisline: endogena kanabinoida anandamid in 2-arahidonilglicerol.

Vse te spojine služijo kot farmakološko orodje za študij mehanizma delovanja kanabinoidov in predstavljajo osnovo za razvoj klinično uporabnih kanabinoidov.

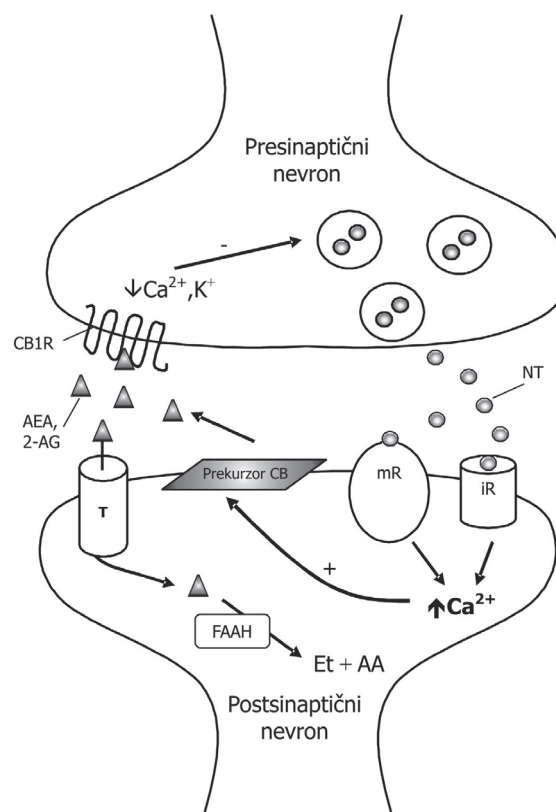


Slika 1: Strukturne formule agonistov kanabinoidnih receptorjev. Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC): klasični kanabinoid; CP55940 in CP55244: neklasična kanabinoida; JWH-015: aminoalkilindol; anandamid (AEA) in 2-arahidonilglicerol (2-AG): derivata arahidonske kisline.

Figure 1: Chemical structures of cannabinoid receptor agonists. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC): classical cannabinoid; CP55940 and CP55244: nonclassical cannabinoids; JWH-015: aminoalkylindole; anandamide (AEA) and 2-arachidonyl-glycerol (2-AG), arachidonic acid derivatives.

3 Endogeni kanabinoidni sistem

Aktivacija kanabinoidnih receptorjev z Δ^9 -THC, kot tudi njegovimi sintetičnimi analogi povzroči v organizmu enak biološki odgovor kot aktivacija z endogenimi ligandi. Najpomembnejša endogena kanabinoida, anandamid (arahidoniletanolamid, AEA) in 2-arahidonilglicerol (2-AG), v največjih koncentracijah nastajata v možganih. Oba spadata med avtakoide oziroma lokalne hormone, za katere je značilno, da povzročijo biološki učinek v bližini mesta nastanka. Koncentraciji AEA in 2-AG v organizmu močno narasteta pri patofizioloških procesih, kot so: miokardni infarkt, ishemija, nevronske poškodbe idr. (15). Endogeni agonisti kanabinoidnih receptorjev so še 2-arahidonilglicerileter (2-AGE), virodhamin (O-arahidoniletanolamin) in N-arahidonildopamin (NADA). Kanabimimetične lastnosti izraža tudi palmitoiletanolamid (PEA), ki pa verjetno ne deluje preko receptorjev CB1 in CB2 (6, 7, 8, 16).



Slika 2: Endogeni kanabinoidni sistem.

NT, neurotransmitter; mR, metabotropni receptor; iR, ionotropni receptor; T, prenašalec; Et, etanolamin; AA, arahidonska kislina; CB1R, receptor CB1; AEA, anandamid; 2-AG, 2-arahidonilglicerol; FAAH, angl. fatty acid amide hydrolase.

Figure 2: The endogenous cannabinoid system.

NT, neurotransmitter; mR, metabotropic receptor; iR, ionotropic receptor; T, transporter; Et, ethanolamine; AA, arachidonic acid; CB1R, CB1 receptor; AEA, anandamide; 2-AG, 2-arachidonylglycerol; FAAH, fatty acid amide hydrolase.

Pregledni članki - Review Articles

Kemijsko so endogeni kanabinoidi amidi in estri maščobnih kislin (slika 1). Prvi je bil izmed endogenih kanabinoidov izoliran anandamid, zato je o njegovem delovanju tudi največ znanega (16). Prekurzor za sintezo anandamida je membranski fosfolipid N-arahidonilfosfatidiletanolamin, ki ga fosfolipaza D hidrolizira v anandamid. Sinteza ne poteka spontano, temveč je potreben ustrezen fiziološki ali patološki dražljaj (8, 16, 17, 18).

V nevronih sproži sintezo anandamida vezava neurotransmiterja, ki se sprostijo iz presinaptičnega nevrone, na ustreznih ionotropnih ali metabotropnih receptorih na postsinaptičnem nevronu (slika 2). To sproži dvig koncentracije citosolnih prostih ionov kalcija v postsinaptičnem nevronu, kar je dražljaj za sintezo in sproščanje endokanabinoidov iz njihovega prekursorja v membrani. Sproščeni kanabinoidi se vežejo na receptorje CB1 na presinaptični membrani. Aktivirani receptorji nato inhibirajo napetostno odvisne kalcijeve kanale in aktivirajo kalijeve kanale. Zaradi povečane difuzije kalijevih ionov iz celice se zmanjša depolarizacija presinaptične membrane. Posledica je inhibicija sproščanja neurotransmiterjev, kot so glutamat, dopamin in γ -aminomaslena kislina (GABA), ki imajo fiziološke učinke pri procesih, kot so učenje, gibanje in spomin (8, 13, 19).

Terminacija bioloških učinkov anandamida poteka v dveh stopnjah. V prvi stopnji potuje anandamid nazaj v celico, v drugi stopnji pa se razgradi z encimatsko hidrolizo s pomočjo encima FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) (slika 2). Glede na to, da je anandamid lipofilna spojina, lahko potuje v celico s pasivno difuzijo v smeri koncentracijskega gradienta. Transport anandamida v celico omogoča tudi selektivni prenašalec imenovan AMT (*anandamide membrane transporter*), ki se nahaja v plazemski membrani in deluje reverzibilno. Znana sta še dva mehanizma, po katerih lahko pride do privzema anandamida v celico, in sicer s transportom v znotrajcelične membranske vezikle in z endocitozo (20, 21, 22, 23, 24).

Encim FAAH, ki poleg anandamida hidrolizira tudi druge amide in estre maščobnih kislin, se nahaja v znotrajceličnih membranah. Inhibira ga inhibitor serin-proteaz PMSF (*phenylmethylsulfonyl fluoride*). Anandamid se z FAAH razgradi v arahidonsko kislino in etanolamin, 2-AG pa v arahidonsko kislino in glicerol. Arahidonska kislina, ki nastane pri hidrolizi se lahko metabolizira v eikozanoide, vendar se je večina vgradi v membranske fosfolipide. Vse te snovi, ki sodelujejo pri procesu sinteze, privzema in razgradnje kanabinoidov, vključno z endokanabinoidnimi ligandi in njihovimi receptorji, imenujemo endokanabinoidni sistem (13, 15, 25).

4 Terapevtski učinki kanabinoidov

Razmah študij o delovanju kanabinoidov se je pojavil zlasti zaradi njihove potencialne terapevtske uporabe, saj je znano da:

- Preprečujejo slabost in bruhanje, ki sta pogosta stranska učinka pri kemoterapiji raka.

V sedemdesetih in osemdesetih letih 20-tega stoletja so dokazali, da so kanabinoidi vsaj tako učinkoviti antiemetiki kot dopaminski D2 antagonisti, ki so se v tem času veliko uporabljali kot antiemetiki. Danes se kot zdravilo proti slabosti in bruhanju zaradi kemoterapije uporablja sintetični Δ^9 -THC, dronabinol, in njegov analog nabilone.

- Povečajo apetit.

Pri več kot polovici bolnikov z rakom sta pogosta simptoma izguba telesne teže in podhranjenost. Najpomembnejša posledica prekomerne izgube telesne teže je slabše preživetje bolnikov z rakom. Hujšanje se pojavi tudi pri bolnikih, okuženih z virusom HIV. Pri teh bolnikih je pomembno, da ohranijo zdrav apetit in telesno težo, kar pripomore, da se lažje izognejo infekcijam. Študije kažejo, da Δ^9 -THC in ostali kanabinoidi izboljšajo apetit, povečajo vnos kalorij v organizem in preprečijo izgubo telesne teže. Nasprotno od kanabinoidnih agonistov, kanabinoidni antagonist zmanjšajo apetit in sprožijo izgubo telesne teže.

Kanabinoidni CB1 antagonist rimonabant (SR141716) je kot sredstvo za hujšanje trenutno v fazi III kliničnega testiranja.

- Lajšajo bolečino.

Kanabinoidi preko aktivacije receptorjev CB1v možganih, hrbtenjači in živčnih končičih zmanjšajo zaznavanje bolečine. Poleg tega lahko periferni receptorji CB2 zavirajo sproščanje bolečinskih in vnetnih mediatorjev. Študije kažejo, da kanabinoidi lajšajo bolečino po operaciji in migreno.

- Zmanjšajo mišično šibkost.

Kanabinoidi zmanjšajo simptome, ki se pojavijo pri multipli sklerozi, še posebej odpravljajo krče in sproščajo mišice, zmanjšajo izgubo koordinacije in blažijo tremor.

- Zmanjšajo intraokularni tlak pri glavkomu.

Glavkom je bolezen, pri kateri se tlak v zraku poveča, kar poškoduje vidni živec in povzroči izgubo vida. Kanabinoidi zmanjšajo tlak v zraku za 20-40 %.

- Delujejo imunosupresivno.

Kanabinoidi zavirajo proliferacijo limfocitov, nastanek protiteles in aktivnost makrofagov.

- Zmanjšajo rast tumorskih celic in povzročijo njihovo smrt.

Inhibirajo tudi tumorsko angiogenezo in nastanek metastaz, ob tem pa ne poškodujejo netransformiranih zdravih celic (8).

5 Nezaželeni učinki kanabinoidov

Kljub terapevtskemu potencialu ostaja uporaba kanabinoidov v medicinske namene omejena zaradi njihovih psihoaktivnih učinkov na centralni živčni sistem. Te razdelimo v štiri skupine: (a) emocionalne (evforija, izbruhi smeja), (b) senzorne (izkrivljeno zaznavanje časa in prostora, dezorientacija), (c) somatske (vrtočlavlava, zmanjšane motorične sposobnosti), (d) kognitivne (zmedenost, zmanjšana sposobnost spomina, motnje v koncentraciji). Psihotropni učinki kanabinoidov v možganih so skoraj v celoti posredovani preko receptorjev CB1. Da bi se izognili učinkom na centralni živčni sistem so za razvoj terapevtsko uporabnih kanabinoidov zanimivi selektivni agonisti oziroma antagonisti receptorjev CB2. Kanabinoidi pa ne delujejo le na možgane, temveč lahko prizadenejo tudi druge organske sisteme: (a) kardiovaskularni (tahikardija), (b) respiratorni

(bronhodilatacija), (c) mišičnoskeletni (mišična relaksacija) in (d) gastrointestinalni (zmanjšana peristaltika). Našteti centralni in periferni učinki kanabinoidov so bolj izraziti pri kadilcih, ki uporabljajo kanabinoide kot rekreacijsko drogo, medtem ko pri kontrolirani klinični uporabi ti učinki niso vedno zaznavni (8).

