

Farm Vestn 2009; 60: 41-126
UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-6229



Š T 2 . M A J 2 0 0 9 . L E T N I K 6 0

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si



Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 2 • M A J 2 0 0 9 • L E T N I K 6 0

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoča urednika

Aleš Mrhar

Aleš Mlinarič

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

Simona Cencelj

Boštjan Debelak

Mirjana Gašperlin

Lili Grosek

Mirjam Hočevar Korošec

Anamarija Zega

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

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

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.300 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

UVODNIK

Tradicionalni Portoroški simpozij ob 34. skupščini, ki ga vsako leto v mesecu maju organizira Slovensko farmacevtsko društvo, predstavlja vrh in pregled vsakoletnega strokovnega delovanja v eni od najkompleksnejših vej znanosti, raziskav in razvoja sodobnih tehnologij. Letošnje strokovne tematike so predstavljene v sklopu enega plenarnega simpozija s področja onkologije in dveh satelitskih simpozijev. Sodobni pristop k zdravljenju in zdravljenju onkoloških bolnikov temelji na uvedbi novih, tarčnih učinkovin sinteznega ali biološkega izvora, vedno bolj pa se zavedamo, da je nujno potrebno k zdravljenju pristopiti celovito in oskrbeti bolnika ne le z zdravili, ampak poskrbeti tudi za njegovo prehrano in izpopolniti psihološki pristop, kar naj celovito olajša življenje onkološkega bolnika. V okviru plenarnega simpozija bomo tako izvedeli o patobiokemičnih mehanizmi nastanka in razvoja rakavih obolenj, o zdravljenju s sodobnimi sinteznimi in biološkimi zdravili, o prehranskih dopolnilih in klinični prehrani onkoloških bolnikov, kakor tudi o psihološki pripravi bolnikov z rakom. Prvi satelitski simpozij zaobjema izjemno aktualno tematiko, povezano z zdravili in akutno bolečino. Sodobna doktrina lajšanja bolečine uvaja fleksibilnejšo mejo med zdravili za lajšanje akutne bolečine in učinkovinami, ki jih sicer uporabljamo pri kronični bolečini. Spoznali bomo nova dognanja sicer že uveljavljenih zdravilnih učinkovin za lajšanje akutne bolečine.

Kakšen je ugled in vloga lekarniškega farmacevta? Ali se je stanje na področju razpoznavnosti lekarniške farmacije v zadnjih nekaj letih popravilo ali je nazadovalo? Kakšna bo vloga lekarn v naslednjih desetih letih? Vse to so vprašanja, na katera bomo poskušali odgovoriti v okviru drugega satelitskega simpozija. Verjamemo, da so teme letošnjih simpozijev zanimive in pričakujemo aktivno udeležbo kolegic in kolegov iz širše farmacevtske stroke.

Prof. dr. Borut Štrukelj

Prof. dr. Aleš Mrhar

Doc. dr. Aleš Mlinarič

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Gregor Serša

Biološke in molekularne značilnosti malignih celic ter njihove tarče pri zdravljenju raka

43

Aleš Obreza

Sintezne zdravilne učinkovine v onkologiji
Synthetic drugs in oncology

48

Janko Kos

Biološka zdravila pri raku
Biological drugs

61

Simona Borštnar

Klinični vidik uporabe sodobnih zdravil pri zdravljenju rakavih obolenj
Clinical point of view on use of new drugs in cancer treatment

67

Samo Kreft

Prehranska dopolnila v onkologiji
Dietary supplements in oncology

73

Zvezdana Snoj

Psihološka priprava bolnikov z rakom

77

Nada Rotovnik Kozjek

Klinična prehrana rakavih bolnikov
Clinical nutrition of cancer patients

80

Mitja Kos, Marko Obradović

Dostopnost novih onkoloških zdravil slovenskim bolnikom
Accessibility of Slovenian patients to oncology drugs

85

Maja Primic - Žakelj, Mateja Krajc, Vesna Zadnik

Državni presejalni programi za raka
National cancer screening programs

90

Gorazd Požlep

Akutna bolečina v klinični praksi
Acute pain in clinical praxis

95

Igor Locatelli, Mihaela Tršinar, Aleksander Stepanovič

NSAR in paracetamol: izzivi in pasti?

NSAID and paracetamol: challenges and pitfalls?

98

Petra Jančar

Šibki opioidi: med NSAR in morfinom?

Weak opioids: between NSAIDs and morphine?

105

Janez Toni, Lea Knez

Morfin in fentanil: uporaba pri akutni bolečini?