Strokovnjaki uvrščajo kanabinoide na dno seznama snovi, ki povzročajo odvisnost. Toleranca se razvije pri težjih uporabnikih kanabinoidov in je posledica zmanjšanja števila receptorjev. Kanabinoidi so lipidotopni in se iz telesa izločajo počasi. Znaki abstinenčne krize, ki se zaradi nenadne prekinitve lahko pojavijo pri kroničnih kadilcih kanabinoidov so razdražljivost, nespečnost, nemir in vročica. Ti simptomi se običajno pojavijo v blagih oblikah in jih občasni uživalec sploh nima. Podobno niso opazili odtegnitvenih simptomov pri kronični terapiji z Δ^9 -THC. Kanabinoidi spadajo med sorazmerno varne terapevtske učinkovine. S poskusi na živalih so ocenili, da bi bila smrtna doza enaka 40.000-kratni normalni dozi (3, 13, 19).

6 Sklep

Čeprav se kanabinoidi uporabljajo že stoletja, se je razmah študij o delovanju kanabinoidov pojavil šele v zadnjem desetletju in pol, po odkritju kanabinoidnih receptorjev in njihovih endogenih ligandov. Raziskave ne potekajo le v smeri bazičnega mehanizma delovanja kanabinoidov, temveč so usmerjene tudi v odkrivanje terapevtsko uporabnih učinkov kanabinoidov. Danes se kanabinoidi uporabljajo v klinični praksi predvsem na področjih, kjer ni drugih ustrežnejših terapevtskih metod. Problem klinične uporabe kanabinoidov namreč še vedno ostajajo njihovi psihotropni učinki. Za razvoj terapevtsko uporabnih kanabinoidov so zato zanimive predvsem učinkovine, ki nimajo nezaželenih učinkov na centralni živčni sistem. Nadaljnje bazične, predklinične in klinične raziskave so potrebne, da bi ugotovili kakšna je dejanska terapevtska uporabnost kanabinoidov.

7 Literatura

- Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1965; 87: 3273-5.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346(6284): 561-4.
- De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T et al. Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2): 191-209.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365(6441): 61-5.
- Di Marzo V, Fontana A, Cadas H et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*. 1994; 372(6507): 686-91.
- Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KO et al. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? *Curr Med Chem* 2002; 9(6): 663-74.
- Lambert DM, DiPaolo FG, Sonveaux P et al. Analogues and homologues of N-palmitoylethanolamide, a putative endogenous CB(2) cannabinoid, as potential ligands for the cannabinoid receptors. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1440(2-3): 266-74.
- Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10): 745-55.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. 2002; 54(2): 161-202.
- Melck D, Rueda D, Galve-Roperh I et al. Involvement of the cAMP/protein kinase A pathway and of mitogen-activated protein kinase in the anti-proliferative effects of anandamide in human breast cancer cells. *FEBS Lett* 1999; 463(3): 235-40.
- Sanchez MG, Ruiz-Llorente L, Sanchez AM, Diaz-Laviada I. Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. Involvement in Raf-1 stimulation and NGF induction. *Cell Signal* 2003; 15(9): 851-9.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 129-80.
- Lopez-Rodriguez ML, Viso A, Ortega-Gutierrez S et al. Design, synthesis and biological evaluation of new endocannabinoid transporter inhibitors. *Eur J Med Chem* 2003; 38(4): 403-12.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:345-58.
- Mechoulam R, Frider E, Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998; 359(1): 1-18.
- De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141(5): 765-74.
- Hansen HS, Moesgaard B, Hansen HH et al. N-Acylethanolamines and precursor phospholipids - relation to cell injury. *Chem Phys Lipids*. 2000 Nov;108(1-2):135-50.
- Schmid HH. Pathways and mechanisms of N-acylethanolamine biosynthesis: can anandamide be generated selectively? *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2): 71-87.
- Day TA, Rakhshan F, Deutsch DG et al. Role of fatty acid amide hydrolase in the transport of the endogenous cannabinoid anandamide. *Mol Pharmacol* 2001; 59(6): 1369-75.
- Deutsch DG, Glaser ST, Howell JM et al. The cellular uptake of anandamide is coupled to its breakdown by fatty-acid amide hydrolase. *J Biol Chem* 2001; 276(10): 6967-73.
- Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1): 7-14.
- Maccarrone M, Bari M, Battista N et al. Endocannabinoid degradation, endotoxic shock and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1(1): 53-63.
- Bisogno T, MacCarrone M, De Petrocellis L et al. The uptake by cells of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous agonist of cannabinoid receptors. *Eur J Biochem* 2001; 268(7): 1982-9.
- Maccarrone M, Finazzi-Agro A. Anandamide hydrolase: a guardian angel of human reproduction? *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(7): 353-7.
- Ueda N, Puffenberger RA, Yamamoto S et al. The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Chem Phys Lipids* 2000; 108(1-2): 107-21.

Določanje fizikalnih lastnosti in strukture farmacevtsko uporabnih mikroemulzij

Doktorska disertacija Filipa Podlogarja, mag. farm.

Filip Podlogar, mag. farm., mladi raziskovalec na Katedri za farmacevtsko tehnologijo in študent podiplomskega študija Biomedicina na Fakulteti za farmacijo, je zagovarjal svojo doktorsko disertacijo decembra 2005 pred komisijo, ki so jo sestavljali prof. dr. Stane Srčič, izr. prof. Franc Vrečer, izr. prof. dr. Marija Bešter Rogač in izr. prof. dr. Mirjana Gašperlin. Raziskovalno delo je opravil na Katedri za farmacevtsko tehnologijo Fakultete za farmacijo in Katedri za fizikalno kemijo Fakultete za kemijo in kemijsko tehnologijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mirjane Gašperlin in somentorstvom prof. dr. Marije Bešter Rogač.

V doktorskem delu je Filip Podlogar proučeval mikroemulzije, ki predstavljajo novejšje koloidne nosilne sisteme, primerne za različne načine aplikacij. Izkazujejo številne prednosti, med katere sodijo termodinamična stabilnost, spontan nastanek, transparentnost, enostavna tehnologija izdelave in velika solubilizacijska kapaciteta, kar olajšuje vgrajevanje tako lipofilnih kot hidrofilnih zdravilnih učinkovin.

Struktura mikroemulzij je relativno zapletena in v podrobnostih opisana le za enostavnejše sisteme s pogosto nizko koncentracijo površinsko aktivnih snovi. V farmacevtsko uporabnih mikroemulzijah je praviloma prisotna velika koncentracija emulgatorjev, ki so pogosto zmesi. Številne metode pri teh pogojih zato niso uporabne ali pa ne dajo zanesljivih rezultatov. Katera oblika urejenosti bo prevladovala, določata medfazna energija ter prosta energija ukrivljenosti medfaznega filma.

Kandidat je na osnovi sodobnih znanstvenih spoznanj načrtoval sestavo mikroemulzij, pri čemer je kot glavni kriterij izbire upošteval fiziološko sprejemljivost posameznih sestavin. Kot emulgator je izbral Tween 40®, kot koemulgator Imwitor 308®, izopropilmiristat kot lipofilno fazo in bidestilirano vodo kot hidrofilno fazo. Vse štiri komponente so kemijsko dobro definirane in so primerne tako za dermalno kot peroralno aplikacijo. Izdelal je pseudotrikomponentni fazni diagram s pristopom razredčevanja. Predhodno pripravljenim različnim zmesem, sestavljenim iz obeh emulgatorjev s stalnim masnim razmerjem 1 : 1 in tretje komponente (voda ali izopropilmiristat), je postopoma dodajal še četrto. Na takšen način je izdelal veliko število vzorcev, ki pokrivajo vsa področja v faznem diagramu. Sistemom, ki jih je na osnovi preliminarnih testov označil kot mikroemulzije, je nato določil strukturo s pomočjo merjenja naslednjih fizikalnih količin: specifične električne prevodnosti, površinske napetosti, gostote (ter izračuna presežnega volumna), viskoznosti, entalpij prehodov, dodatno pa je izdelane sisteme ovrednotil še z ozkokotnim sipanjem rentgenske svetlobe (SAXS) in transmisijsko elektronsko mikroskopijo (FF TEM). Na osnovi rezultatov doktorskega dela Filipa Podlogarja je možnih več pomembnih zaključkov, ki bi lahko v bodoče olajšali in pospešili razvoj mikroemulzij kot nosilnih sistemov:

- Določanje specifične električne prevodnosti in površinske napetosti sta primerni metodi za identifikacijo prehodov kapljične strukture – bikontinuirana faza.

- Poznavanje gostote omogoča izračun presežnega volumna. Kandidat je dokazal, da le-ta dobro korelira z jakostjo interakcij med različnimi komponentami v mikroemulziji – ob povečanju interakcij se presežni volumen zmanjša.
- Z merjenjem viskoznosti je kandidat potrdil obstoj lamelnega območja, za katerega je značilna opazno povečana viskoznost sistema, kar je lahko uporabno pri načrtovanju dermatikov, kjer je višja viskoznost pri aplikaciji na kožo zaželena.
- Termično analizo je doktorand izvedel tako, da je proučeval zamrzovanje vode v vzorcih. Metoda primarno pokaže jakost interakcije vodnih molekul z emulgatorji, kar vpliva na strukturiranost sistema.
- SAXS je od preskušanih metod edina, ki omogoča neposreden pogled v notranjo strukturo sistema. Omejitev za metodo predstavljajo tisti vzorci, kjer je količina emulgatorjev visoka. Po pričakovanju je kandidat iz sipalnih krivulj detektiral prehode med različnimi strukturami mikroemulzij, še zlasti je dobro viden prehod v lamelarno strukturo. Izračunal je tudi debelino lamel in ocenil njihovo nabrekanje. Za sisteme z nizkim deležem emulgatorjev je vpeljal matematično transformacijo sipalnih krivulj v realni prostor. Postavil je ustrezen model notranje strukture in model, ki opisuje interakcije med delci ter tako izračunal realne vrednosti za velikost in obliko delcev (kapljic).
- Navedene ugotovitve so potrdili posnetki struktur z FF-TEM.

V zadnjem delu doktorske disertacije je doktorand uporabil tako pridobljeno znanje za izdelavo hibridnih nevronske mreže, ki so sposobne predvideti tip mikroemulzije bodisi iz podatkov o njeni sestavi bodisi neposredno iz DSC-termograma. Za učenje mreže je uporabil genetski algoritem, ki predstavlja naj sodobnejši pristop. Izdelani in naučeni nevronske mreže sta bili z veliko verjetnostjo sposobni napovedati tip mikroemulzije.

Doktorand Filip Podlogar je tako v doktorskem delu uspel poiskati metode za določevanje fizikalnih lastnosti in strukture realnih, farmacevtsko uporabnih mikroemulzij. Razvil je pristope, ki so uporabni tudi na sistemih z večjim deležem emulgatorskih snovi. Rezultati potrjujejo, da ni univerzalne metode, ki bi bila občutljiva na vse strukturne prehode, saj praviloma ena metoda sama ne daje rezultatov z dovolj veliko zanesljivostjo. Zato je potrebno poseči po naboru komplementarnih metod in kritično primerjati dobljene rezultate. Le tako je mogoče dobiti zanesljive informacije o strukturi in lastnostih posameznih mikroemulzijskih sistemov, kar bi lahko pospešilo raziskave mikroemulzij kot koloidnih dostavnih sistemov za slabo topne učinkovine.

Rezultate svojega raziskovalnega dela je doktor Filip Podlogar objavil v treh raziskovalnih člankih, še trije pa so v postopkih sprejemanja v revijah s faktorjem vpliva.

Izr. prof. dr. Mirjana Gašperlin
Fakulteta za farmacijo

Novice iz sveta farmacije

Urejšajo: dr. Andrijana Tivadar, Petra Slanc, Marjetka Smolej, dr. Bojan Doljak, prof. dr. Borut Štrukelj

Dve klinični študiji z resnimi neželenimi učinki in smrtnostjo

Pripravil Bojan Doljak

Iz Londona in Chicaga sta v javnost z enodnevnim zamikom prišli novici o dveh različnih kliničnih študijah, v katerih je resne neželene učinke utrpelo 6 zdravih prostovoljcev in umrlo 11 bolnikov.

V klinični študiji I. faze, ki jo je v Londonu izvajala družba Parexel za nemškega proizvajalca TeGenero, so se pri vseh šestih zdravih prostovoljcih že nekaj minut po dajanju učinkovine z začasnim imenom TGN-1412 pojavile hude bolečine glave, močno oteženo dihanje in bruhanje. Vse v kritičnih stanjih so takoj prepeljali na intenzivni oddelek. Pri dveh prostovoljcih, ki sta prejela placebo pripravek, težav ni bilo. Po pripovedovanju svojcev, naj bi bile, najverjetneje zaradi dajanja velikih količin infuzij, glave in vratovi bolnikov zelo otežene. Zdravniki sumijo, da je prizadeta večina organov, vendar trdijo, da bodo otekline s časom izginile. Zdravstvene oblasti so, da bi preprečile poškodbe pri novih prostovoljcih, obvestile bolnišnice po svetu, naj prenehajo testirati TGN-1412. Učinkovina, ki naj bi se uporabljala za zdravljenje avtoimunskih in vnetnih boleznih ter levkemije, je v četrtem letu razvoja in po trditvah strokovnjakov, na podlagi dosedanjih *in vitro* ter *in vivo* testov ni bilo moč sklepati, da bo imela tako drastične negativne učinke na ljudeh. Britanska agencija za zdravila je o dogodku že sprožila preiskavo.

V ZDA je v klinični študiji III. faze sodelovalo 648 bolnikov v skupini, ki je 24 tednov dnevno prejela učinkovino donepezil, in 326 bolnikov v skupini, ki je prejela placebo pripravek. Donepezil, ki je bil uporabljen v študiji, tržišča skupaj japonska farmacevtska družba Eisai in Pfizer. V terapevtski skupini je umrlo 11 bolnikov, medtem ko v kontrolni skupini ni bilo smrtnosti. Študija je bila izvedena v 9 državah in je vključevala samo bolnike z vaskularno demenco brez

predhodne diagnoze Alzheimerjeve bolezni. Večina je zaradi preživetja kapi in težav s srcem že prej prejela zdravila za zdravljenje kardiovaskularnih bolezni.

Donepezil je prvič dobil dovoljenje za promet sredi devetdesetih let in se uporablja za lajšanje simptomov pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni. Donepezil reverzibilno zavira encim acetilholinesterazo. Po registru zdravil RS spada v skupino zdravil za zdravljenje demence (N06D), dovoljenje za promet v Sloveniji pa imata zdravili z lastniškima imenoma Aricept® in Yasnal® kot filmsko obložene tablete z jakostjo 5 mg in 10 mg. Donepezil ne odpravlja vzrokov bolezni, ampak prek zaviranja hidrolize acetilholina v holinergičnih nevronih v centralnem živčevju deloma izboljša spoznavne sposobnosti bolnika, kot so spomin, orientacija, pozornost, razsodnost ter govorne in druge motorične sposobnosti. Z zmanjševanjem števila še aktivnih holinergičnih nevronov se s časom lahko zmanjšuje tudi učinkovitost donepezila. Namen študije je bil potrditi nove učinke donepezila, s katerimi bi lahko razširili njegovo uporabo še na zdravljenje vaskularne demence, ki lahko nastane kot posledica možganske kapi ali okvarjenih žil v možganih. V študiji so statistično značilno izboljšanje nekaterih sposobnosti bolnikov (npr. spoznavnih funkcij) v terapevtski skupini v primerjavi s kontrolno skupino tudi potrdili.

Kljub vznemirjenju, ki jo je novica o 11 smrtih povzročila v javnosti, izvajalci študije trdijo, da ni razloga za preplah, saj se je v okviru dosedanjih indikacij učinkovina v 10 letih uporabe izkazala kot varna in učinkovita. Strokovnjake je bolj kot smrtnost v terapevtski skupini, presenetila odsotnost smrtnosti v kontrolni skupini, z ozirom na starost in obolevost bolnikov. Na podlagi dveh predhodnih študij o zdravljenju vaskularne demence z donepezilom so ocenili, da naj bi bila smrtnost v kontrolni skupini okrog 2 odstotka, razlika s terapevtsko skupino glede smrtnosti pa ne bi smela biti statistično značilna. Smrtnost v terapevtski skupini v dveh predhodnih študijah je bila namreč podobna smrtnosti v zgoraj omenjeni študiji. Zanimiv je še podatek, da se zdravilo

Aricept® že uporablja tudi za indikacijo vaskularne demence v manj kot desetih državah v svetu, med katerimi sta tudi Indija in Južna Koreja.

Novici objavljeni: 16. in 17. marca 2006

Viri:

<http://edition.cnn.com/2006/HEALTH/03/16/uk.clinical/index.html>

<http://edition.cnn.com/2006/HEALTH/03/17/health.eisai.reut/index.html>

http://www.aricept.com/pi/aricept_pi.htm

Učinkovine, pridobljene iz genetsko spremenjenih živali

Pripravila: Petra Slanc

Pred kratkim je EMEA zavrnila proizvajalce, ki so želeli pridobiti dovoljenje za trženje humanega antikoagulantnega antitrombina, pridobljenega iz kozjega mleka genetsko spremenjene živali. Petnajstletni razvoj genetsko spremenjenih živali, v katerih se je protein stabilno izražal v mleku, in oblikovanja farmacevtske oblike je bil kljub desetletnim izkušnjam dela z genetsko spremenjenimi živalmi zavrnjen. Na Agenciji so izpostavili, da je bil predlog zavrnjen zaradi premajhnega števila preiskovancev in ne zaradi uporabe genetsko spremenjenih živali *per se*. Glede na odzive proizvajalcev je izražanje antitrombina v kozje mleko zelo učinkovito in relativno poceni, saj je tradicionalno pridobivanje rekombinantnih proteinov v primeru velikih proteinov kot je antitrombin zelo oteženo. Proizvajalec je vgradil kopijo gena za humani antitrombin v genetski zapis kože, ki je vezan na proces produkcije mleka. DNA so vbrizgali v embrio, kozo pa so gojili po konvencionalni metodi. Vgradnja genetskega konstrukta je po proizvajalčevih zagotovilih preprostejši del procesa, največje probleme so imeli s čiščenjem. Stopnja čistote proteina je seveda morala ustrezati zahtevam za izvedbo kliničnih študij.

Zanimivosti iz stroke

EMA je v tem primeru priporočala, da naj bi učinkovino testirali na vsaj 12 bolnikih med operacijo, vendar pa je proizvajalec potrdil delovanje le na petih, ki jih je priznala EMA, devet pa jih je zavrnila, saj so bili to primeri rojstev, ki naj bi po zagotovilih EMA-e ne spadali strogo v okvir testnega postopka. Agencija je izpostavila tudi dejstvo, da naj bi samo zdravilo na trgu imelo še dodatno stopnjo čiščenja – filtracijo, ki pa jo za pripravke, testirane v klinični študiji, niso opravili. Poleg tega je Agencija prav tako izpostavila pomanjkljive raziskave imunskega odziva bolnikov na pripravek, v smislu tvorbe protiteles.

Proizvajalec se bo na samo zavrnitev pritožil, saj menijo, da so bile opravljene študije v skladu s pravili pridobivanja dovoljenja za trženje.

Prav tako bo zanimivo spremljati dogajanja na drugi strani Atlantika, saj je v ZDA pripravljen predlog registracije laktoferina, ki ga pridelujejo s pomočjo krav oziroma iz kravjega mleka. Vendar pa bo laktoferin registriran kot prehransko dopolnilo, zato lahko pričakujemo nekaj več olajševalnih okoliščin.

Vir:

Nature.news: 24 February 2006; [doi:10.1038/news060220-17](https://doi.org/10.1038/news060220-17)

OPOZORILO FDA za salmeterol v kombinaciji s flutikazonom v prašku za inhaliranje

Pripravila: Marjetka Smolej

FDA je novembra 2005 izdala opozorilo za zdravilo, ki vsebuje salmeterol v kombinaciji s flutikazonom. Uporablja se za zdravljenje reverzibilne zapore dihalnih poti, vključno z astmo, kot tako imenovan bronhodilatator. Salmeterol je selektivni dolgodelujoči simpatikomimetik beta₂ adrenergičnih receptorjev, ki je povezan s povečanim tveganjem za resno poslabšanje astme in z astmo povezane smrti.

FDA je zato zahtevala, da navodila vseh zdravil z dolgodelujočimi simpatikomimetiki beta₂ adrenergičnih receptorjev vsebujejo

več informacij o povečanem tveganju za resno poslabšanje astme in z astmo povezane smrti.

Istočasno je FDA izdala tudi naslednja priporočila:

- Kombinacija salmeterola s flutikazonom naj ne bo zdravilo prvega izbora.
- Uporaba kombinacije salmeterola s flutikazonom naj bi bila namenjena le bolnikom, ki se ne odzivajo dovolj dobro na druga zdravila za zdravljenje astme.
- Svetovati bolnikom, da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se astma poslabša.

Smernice Svetovne zdravstvene organizacije (*World Health Organization* (WHO)) in *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) priporočajo inhalacijske glukokortikoide v kombinaciji z dolgodelujočimi simpatikomimetiki beta₂ adrenergičnih receptorjev kot zdravilo prvega izbora le v primeru, če nizko ali srednje odmerni inhalacijski glukokortikoidi ne uravnavajo astme dovolj dobro.