Morphine and fentanyl: use in acute pain?

110

Lucija Peterlin Mašič, Aleš Mrhar

Toksičnost in zastrupitve s paracetamolom: Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kaj se lahko naučimo iz tega primera?

Paracetamol toxicity and poisoning: How effective is legislation in the United Kingdom and what could we learn from this case?

115

Andreja Čufar

Vloga in ugled lekarniške službe – Lekarniška služba v Sloveniji danes in leta 2019

118

Boris Kramberger

Slovenski zdravstveni sistem in poraba zdravil

123

Silva Pečar Čad

Ambulantno prepisovanje zdravil v Sloveniji v letu 2008
Out-patient prescribing of drugs in Slovenia in 2008

125

Helena Pavšar

Kognitivne storitve v lekarniški službi: Farmacevtske intervencije in pregled terapije

Cognitive Services in Community Pharmacy: Pharmaceutical Interventions and Medication Review

127

Nejc Horvat, Mitja Kos

Zadovoljstvo pacientov z lekarniškimi storitvami
Patient satisfaction with pharmacy services

135

Biološke in molekularne značilnosti malignih celic ter njihove tarče pri zdravljenju raka

Gregor Serša

Izvleček: Maligna transformacija celice je proces, ki je posledica kopičenja mutacij v DNA. Različni karcinogeni dejavniki povzročajo mutacije genov, ki kontrolirajo celični ciklus, apoptozo, popravilo DNA itd. Vse te spremembe v celicah vodijo v nastanek malignih celic, ki se ne odzivajo na signale, ki kontrolirajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Geni, ki so prizadeti so proto-onkogeni in tumor supresorski geni. Maligno spremenjene celice imajo značilne biološke lastnosti, kot so neprestana celična delitev in invazivnost, njihove molekularne značilnosti pa so tarča različnih vrst zdravljenj. Zaradi variabilnosti znotraj posameznih vrst raka so načini zdravljenja zelo različni in odvisni od številnih dejavnikov (tip bolezni, lokacija in stopnja razvitosti raka ter zdravstveno stanje pacienta). Poleg že znanih uveljavljenih vrst zdravljenja raka se v zadnjem času vse bolj uveljavljajo tudi nove vrste, tarčna zdravila, kot samostojen način zdravljenja ali v kombinaciji z že uveljavljenimi.

Ključne besede: *karcinogeneza, biologija rakave celice, vrste zdravljenja raka, tarčna zdravila, genska terapija*

Abstract: Malignant cell transformation is a process with accumulation of mutations in the DNA molecule. Various carcinogenic factors cause mutations in genes which regulate the cell cycle, apoptosis, and DNA repair. All the accumulated changes in the cells drive malignant transformation of the cells, resulting in non-responsiveness of these cells to the signals that regulate growth, cell death and differentiation of the cells. The affected genes are predominantly oncogenes and tumor suppressor genes. As a result of malignant cell transformation, these cells have specific biological properties: indefinite potential for cell proliferation and invasiveness. The molecular characteristics of malignant cells are targets of various treatment approaches. In addition, due to variability between different cancer types, their tissue localization, differentiation and status of the cancer patient, treatment approaches differ. Besides the established and conventional treatment approaches, new targeted approaches are being developed. Their role in treatment is either as the only treatment or in combination with the established treatment approaches.

Key words: *carcinogenesis, biology of cancer cell, treatment modalities, targeted therapies, gene therapy.*

1 Uvod

Rak je bolezen, oziroma skupina bolezni, za katere je značilna nekontrolirana rast celic v različnih organih, brez fiziološke funkcije za ta organ. Tumor ki nastaja, okvarja fiziološke funkcije organa, zaradi invazivnosti celic pa nastajajo oddaljeni zasevki ali metastaze. Nastanek rakavih celic, ali maligna transformacija celic je proces, kjer z mutacijami genov v celici prihaja do sprememb, ki vodijo v nekontrolirano celično delitev, invazivnost in metastaziranje. S staranjem organizma se kopičijo mutacije in zato je rak predvsem bolezen starejših ljudi. Incidenca, ali pojavnost raka narašča s starostno dobo, s podaljševanjem življenjske dobe ljudi je zato te bolezni vedno več. Z upadanjem smrti zaradi srčno žilnih bolezni postaja rak prvi vzrok smrtnosti v mnogih državah razvitega sveta. V Sloveniji predvidevamo, da bo vsak peti moški ali ženska zbolela za rakom. Z vedno uspešnejšimi načini zdravljenja raka pa postaja rak

kronična bolezen, saj se ob uspešnejšem zdravljenju le-to podaljšuje in s tem življenje bolnikov. Vedno več vemo o vzrokih za nastanek raka, molekularnih mehanizmih, ki vodijo v maligno transformacijo celice, na osnovi tega znanja pa razvijamo nove uspešne načine zdravljenja.