Pri nas registrirano zdravilo Seretide® vsebuje tako dolgodelujoči simpatikomimetik beta₂ adrenergičnih receptorjev, kot tudi inhalacijski glukokortikoid, zato se njegova uporaba priporoča le pri bolnikih z astmo, ki se ne odzivajo dovolj dobro na zdravljenje z nizko ali srednje odmernimi inhalacijskimi glukokortikoidi brez dolgodelujočega simpatikomimetika, ali pri bolnikih z astmo, ki že jemljejo to kombinacijo zdravil.

Na osnovi polemik, povezanih z dolgodelujočimi simpatikomimetiki beta₂ adrenergičnih receptorjev pri zdravljenju astme, ki povečujejo tveganje za resno poslabšanje astme in z astmo povezane smrti, je ugledna revija *CMAJ* objavila tudi priporočila za uporabo:

- Ne uporabljati kot monoterapijo,
- ne uporabljati kot olajševalec »po potrebi«,
- ne predpisati na novo ob akutnem poslabšanju astme,
- ne uporabljati kot nadomestilo za inhalacijske glukokortikoide,
- predpisati v najnižjem možnem odmerku.

Viri:

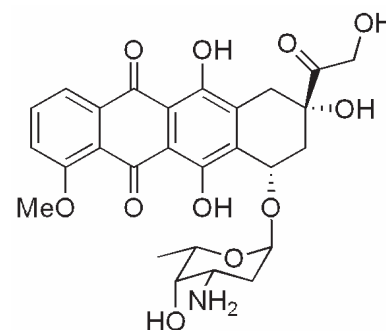
<http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm>
<http://www.cmaj.ca>
<http://www.zdravila.net>

Kdo bo koga!

Pripravila: Petra Slanc

V zelo priznani reviji *Cancer Cell* je bila objavljena zanimiva študija, ki opisuje raziskovanje različnih skupin spojin, ki bi rakavim celicam preprečevale razvoj odpornosti na antineoplastične učinkovine. Raziskovalci omenjene študije so razvili način, kako pretentati rakave celice, ki so razvile odpornost, da doksorubicin kljub temu uspešno deluje.

Doksorubicin je antraciklinski glikozid. Deluje specifično na celični ciklus, in sicer na fazo S celične delitve. Natančen mehanizem njegovega protitumornega delovanja še ni povsem pojasnjen, vendar pa je vezan na interkalacijo v dvojnovojačnico DNA. Pri tem pride do stabilizacije topoizomeraze II, kar prepreči razvijanje verige dvojne vijačnice, s tem pa sta motena procesa podvojevanja in prepisovanja DNA. Motnja se izrazi kot propad celic, saj je moten vitalni mehanizem preživetja. Pri številnih rakavih oblikah je eden od ključnih motenih procesov apoptoza ali celična smrt. Skupina raziskovalcev je preresetala številne spojine, ki naj bi odporne rakave celice zopet spodbudile v smeri izgube odpornosti na učinkovine. Plod raziskav so tako imenovani indoksini. Indoksini spodbudijo izražanje proteina topoizomeraze II α , ki ga doksorubicin potrebuje za uspešno delovanje, poleg tega pa se zaradi povečanja izražanja topoizomeraze II α stopnja učinkovitosti doksorubicina v celicah še dodatno zviša.



doksorubicin

Viri:

Research highlights (2006); *NATURE* 440

DAN SLOVENSКИH LEKARN

26. september 2005

Jelka Dolinar

26. septembra 2005 je Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu organizirala prvi Dan slovenskih lekarn. Veliko idej in motivacije je v izvedbo Dneva slovenskih lekarn prispevala Tatjana Kogovšek Vidmar, ki je tudi dala pobudo za organizacijo dogodka. Sodelovali so še člani organizacijskega odbora: Jelka Dolinar, Dušan Hus, Ljubica Lovišček, Lidija Pavlovič, mag. Nina Pisk, Danica Haring Šegedin in Marina Urbanc Mokotar. Vsebinsko informativnih lističev so pripravili mag. Boštjan Debeljak, mag. Nina Pisk, Tatjana Kogovšek Vidmar in mag. Miroslava Abazovič, strokovno podporo pa so pri tem nudili prof. dr. Aleš Mrhar in Barbara Razingar Mihovec.

Organizatorji so pripravili 6 informativnih lističev, ki so bili na voljo v vseh slovenskih lekarnah in so bili namenjeni varni uporabi zdravil. Predstavljeni so bili razlogi, zakaj je pomembno prihajati po zdravila, prehranska dopolnila in druge izdelke za varovanje zdravja v lekarno. Z informativni lističi je Sekcija farmacevtov javnih lekarn želela spodbuditi ljudi, da se dobro seznanijo z zdravili, ki jih uporabljajo. Prispevati je želela k boljšemu razumevanju strokovnih izrazov v spremnih lističih, ki so priloženi zdravilom. Na razpolago sta bila tudi dva lističa o zdravilih v času nosečnosti in dojenja. Lističe objavljamo.

Dan slovenskih lekarna je potekal v času, ko je vlada pripravljala spremembo Zakona o zdravilih, s katerim je, med drugim, nameravala distribucijo zdravil brez recepta razširiti tudi izven lekarn.

Slovensko farmacevtsko društvo je ob dnevu slovenskih lekarn organiziralo novinarsko konferenco, še prej pa okroglo mizo, na kateri so sodelovali predstavniki vseh ustanov, tako državnih kot tistih iz gospodarstva, ki so kakorkoli povezane z lekarništvo. Vsak izmed udeležencev je predstavil svoj pogled na vlogo lekarn v zdravstvenem sistemu in pomen lekarništa za ustanovo, ki jo predstavlja. Skupna ugotovitev je bila, da se bo morala lekarniška dejavnost, tako kot druge službe javnega značaja, prilagoditi tržnim zahtevam. Ker pa predstavlja lekarniška storitev del zdravstvene storitve, je obveljalo stališče, da bi spremembe sistemske zakonodaje morali izpeljati na način, ki bo za javno zdravje najbolj učinkovit in racionalen hkrati. Razprava na okrogli mizi je pokazala, da je nenadzorovana in široka dostopnost do zdravil brez recepta lahko nevarna, hkrati pa lahko učinkovitost in ekonomski položaj slovenskega zdravstva še bolj oslabi. Slovensko farmacevtsko društvo se ni strinjalo s širjenjem distribucijske mreže za zdravila brez recepta izven lekarn. Tega stališča žal vlada kasneje ni upoštevala.

SFD je vse slovenske lekarne pisno pozvalo, da v anonimni anketi ocenijo izvedbo Dneva slovenskih lekarn. Anketo je izpolnila dobra tretjina vprašanih lekarn. 41 % je bilo večjih lekarn, ki imajo nad 200 obiskovalcev dnevno, 40 % srednje velikih lekarn z obiskom med 100 in 200 dnevno, 19 % pa je bilo manjših lekarn z manj kot 100 obiskovalci dnevno.

Dobra polovica vprašanih je projekt ocenila kot dober, 33 % kot prav dober ali odličen in samo 9 % kot slab ali zelo slab.

Na vprašanje »Kako so obiskovalci lekarn izvedeli o dogodku?« je pretežni del odgovoril, da šele pri obisku v lekarni. Rezultati ankete kažejo, da je bila večina obiskovalcev lekarn zadovoljna s promocijskim materialom, samo desetina ni pokazala nobenega zanimanja. Po mnenju 68 % vprašanih je veliko pozornost vzbudila predvsem košara z jabolki. Idejo z jabolki je kar 63 % vprašanih ocenilo z odlično oceno. Zanimanje za informativne lističe je bilo nekoliko manjše, najslabši pa je bil odziv na plakat. Tudi ocena plakata je bila samo 3,6 (najvišja možna 5).

Med informativnimi lističi nekoliko izstopa listič »Zakaj po zdravila in prehranska dopolnila v lekarno?«, ki je prejel povprečno oceno 4,8, ostali lističi so prejeli povprečno 4,5.

Na vprašanje »Ali vas je delo s strankami dodatno bremenilo?«, je večina lekarn izjavila, da jim je bilo delo v veselje (60 %) oz. da jih ni motilo (31 %), 9 % je menilo, da jih je delo s strankami zmerno dodatno obremenilo.

Splošno stališče vseh anketirancev je bilo, da Dan slovenskih lekarn prispeva k pozitivni podobi lekarniške službe, zato bo Sekcija farmacevtov javnih lekarn organizirala drugi Dan slovenskih lekarn 26. septembra 2006. Namenjen bo farmacevtskim oblikam.



DAN SLOVENSКИH LEKARN

26. SEPTEMBER

Zakaj prav 26. september?

NA TA DAN GODUJETA SVETNIKA
KOZMA IN DAMIJAN,
ZAVETNIKA LEKARNIŠTVA

Po izročilu sta bila brata dvojčka, oba zdravnik - lekarnarja, rojena v bogati arabski družini. Študije sirske tradicije so pokazale, da sta živelja in delovala v 3. stoletju v Aegiji, rimski provinci Kilikiji v Mali Aziji. V njuni domovini Arabiji, kjer sta se naučila zdravniške vede, sta ozdravila tudi veliko bolnikov, ki so jih drugi ljudje imeli za neozdravljivo boho. Značilno zanjmuje bilo, da so ju imenovali »anargiroi«, kar pomeni, da za svoje delo nista jemala srebra, da sta zdravila brezplačno, sicer še v antičnih asklepijnih, toda že po krščanskih načelih, kar pa v tedanjem rimskem cesarstvu še ni bilo dovoljeno. Umrta sta mučeniške smrti, bila sta obglavljena. Širila sta krščansko vero in postala najbolj zveneča znanica evangelija v Mali Aziji, Siriji, Palestini in Egiptu. Na teh potovanjih sta zdravila in pripravljala zdravila, pridobila pa sta si veliko znanja.

LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE



SLOVENSКО FАRМАЦЕУТСКО ДРУШТВО
SEKCIJA FАRМАЦЕУТОВ JAVNIH LEKARN



DAN SLOVENSКИH LEKARN

26. SEPTEMBER

Kozma in Damijan sta ustanovila svojo »bolniško hišo«, kjer sta izmenoma opravljala zdravniško službo. Tudi način zdravljenja bolnikov v svetišču Kozme in Damijana v Carigradu, ki so ga zgradili v 5. stoletju, nam kaže, da je nekdanji grški asklepijon živel naprej v krščanski obliki. Poleg cerkve je bila bolnišnica in od nje z rešetko ločena tudi **lekarna**.

Vest o njuni smrti se je hitro razširila po Bizancu, saj so bolniki na njunem grobu vedno našli zdravilne rastline. V Rimu so ju začeli slaviti v 5. stoletju.

Kult Kozme in Damijana je zelo znan in raztresen po vsej Evropi, širiti pa se je začel že kmalu po njuni smrti v začetku 4. stoletja našega štetja. V Slovenijo se je razširil predvsem iz Italije, o bratih dvojčkih pa so poročali mnogi zgodovinarji medicne in farmacije.

Med njimi je bil tudi naš znameniti zgodovinar prof. dr. Franc Minarič, ki je v petdesetih letih prejšnjega stoletja o tem predaval, tudi na mednarodnem kongresu za zgodovino farmacije v Atenah.

že davno so ju za svoja zavetnika izbrali zdravniki in farmacevti, pa tudi mnoge zdravniške šole.

V zgodovini slovenske medicne zaslédimo podatke, da so ljubljanski kirurgi in ranocelniki imeli svoj oltar sv. Kozma in Damijana v Uršulinski cerkvi v Ljubljani. V nekdanji lekarni v gradu Olinje sta tudi še ohranjeni freski obeh bratov. Upodobljena sta stoji ob vratih v lekarno. Kozma drži v desni roki lonec z mazilom, Damijan pa stekleničko za zdravila.

Vira:

F. Minarič: Od staroslovenskega vraštva do sodobnega zdravlja, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 1971
Štefan Predin: Minaričova zbrana dela I, Mariborske lekarne, Maribor, 2000

Priljubljen za Dan slovenskih lekarn, 26. september 2005.

Dan slovenskih lekarn je na podlagi javnega razpisa (Ur. L. RS, št. 47/2005) finančno podprt Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.



DAN SLOVENSКИH LEKARN

26. SEPTEMBER

Kaj morate o svojem zdravilu vprašati farmacevta v lekarni

KAKO SE IMENUJE ZDRAVILLO, KI GA UPORABLJAM IN ČEMU JE NAMENJENO?

Zapomnite si imena in namen uporabe vseh svojih zdravil, izdanih na recept ali brez recepta. Poznavanje vseh zdravil je zelo pomembno zaradi varnega predpisovanja in izdajanja zdravil na recept in brez recepta. Svetujemo vam, da si zapišete imena vseh zdravil, ki jih uporabljate ali povprašate v lekarni po osebni kartici zdravil.

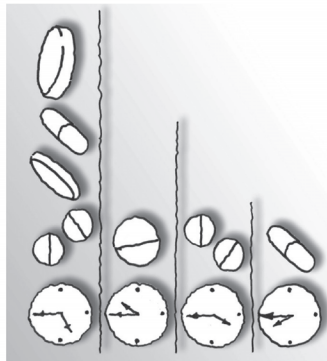
KDaj IN KAKO NAJ UPORABLJAM ZDRAVILLO?

Če želite, da bo zdravilo učinkovito, ga je potrebno pravilno jemati. Vprašajte farmacevta:

- Kako pogosto naj jemljam zdravilo? (Na primer: Kaj pomeni navodilo 3-krat dnevno 1 tableta, je to na 8 ur 1 tableto ali trikrat dnevno v času budnosti?)
- Ali naj vzamem zdravilo vedno ob istem času?
- Kako naj pravilno uporabim farmacevtsko obliko zdravila? (Na primer: Ali smem tableto razpoloviti, zdrobiti ...?)
- Ali naj zdravilo vzamem na prazen želodec ali lahko s hrano?

KAJ NAJ STORIM, ČE POZABIM VZETI ZDRAVILLO?

Farmacevt vam bo svetoval, kaj narediti, ko ste pozabili vzeti zdravilo. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.



KAKO DOLGO NAJ JEMLJEM ZDRAVILLO?

Zdravnik določi dolžino jemanja zdravil, predpisanih na recept. Zdravilo je treba jemati celoten predpisani čas zdravljenja, saj lahko prekratko ali predolgo jemanje zdravila povzroči resne zdravstvene težave. Za najdaljši čas samozdravljenja z zdravili, izdanimi brez recepta, vprašajte farmacevta.



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE



SLOVENSKA FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV/JAVNIH LEKARN

ALI LAHKO ZDRAVILLO POVZROČI ALERGIJSKO REAKCIJO?

Zdravila učinkovina ali pomožne snovi lahko pri preobčutljivi osebi sprožijo alergijsko reakcijo, zato morate pri znani preobčutljivosti vedno vprašati farmacevta za nasvet.

ALI LAHKO PRIČAKUJEM NEŽELENE UČINKE ZDRAVILA?

Vsa zdravila lahko povzročijo neželene učinke, vendar so običajno blagi. Farmacevt vam jih lahko pomaga prepoznati in vam svetuje ukrepe. Če opažate znake, ki niso pričakovani neželene učinke, ki ni naveden v priloženem navodilu, obvestite svojega farmacevta ali zdravnika.

ALI NAJ SPREMENIM SVOJE DEJAVNOSTI V ČASU ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILLOM?

Nekatera zdravila lahko povzročijo zaspanost in zmanjšano sposobnost koncentracije, zato vprašajte farmacevta, ali zdravila lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.



ALI NAJ SE IZOGIBAM SOČASNEMU PITJU ALKOHOLA, JEMANJU DRUGIH ZDRAVIL IN UŽIVANJU HRANE?

Vedno vprašajte farmacevta, kako vplivajo pitje alkohola, jemanje drugih zdravil in uživanje hrane na vašo zdravila, izdana na recept ali brez recepta. Pri nekaterih lahko nastopijo neželene učinki ali zmanjšana učinkovitost zdravila.

KAKŠEN JE VPLIV ZDRAVILA NA NOSEČNOST IN DOJENJE?

Ženske morajo upoštevati možni vpliv zdravila na plod ali na dojenega otroka. Za nekatera zdravila je ugotovljeno, da nimajo vpliva, medtem ko druga lahko povzročijo okvare v času otrokovega razvoja. Prav tako lahko nekatera zdravila prehajajo v materino mleko. Zato v času načrtovanja nosečnosti, med nosečnostjo in dojenjem vedno vprašajte farmacevta ali zdravnika o uporabi kateregakoli zdravila, izdanega na recept ali brez recepta.



KAKO NAJ SHRANJUJEM SVOJA ZDRAVILA?

Zdravila vedno shranjujte po predpisanih navodilih, da bodo ohranila učinkovitost. Običajno jih shranjujemo na suhem mestu, pri temperaturi do 25 °C. Farmacevt vam bo svetoval, kdaj je potrebno shraniti zdravila v hladilnik. Zdravila vedno shranjujte nedosegljiva otrokom.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku. Neuporabna in neuporabljena zdravila oddajte med posebne komunne odpadke ali jih prinesite v lekarno, kjer bomo poskrbeli za strokovno uničenje.

Tudi zdravila, izdana brez recepta, je treba pravilno uporabljati. Farmacevt vam bo svetoval ustrezno zdravilo za vaše zdravstvene težave in znake bolezni, ki ne zahtevajo posvetovanja z zdravnikom. Opozoril vas bo na najdaljši čas samozdravljenja in v katerih primerih morate obiskati zdravnika.

Vir: <http://www.pharmacandyou.org>

Prilagojeno za Dan slovenskih lekarn, 26. september 2005.

Dan slovenskih lekarn je na podlagi javnega razpisa (Ur. L. RS, št. 47/2005) finančno podprt Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.



DAN SLOVENSКИH LEKARN

26. SEPTEMBER

Zakaj po zdravila in prehranska dopolnila v lekarno?

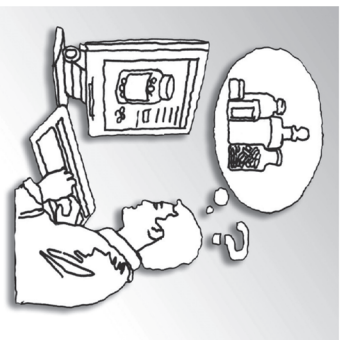


Zdravje je ena naših največjih vrednot. Za njegovo ohranjanje in odpravljanje zdravstvenih težav z zdravili je odločilnega pomena posvet s strokovnjaki s področja zdravstva in zdravil ter izbira in pravilna uporaba varnega, kakovostnega in učinkovitega izdelka.

Vloga farmacevta in lekarnarja je posredovanje ustreznih informacij in nasvetov o varni in učinkoviti uporabi izdelkov v različnih farmacevtskih oblikah, namenjenih za prepoznavanje, zdravljenje ali preprečevanje bolezni in bolezenskih stanj ter, kot dopolnitev k prehrani ...

SE ZAVEDATE, DA NI VSAKA TABLETA, KAPSULA, PRAŠEK ... ZDRAVILO?

Izdelki v farmacevtskih oblikah (tablete, kapsule, kreme, paste, sirupi, praški ...) so lahko na tgu kot zdravila, prehranska dopolnila ali kozmetični proizvodi. Sestava, namenbnost in navajanje ali izpusit opisa zdravilnih učinkov odločilno vplivajo na njihovo razvrščanje. Vsi izdelki v farmacevtskih oblikah namreč nimajo zdravlilnih učinkov.



PASTI PONUDBE IN NAKUPA ZDRAVIL, PREHRANSKIH DOPOLNIL IN KOZMETIČNIH PROIZVODOV ... PO INTERNETU, POŠTI, V PRODAJI OD VRAT DO VRAT, V OBIČAJNIH TRGOVINAH

Težko je preveriti ponudnikovo verodostojnost in prepoznati kakovost informacije in izdelka. Ponujeni izdelki so lahko nekakovostni, nevarni ali celo ponarejeni. Če se pojavijo težave med uporabo tako kupljenega izdelka, je oteženo ugotavljanje odgovornosti.

Pogosto je izdelek zaradi želje po dobičku predstavljen samo s pozitivne plat, neželeni učinki in druga tveganja, povezana z njegovo uporabo, pa sploh niso omenjena.

Vira:
Niso vsi izdelki v obliki tablet, kapsul, sirupov, itd. zdravila. B. Razinger Milinovec, Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana
<http://www.2.gov.si/nz/nz-splet.nsf>

Podatki o izdelku so lahko nepravilni, pristranski, pomanjkljivi ali celo zavajajoči, kot so na primer: čudežna ozdravitve, brez stranskih učinkov, v celoti naravnega izvora, brez tveganja, skrivnostna formula ... Vsebujejo veliko pretranih obljub za lajšanje tegob, povezanih z vidom, in neresničnih, lažno upanje vzbujajočih podatkov, tudi v zvezi z zdravljenjem hujših obolenj.

Ponudniki podatkov in izdelka običajno niso strokovnjaki s področja zdravstva in zdravil, zato obstaja tveganje za zdravje zaradi možnega nepravilnega prepoznavanja bolezenskih znakov, napačne izbire izdelka in nepravočasnega pravihlega zdravljenja.

Pripravljeno za Dan slovenskih lekarn, 26. september 2005.

Den slovenskih lekarn je na podlagi javnega razpisa (Ur. L. RS, št. 47/2005) financno podpiri Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.



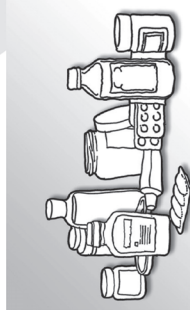
LEKARNIŠKA ZBORNIKA SLOVENIJE



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SECIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

Zdravilo je vsaka snov, ki jo v primeru farmaceutski obliki uporabljamo za zdravljenje, preprečevanje ali poznavanje bolezni. Vsak tak izdelek mora imeti dovoljenje za promet z zdravilom (pogovorno rečemo, da so registrirani) in biti pod nadzorom pristojnih državnih organov. Izdelani so v skladu z dobro proizvodno prakso ter imajo dokazano kakovost, varnost in učinkovitost. V priloženem navodilu za uporabo in na ovojini so napisani verodostojni podatki o učinkovitosti, opozorilih, preventivnih ukrepih, kontraindikacijah, neželenih učinkih. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora.

V lekarnah dobimo vsa zdravila, ki se izdajajo na zdravniški recept in zdravila za samozdravljenje, ki so na voljo brez zdravniškega recepta.



Kozmetični proizvodi so snovi ali pripravki v končni obliki, namenjeni nanašanju na zunanje dele človeškega telesa ali zobe in sluznico v ustni votlini, katerih izključni in glavni namen je, da jih očistijo, odisavijo ali zaščitijo, ohranijo v dobrem stanju, spremenijo njihov videz ali odpravijo neprijeten telesni vonj.



Prehranska dopolnila so namenjena na dopolnjevanju običajne prehrane in jih obravnava zakonodaja o živilih. Ti pripravki ne morejo nadomestiti zdrave, uravnotežene prehrane in zdravil življenjskih navad. Prehranska dopolnila niso namenjena zdravljenju ali preprečevanju boleznih niti bolezenskih stanj in se jim tudi ne sme pripisovati teh lastnosti. Izdelki so označeni z navedbo »prehransko dopolnilo«.

Priporočamo samo tista prehranska dopolnila in le tedaj, ko smo prepričani o njihovi kakovosti in primernosti za uporabnikovo zdravstveno stanje, starost, telesno dejavnost, jemanje drugih zdravil in prehranskih dopolnil ... O primernosti prehranskega dopolnila vam bomo svetovali v lekarni.

Živila za posebne prehranske namene in živila za posebne zdravstvene namene so skupine živil, ki se zaradi posebne sestave ali načina predelave razlikujejo od običajnih živil. Ustrezajo označenim prehranskim namenom (na primer osebam z motnjami prebave ali presnove ...) in so namenjena bolnikom za popolno ali delno prehrano.

FARMACEVTSKI PRIpravKI RASTLINSKEGA IZVORA



Ljudje vseh kultur že od davnine uporabljajo rastline in različne pripravke iz njih za ohranjanje zdravja in odpravljanje zdravstvenih težav.

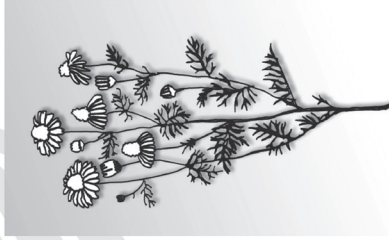
Šele z razvojem in predelavo nadzemnih ali podzemnih delov rastlin, rastlinskih izločkov, izvlečkov ali njihovih kombinacij lahko pripravke iz zdravih rastlin z dokazano kakovostjo, učinkovitostjo in varnostjo uvrščamo med zdravila. Dobimo jih v lekarnah.

Pri izdaji rastlinskih pripravkov vam bomo v lekarni svetovali o njihovi pravi in varni uporabi, vas opozorili na možne neželeni učinki ter medsebojnega delovanja s sintezni zdravili, skladno s priloženim navodilom za uporabo.



Obstaja namreč napačna predstava, da so rastlinski pripravki varnejši, ker izvirajo iz »narave«. Tudi uporaba rastlinskih pripravkov je lahko povezana s tveganjem za zdravje, ki ga je mogoče pripisati:

- slabi ali neustrezni kakovosti rastlin, sprememljivosti rastlinskih sestavin,



- neustrezni pridelavi, slabi kakovosti rastlinskega pripravka, ponarejanju in dodajanju sinteznih učinkovin,

- onesnaženju s težkimi kovinami, pesticidi, mikroorganizmi,
- neustreznemu (premajhnemu ali pretiranemu) odmerjanju, neželenim učinkom, neželenim medsebojnim delovanjem s sintezni zdravili, preobčutljivostni reakciji.



DAN SLOVENSKEGA LEKARNA

26. SEPTEMBER

Farmaceutski slovarček

ABSORPCIJA – prehajanje zdravil iz prebavil v krvni obtok; vsrkavanje

ACIDOREZISTENTNA TABLETA, KAPSULA itd. – farmacevtski pripravki, ki so na površini zaščiteni s posebnim filmom, ki preprečuje raztapljanje pripravka v kislem želodčnem soku

AEROSOLNO PRŠILO – ročni pršilnik za vdihovanje zdravil

AKUTNO – naglo, nenadno, hudo, nevarno

ANTIDOT – sredstvo, ki zmanjša ali odpravi učinke strupa ali kake druge škodljive snovi; protistrup, protistrup

DEPO TABLETA – oblika tablete, iz katere se počasi sprošča zdravilna učinkovina in omogoča podaljšano delovanje zdravila

DERMALNA UPORABA – uporaba na koži

ELIMINACIJA – izločitev ali odstranitev zdravila ali kake druge snovi iz telesa; izločanje

GASTROREZISTENTNA OBLOGA – zaščita na površini farmacevtskih pripravkov, ki je občutljiva za želodčni sok

INDIKACIJE – bolezenski ali drugi znaki, ki upravičujejo uporabo določenega zdravila

INTERAKCIJA – delovanje, ki nastane zaradi hkratne uporabe dveh ali več zdravil; medsebojno delovanje zdravil

INTRAMUSKULARNA UPORABA – vnos zdravila v mišico

INTRAVENSKA UPORABA – vnos zdravila v žilo

KONTRAINDIKACIJE – stanja bolnika, ko uporaba nekega zdravila ni upravičena oziroma primerna

KRONIČNO – počasi nastopajoče in dolgotrajno

KURATIVA – zdravljenje

LOKALNA UPORABA – dajanje zdravila direktno na omejeno površino telesa

LOKALNI UČINEK – delovanje zdravila na omejenem delu telesa

MEDSEBOJNO DELOVANJE - delovanje, ki nastane zaradi hkratne uporabe dveh ali več zdravil (interakcija)

METABOLIZEM – pretvarjanje ene snovi v drugo v telesu; presnova; presnavljanje

NAVOJINA ZAPORKA – pokrovček z navojem

NAZALNA UPORABA – vnos zdravila v nos; na nosno sluznico

NEBULATOR – naprava za vlaženje dihalnih poti; vlažilnik

NEŽELENI UČINEK – učinek, ki nastopa poleg glavnega učinka in kaže nezaželene lastnosti zdravila pri terapevtskem odmerku zdravila

NI ZA UŽIVANJE – zdravila ne smejo poljesti

NOSNIK – priprava za vnašanje zdravil v nos; na nosno sluznico

ODMEREK – količina zdravila, ki jo dobi bolnik naenkrat ali v določenem časovnem obdobju (doza)

ODMEŠANJE – določitev količine in jemanje te količine zdravila (doziranje)

ODMERNIK – naprava za odmerjanje zdravila

ORALNA UPORABA – uporaba v ustni votlini

PARENTERALNA UPORABA – vnos zdravila v žilo, mišico ali podkožje tako, da učinkovina (zdravilo) ne potuje skozi prebavila

PERORALNA UPORABA – vnos zdravila skozi usta v prebavila

PLAZEMSKA KONCENTRACIJA – koncentracija zdravila v tekočem delu krvi

PREDOZIRANJE – jemanje prevelikih odmerkov zdravila; čezmerno odmerjanje

PRETISNI OMOT – stična ovojnina za trdne farmacevtske pripravke npr. tablete, kapsule, svečke ...

PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE – preprečevanje bolezni ali njihovih posledic

PRIMARNA OVOJNINA – ovojnina, ki je v neposrednem stiku s farmacevtskim pripravkom; stična ovojnina

PSIHOFIZIČNE SPOSOBNOSTI – telesnoduševne sposobnosti

REKTALNA UPORABA – vnos zdravila v zadnji del debelega črevesa (v danko)

SEKUNDARNA OVOJNINA – ovojnina, ki ni v neposrednem stiku s farmacevtskim pripravkom; največkrat je to papirnata školica

SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE – zdravljenje oziroma lajšanje znakov bolezni, ne pa tudi vzroka zanjo (tudi simptomatično zdravljenje)

SISTEMSKI UČINEK – delovanje zdravila na večino notranjih organov

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – vnos oziroma prehod učinkovine v krvni sistem in delovanje na enega ali več notranjih organov

STIČNA OVOJNINA – ovojnina, ki je v neposrednem stiku s farmacevtskim pripravkom; primarna ovojnina

STRANSKI UČINEK – učinek, ki nastopa poleg glavnega učinka in lahko kaže zaželene ali nezaželene lastnosti zdravila pri terapevtskem odmerku zdravila

SUBKUTANA UPORABA – vnos zdravila v podkožje

TOKSIČNOST – strupenost, škodljivost

TRANSDERMALNA UPORABA – vnos zdravila na kožo, ki nato prehaja skozi jo v podkožje

USTNIK – nastavek za lažje jemanje zdravil skozi usta

VAGINALETA, VAGINALNA GLOBULA, OVULA – farmacevtski pripravki za uporabo v nožnici; nožnični vložki

VAGINALNA UPORABA – vnos zdravila v nožnico

VSEBNIK – posodica z zdravilom npr. steklenička, tuba, ...

VZROČNO ZDRAVLJENJE – zdravljenje vzroka bolezni ali delovanje na povzročitelja bolezni

ZAPORKA – zamašek, enostaven ali tudi s čopičem, z nanašalnikom, s posipnikom, s kapalko ali s pršilnim ventilom

Viri:

M. Abzović:
Slovor farmacevtskih in medicinskih strokovnih izrazov za laike (priloga magistrskemu delu)
Slovenski medicinski slovar (Medicinska fakulteta, Ljubljana 2002)
The Pharmaceutical Journal (Vol 275), 2 July 2005

LEKARNSKA ZBORNICA SLOVENIJE



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOVAJNIH LEKARN



Pripravljeno za Dan slovenskih lekarn, 26. september 2005.

Dan slovenskih lekarn je na podlagi jovega receptisa (Ur. L. RS, št. 47/2005) finančno podprt Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.



DAN SLOVENSКИH LEKARN

26. SEPTEMBER

Zdravila in nosečnost

Skoraj vsa zdravila, ki jih nosečnica zaužije, prehajajo skozi posteljico v plod. Večina zdravil sicer ne deluje škodljivo na plod, vendar vseeno velja pravilo, da naj nosečnice jemljejo zdravila le po zdravnikovem ali farmacevtovega priporočilu. Enako velja tudi za prehranska dopolnila (vitaminske, mineralne, zeliščne izdelke), ki niso zdravila, a jih proizvajalci pogosto priporočajo za izboljšanje počutja in ohranjanje zdravja.

Za ženske je v celotnem rodnem obdobju zelo pomembno, da med jemanjem zdravil vedo, če so noseče. Ugotavljanje nosečnosti je pomembno, ker se večina organov pri zarodku izoblikuje v prvih desetih tednih nosečnosti (računano od prvega dneva zadnje menstruacije).

Z njihovim stanjem naj bo seznanjen zdravnik, ki jim je predpisal zdravilne zdravila. Ženske, ki jemljejo zdravila kronično (zaradi sladkorne bolezni, epilepsije, visokega tlaka), naj nosečnost načrtujejo ali se pravčasno posvetujejo z zdravnikom, da jim bo uvedel zdravila, ki so v nosečnosti dovoljena.

Tudi pri jemanju zdravil, ki so dosegljiva brez recepta, naj se o varnosti uporabe nosečnica predhodno posvetuje s svojim izbranim ginekologom, ki najbolj pozna njeno stanje, ali s farmacevtom v lekarni.

Uživanje nekaterih zdravil (izotretinoina, natrijevega valproata) lahko vpliva na razvoj ploda ali samo nosečnost. Če določena snov prehaja skozi posteljico v plod in mu povzroča škodo, pravimo, da deluje teratogeno.

Ob pitju več kot štirih kozarcev alkoholne pijače dnevno (en kozarec pomeni 3 dl piva, 1 dl vina ali 0,3 dl žgane pijače) je plod okvarjen in kaže znake alkoholnega sindroma. Posledice se pokažejo v razvoju plodovih organov (npr. na srcu), okončinah in potezah obraza ter tudi pri poznejšem duševnem razvoju otroka.

Glede na možno stopnjo tveganja za plod in za materino zdravje delimo (po lestvici FDA)



zdravila na pet skupin, določenih glede na izkušnje in spoznanja, ki za posamezna zdravila/učinkovine obstajajo. Pri predpisovanju zdravila je treba poleg ocene tveganja za plod upoštevati tudi resnost zdravstvenega stanja nosečnice.

Če ženske uporabljajo zdravila z dokazanim škodljivim delovanjem na plod (npr. nekatera zdravila: proti aknam ali luskačici, za zdravljenje epilepsije, hormonska zdravila, proti strjevanju krvi ...), morajo imeti zanesljivo kontracepcijo. Pri jemanju izotretinoina velja kontracepcija tudi za bodoče očete.

Kajenje povzroči zastoj rasti ploda. Otroci, ki imajo značilno manjšo porodno težo, pozneje v življenju pogosteje zbolevajo za sladkorno boleznijo in srčnožilnimi boleznimi.

Marihuana lahko okrepi delovanje drugih teratogenov; pri otrocih, katerih matere so kadile marihuano v nosečnosti, je več levkemij. Nosečnice, ki so jemale heroin, so rodile značilno več otrok z napakami. Kokain lahko povzroči prezgodnji porod, prezgodnje ločevanje posteljice ter celo smrt matere; kokain je tudi teratogen. Ob metadonu ni opisanih več napak plodov.

Od zanositve do 8. tedna morajo nosečnice jemati 400 µg folne kisline; tako je za več kot 70 % manj napak živčne cevi (kot sta vodenoglavost, odprta hrbtenica s poškodbo hrbtenjače). Ker traja ob izostanku menstruacije nosečnost že 14 dni, naj bivše ženske, ki ne uporabljajo kontracepcije, jemale folno kislino. Nosečnice s sladkorno boleznijo, epilepsijo in drugo kronično boleznijo morajo jemati desetkrat večji odmerek folne kisline, to je 4 mg do konca nosečnosti.

A – Raziskave pri nosečnicah niso pokazale škodljivosti zdravila za plod niti v prvem trimesečju niti v poznejšem obdobju nosečnosti. Tako zdravilo velja za varno (penicilin, levotiroksin).

B – Raziskave na živalih niso pokazale škodljivega delovanja na plod, niso pa opravili ustreznih raziskav pri nosečnicah. Pri uporabi zdravila obstaja le malo verjetno tveganje (cefalosporini).

C – Raziskave na živalih so pokazale tveganje za plod, pri nosečnicah pa ustreznih raziskav niso opravili. Zdravilo je med nosečnostjo v določenih primerih kljub morebitnemu tveganju dovoljeno uporabljati (nifedipin).

D – Znano je, da zdravilo učinkuje na človeški plod, vendar pri odločitvi za uporabo zdravila v določenih primerih koristi za zdravje nosečnice prevladuje nad tveganjem za plod (natrijev valproat, streptomycin, tetraciklini, enalapril).

X – Raziskave na živalih in tudi pri ljudeh so pokazale, da zdravilo deluje škodljivo na plod (povzroča okvare ali pa ima takšne stranske učinke (npr. povzroči splav), da je tveganje za njegovo uporabo v času nosečnosti preveliko. Uporaba zdravila med nosečnostjo zato ni dovoljena (izotretinoin, kinin, etanol, kumarini, danazol, talidomid).

Viri:

Roie Liste 2005. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Beratungsstellen Physician's Drug Handbook, 6.izdaja, Springhouse Corporation, Springhouse 1995 <http://www.pomurske-lekarni.si> (Zdravila in nosečnost) <http://www.drughelp.org/research/pregnancy.htm> <http://www.fda.gov/womens/getfacts/pregnancy.html> Poljšak M, Geršak K, Anolič R, Novak-Anolič Z, Anolič G. Register zdravil RS IX, 2005. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SL. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Williams & Wilkins Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem, Pliva, Ljubljana, 2005.

Pripravljeno za Dan slovenskih lekarn, 26. september 2005.

Dan slovenskih lekarn je na podlagi javnega razpisa (Ur. L. RS, št. 47/2005) finančno podpril Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.



LEKARNIŠKA ZBORNIKA SLOVENIJE



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV/JAVNIH LEKARN

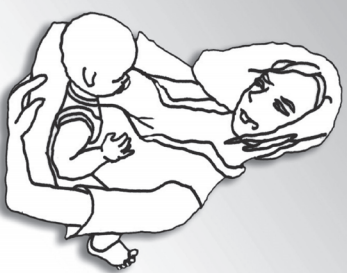


DAN SLOVENSKEKIH LEKARN

26. SEPTEMBER

Zdravila in dojenje

Doječe matere naj zdravila uživajo le z vednostjo zdravnika, oziroma po posvetu s farmacevtom v lekarni. Skoraj vsa zdravila, ki jih mati zaužije, prek prebavil in nato krvnega obtoka lahko prehajajo tudi v materino mleko. Z dojenjem pa jih nato zaužije tudi dojenček. Velika večina zdravil v mleku sicer ne dosega koncentracij, ki bi pri dojenčku zadostovale za običajni učinek zdravila, lahko pa vseeno delujejo škodljivo, povzročajo neželene stranske učinke ali preobčutljivostno reakcijo.



V prvih mesecih življenja dojenčki še nimajo razvitih vseh lastnih presnovnih procesov, zato prejetega zdravila ne izločajo ustrezno in se jim začne kopičiti v telesu. Morebitno tveganje za dojenčka zaradi uživanja zdravil doječe matere se z njegovo starostjo običajno zmanjšuje, razen izjem. Tudi materino mleko se spreminja glede na dojenčkovo starost in s tem tudi vezava zdravil.

Mani problematično je enkratno ali občasno jemanje zdravil, ker ga lahko mati prilagodi, bodisi da ga vzame takoj po dojenju ali med daljšimi dojljimi presledki (npr. ko otrok spi). Tako doseže, da največje koncentracije zdravila v njenem telesu ne sovpadajo s časom dojenja.

Pri kroničnem jemanju zdravil prilagajanje ni izvedljivo, zato je treba še toliko bolj kritično oceniti tveganje za dojenčka. Ves čas se moramo zavedati, da večine raziskav o varnosti posameznih zdravil za dojenčka niso opravili in da o varnosti uporabe lahko sklepamo po znanih primerih ob daljši uporabi zdravila, oziroma po podatkih iz raziskav pri doječih živalih. Zato sta rejša zdravila z več izkušnjami lažje ocenjujemo in uvrščamo med relativno varna, kot novjša, ob katerih zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov dojenje odsvetujemo.

Znanih pa je tudi nekaj skupin zdravil (za zdravljenje raka, bromokriptin, ergotamin, litij, zdravila z jodom ali zlatom, radiofarmaki), ob katerih jemanju absolutno odsvetujemo dojenje, ker lahko močno vplivajo na otrokovo zdravje.



Nekatera zdravila tudi vplivajo na izločanje mleka, ki ga lahko povečajo ali zavržejo.

Tudi nekatere učinkovine, ki se nahajajo v živilih, prehajajo v materino mleko in lahko vplivajo na otroka. Doječe matere naj bi zato popile le zmerno količine pijate, ki vsebujejo kofein, in se izogibale pitju alkoholnih pijate.

Heroin prehaja v materino mleko in lahko pri otroku povzroči odvisnost. Metadon iz materinega mleka pri zasvojenem otroku preprečuje abstinence krize.

Nikotin tudi prehaja v materino mleko, pri otroku lahko povzroča bruhanje, drisko in nemir. Uživanje nikotina tudi zmanjša mlečnost.

LEKARNISKA ZBORNICA SLOVENIJE



SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN



Pripravljeno za Dan slovenskih lekarn, 26. september 2005.

Dan slovenskih lekarn je na podlagi istovnega razpisa (Ur. L. RS, št. 47/2005) finančno podprt Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Viri:
 Rote Liste 2005. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Beratungsstellen
<http://www.rote-liste.de/Online/lexite/schwanger.html>
http://www.fda.gov/fdac/features/89/5_breastfeed.html
<http://www.pomurske-lekarne.si>
<http://www.motherisk.org/breastfeeding/index.php3>
 Zdravila in dojenje. Antolc G, Novak Antolc Z. Farmacevtski vestnik 2003; 5-10.
 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Williams & Wilkins
 Čeršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem, Pilva, Ljubljana, 2005.

Poročilo s 65. kongresa FIP v Kairu

Matjaž Jeras

Na prizorišču zibelke ene od najpomembnejših, najnaprednejših in najmogočnejših starodavnih civilizacij, v prepletu in sožitju različnih kultur, ob reki življenja, mogočnem Nilu, smo v mestu izjemnih kontrastov, na obrobju katerega kipijo v nebo piramide, doživeli mednarodni kongres FIP.

Krovni moto srečanja farmacevtov iz celega sveta je bil tokrat: »Zdravila za vse – človekova pravica«. Izbran pa je bil, kar je v svojem otvoritvenem nagovoru poudaril predsednik FIP Jean Parrot, kot opozorilo na razmere, nastale po izjemni naravni katastrofi in človeški tragediji, ki je 26. decembra 2006 prizadela jugovzhodno Azijo ter tudi kot opomin in vzpodbuda vsem odgovornim za zagotavljanje in izvajanje konkretne pomoči številnim okuženim s HIV in obolelim (AIDS), zlasti v nerazvitem in razvijajočem se delu sveta.

Pomemben del programa je bil tudi tokrat namenjen akreditiranim (ACPE – Accreditation Council for Pharmacy Education) programom za stalno strokovno izobraževanje in razvoj farmacevtskega kadra. Program je vseboval tudi temi »Pravo zdravilo za pravo osebo – ali to lahko zagotovimo kjerkoli v svetu?« in »Svetovni problem ponarejenih zdravil«, poleg tega pa so predavatelji predstavili tudi svoje poglede na stroškovno obvladljiv razvoj in raziskave zdravilnih učinkovin, zagotavljanje ravnotežja med dostopnostjo in varnostjo zdravil za končnega uporabnika ter se dotaknili zdravljenja prezrtih in zelo redkih bolezni. Na posebnih simpozijih pa so zainteresirani obravnavali področja izmenjave informacij, javnega zdravstva, svetovanja

bolnikom, lekarn brez tobaka ter enakosti pri dostopu do zdravil. Posebej zanimiva je bila predstavitev širokih možnosti elektronskega učenja v okviru dodiplomskega, podiplomskega in kasnejšega stalnega strokovnega izobraževanja ter živahna razprava, ki ji je sledila.

Simpoziji in seminarji na področju farmacevtskih znanosti so tokrat postregli z informacijami o biofarmaceutikah in procesih razvoja zdravil, o farmacevtski biotehnologiji v postgenomskem obdobju, o testiranju točnosti ter o dobri kemijski, proizvodni in kontrolni praksi. Organizirana pa je bila tudi interaktivna biotehnoška delavnica.

V okviru vodstvene konference so predstavili tri teme. Hans Erik Henriksen je podal pregled konkretnih ukrepov vlad nekaterih dražav, ki so upoštevale zahteve po zmanjšanju in boljšem obvladovanju stroškov zdravstvenega varstva ter predstavil svoje poglede na vplive, ki jih imajo takšne sistemske odločitve na vlogo lekarn. Predlagal je tudi redefiniranje vloge in položaja določenih javnih in bolnišničnih lekarn znotraj sistema zdravstvenega varstva v novih razmerah. Drugi predavatelj, Giles V.J. Pajot je predstavil vlogo farmacevtov pri zbiranju, vrednotenju in predstavljanju podatkov o varnosti in uporabi zdravil. Richard Platford pa je v svoji predstavitvi osvetlil porajajoče se nove trende distribucijskih poti, ki so jih izzvali proizvajalci dragih zdravil, in sicer z dobro preučeni in prefinjenimi pristopi, ki jim zagotavljajo natančno obravnavo vsakega bolnika, s končnim ciljem optimalne koristi zanj. Pri tem je opozoril na dejstvo, da

javna lekarniška mreža še ni prepoznala takšnih trendov in se jim zato ni prilagodila, zato ji grozi, da jo bodo v tem procesu nadomestili drugi dejavniki, ki že sedaj s pridom izkoriščajo spreminjajoče se razmere v posameznih državah.

Na skupščini FIP smo predstavniki nacionalnih farmacevtskih organizacij sprejeli dve izjavi, in sicer o ukrepih za izboljšanje dostopa do zdravil v državah v razvoju ter o strokovnih standardih glede farmacevtove vloge v boju zoper doping v športu. Obe izjavi sta v celoti dostopni na spletnem naslovu: http://213.206.88.26/www2/statements/index.php?page=statements&statements=statements_list.

Svoje poročilo pa bom končal z dobitniki različnih nagrad in priznanj. Najvišje znanstveno nagrado FIP, Host-Madsenovo medaljo, je prejel prof. Stanley (Bob) Davis iz Velike Britanije. Joao Silveira iz Portugalske je postal dobitnik nagrade za izjemne dosežke v farmacevtski praksi, dr. Hans-Guenter Friese iz Nemčije pa za življenjsko delo. Nagradi za izjemne zasluge na osnovi njenega dolgoletnega delovanja v oviru FIP sta prejela Kal Chatto iz ZDA in John Ferguson iz Velike Britanije. Prvič pa so dodelili tudi posebna priznanja individualnim članom FIP. Prejeli so jih: dr. Dominique Duchéne (Francija), Keith Johnson (ZDA), dr. Hans Junginger (Nemčija), Jane Nicholson (Velika Britanija) in Hiroshi Terada (Japonska).

Iz društvenega življenja

PROGRAM STROKOVNIH PRIREDITEV SFD v letu 2006

Simpozij ob 31. skupščini Slovenskega farmacevtskega društva
19. - 20. maj 2006, Portorož

petek, 19. maja 2006, popoldan
SATELITSKA TEMA: LEKARNIŠKE MREŽE

Monica Alfaro

Community pharmacy in Europe: Overview of key aspects of regulation

mag. Andreja Čufar, mag. farm., spec., Milan Pukšič, mag. farm., spec.

Posnetek stanja in razvojne perspektive v Sloveniji

sobota, 20. maj 2006, cel dan
ZDRAVLJENJE KOŽNIH BOLEZNI

prof. dr. Aleksej Kansky, dr. med., spec. dermatolog

Epidemiologija kožnih bolezni

prim. Boris Kralj, dr. med., spec.

Etiologija in zdravljenje aken

doc. dr. Saša Baumgartner, mag. farm.

Farmacevtski izdelki za zdravljenje aken in nega kože

mag. Mateja Dolenc Voljč, dr. med.

Zdravljenje dermatomikoz

Vlasta Dragoš, dr. med, spec.

Atopični dermatitis

prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

Transdermalna dostava zdravilnih učinkovin

prim. dr. Jovan Miljkovič, dr. med., spec.

Etiologija in zdravljenje luskavice

Jernej Kristl, mag. farm.

Nove učinkovine za zdravljenje luskavice

asist. Mirjam Rogl Butina, dr. med., spec.

Kožni rak

doc.dr. Aleš Obreza

Pregled deramatoterapevtikov

dr. Simon Žakelj, mag. farm.

Interakcije dermatoterapevtikov z drugimi zdravili

Korektivna dermatoterapija – video prezentacija

**Simpozij farmacevtskih tehnikov ob občnem zboru
NEGA KOŽE IN SODOBNA PRIPOROČILA ZA ZAŠČITO PRED SONČNIMI ŽARKI
Rogla na Pohorju, Hotel Planja, 26. - 27. maj 2006**

petek, 26. maj 2006, cel dan

Vesna Holeček, mag. farm.

Primeri akutnega zdravljenja v homeopatiji

Sandi Luft, dr. med., spec. dermatolog

Sonce: vir zdravja ali bolezni?

Satelitske teme

asist. Larisa Stojanovič, dr. med. spec. dermatolog

Hormonsko staranje kože

asist. Mirjam Rogl Butina, dr. med., spec. dermatovenerolog

Suha koža – patogeneza in nega

asist. Metoda Košiček, dr. med., spec. dermatolog

Mastna koža in boleznij lojnic

sobota, 27. maja 2006, dopoldan

Občni zbor

Predavatelj bo javljen naknadno, Ministrstvo za zdravje

Zdravila brez recepta po novem zakonu

Majda Šavko, prof. pedagogike

Pomen čustvene inteligence pri delu z ljudmi

**Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov
NOVE POMOŽNE SNOVI IN NOVOSTI PRI NJIHOVI UPORABI
New excipients and novelties at their application**

Ljubljana, 8. junij 2006

prof. dr. Stane Srčič, mag. farm.

Pomožne snovi pri peletiranju

Adnan Bešo, mag. farm.

Specifične pomožne snovi za orodisperzibilne tablete

Bruno Leclercq, mag. farm.

Use of carageenan in CR application

izr. prof. Majda Žigon, univ. dipl. inž. kem.

Sintezni polimeri za uporabo v farmaciji

dr. Hans-Ulrich Peterreit

New coating polymers

doc. dr. Odon Planinšek, mag. farm.

Uporaba silicijevega dioksida v farmaciji

dr. Dirk Schmalz

Solid Dispersion with HPMC-Acetate-Succinate can increase the Solubility of Nifedipin

Jernej Zadnik, mag. farm.

Uporaba ciklodekstrinov v farmacevtski tehnologiji

Petra Kocbek, mag. farm., dr. Mateja Cegnar, mag. farm.

Pomožne snovi za nano in mikro dostavne sisteme

Liljana Koblar, mag. farm., spec.

Nove pomožne snovi za dermatike in v negovalni kozmetiki

*Iz društvenega življenja***4. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn**

Od zdravila k človeku

PSIHOFARMAKI

Hotel Mons, Ljubljana, 5. oktober 2006

Strokovna izobraževanje Slovenskega farmacevtskega društva
v sodelovanju z LekomUčne delavnice **METABOLNI SINDROM**

januar – maj 2006

Strokovna izobraževanje Slovenskega farmacevtskega društva
v sodelovanju s Krko**MOTNJE RAZPOLOŽENJA**

15. september 2006, petek popoldan

*Osebne vesti***Vidi v slovo!**

V mrzlem zimskem ponedeljkovem jutru nas je pretresla vest, da nas je za vedno zapustila naša Vida. Konec leta nas je zadnjič obiskala v lekarni. Občudovali smo njeno voljo in optimizem, ter verjeli, da bo s svojo jekleno voljo premagala bolezen, ki ji je preprečila, da bi nadaljevala z delom, ki ga je tako rada opravljala.

Svojo lekarniško pot je začela leta 1973, po končani srednji šoli, kot farmacevtski tehnik v Mariborskih lekarnah, kjer je opravila pripravništvo in strokovni izpit. Pot življenja jo je iz Maribora pripeljala v Prekmurje, pokrajino katero je vzljubila in ji ostala zvesta vse življenje. Leta 1975 se je zaposlila v Lekarni Beltinci in tako opravljala svoje delo v Beltincih in Črenšovcih. Leta 1978 je nadaljevala študij ob delu na Višji šoli za farmacevtske tehnike v Ljubljani in ga uspešno zaključila leta 1980. Istega leta je, kot inženir farmacije prevzela delo vodje Lekarniške postaje v Črenšovcih. Vodila je tudi Lekarniški postaji Radenci in Turnišče. Leta 1993 je na Ekonomsko-poslovni fakulteti diplomirala in si pridobila naziv diplomirani ekonomist. Kljub dodatni ekonomski izobrazbi je ostala v lekarništvu in je službovala v Lekarni Lendava, na upravi Pomurskih lekarn kot organizator AOP in od leta 2000 kot inženir farmacije v Lekarni Pri gradu v Murski Soboti.

Aktivna je bila v organih SFD. Bila je predsednica sekcije farmacevtskih tehnikov, tajnica Pomurske podružnice. Lahko bi rekli, da je bila srce in duša naše podružnice. Z veseljem se je udeleževala večine družabnih in strokovnih srečanj. Za svoje požrtovalno delo je prejela Priznanje sekcije farmacevtskih tehnikov. Z navdušenjem je privabljala mlade kolegice in kolege iz naše regije, da so postali naši člani. In ravno po njeni zaslugi je naša podružnica tako številčna.

Veliko je sodelovala pri promociji Pomurskih lekarn in vse do svoje prerane smrti bila resnično predana svojemu poslanstvu. Kljub neštetim preizkušnjam v življenju, marsikatera je bila težka, ni izgubila optimizma in dobre volje. Bila nam je vzgled, da si je kljub nenehnemu hitenju treba vzeti čas za ljudi okrog sebe in polno živeti življenje. Veliko je dala lekarništvu, zato bo za vedno prisotna v naših mislih in pogovorih.

Hvaležni smo TI za vse in za vedno boš ostala v naših srcih!

Pomurska podružnica SFD