2 Rak in maligna transformacija celice

V zdravem organizmu je delitev celic kontroliran proces, celice za rast organov in njihovo obnavljanje se delijo glede na potrebe določenega tkiva. Zato je delitev celic zavrtja ob zadostni količini celic in pospešena v primeru potrebe po novih celicah. Po prenehanju celične delitve celice vstopijo v proces diferenciacije, s tem procesom pa tudi izgubljajo sposobnost celične delitve. Zato imamo v organih izvorne (matične) celice, ki so sposobne celične delitve in zrele celice, ki te sposobnosti nimajo več.

Proces karcinogeneze je večstopenjski proces. Maligno transformirane celice nastajajo pod vplivom karcinogenih dejavnikov, ki povzročajo mutacije v genih. Te mutacije niso smrtno za celico, ampak omogočajo nadaljnjo celično delitev teh mutiranih celic. Poznamo več vrst karcinogenih dejavnikov, od kemičnih, fizikalnih (UV sevanje, ionizirajoče sevanje), in bioloških (virusi). Ti lahko povzročajo mutacije v celicah in jih imenujemo iniciatorji karcinogeneze. Poleg tega lahko vplivajo na nastanek raka tudi dejavniki, kot so hormoni in drugi promocijski dejavniki, ki ne delujejo direktno na DNA molekulo, ampak spodbujajo celično delitev. Ti dejavniki omogočajo nadaljnjo delitev iniciranih celic. Vedno več pa je znanih mutacij v naših celicah, ki so prirojene, podedovane od naših staršev, to so t.i. dedne mutacije, ki so značilne pri določenih vrstah rakov (dedni raki). V takem primeru nam te podedovane mutacije povečajo tveganje za nastanek raka, kar pomeni da se lahko rak pojavi v zgodnejšem obdobju življenja. Vsi ti dejavniki vplivajo na nastanek raka tako, da je potrebno več zaporednih, časovno ločenih dogodkov (mutacij) in promocij, da doseže neka zdrava celica v našem organizmu vse spremembe, ki so potrebne za njeno transformacijo v rakavo celico (1).

3 Biološke značilnosti maligno spremenjenih celic

Nastanek rakave celice je torej večstopenjski proces, kjer različni dejavniki postopoma spreminjajo lastnosti celic v smeri manjše odzivnosti na signale, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Signali, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic delujejo kot spodbujevalci in kot zaviralci celične delitve. Tako signali za spodbujanje celične delitve vplivajo na gene v celici, ki spodbudijo celico da vstopi v celični cklus. V normalnih celicah so to proto-onkogeni, ki so v malignih celicah mutirani v onkogene. Ti geni pa so

pod kontrolo genov, ki so sposobni zavreti celico v celični delitvi, torej so sposobni ustaviti celice v celičnem ciklusu, imenujemo jih tumor supresorski geni (Tabela 1). V primeru mutacije teh genov se izgubi kontrola nad celičnim ciklusom. Mutacije enega od alelov proto-onkogene lahko povzroči, da se ti niso sposobni odzvati na zaviralne regulatorne signale in neprestano spodbujajo celico k celični delitvi, govorimo o onkogenih. Mutacija tumor supresorskih genov ravno tako lahko povzroči spremenjeno signalizacijo v celici saj produkti teh mutiranih tumor supresorskih genov ne ustavljajo celico v celični delitvi. Za njihovo učinkovanje je potrebna mutacija na obeh alelih tumor supresorskih genov, ker je njihova funkcija v celice recesivna. Pri onkogenih pa govorimo o dominantni funkciji njihovega produkta (proteina). Poleg teh opisanih genov, v celici delujejo tudi drugi geni, ki skrbijo za popravljanje napak pri prepisovanju DNA in na sploh za prepoznavanje napak v genomu celice. Ti geni, ki jih imenujemo popravljalni geni so tudi lahko mutirani in doprinesejo k maligni transformaciji celic. V novejšem času so ugotovili, da k maligni transformaciji doprinesejo tudi mutacije v regijah DNA molekule, ki kodirajo za mikro RNA molekule (miRNA). Te miRNA uravnavajo izražanje proteinov na posttranslacijskem nivoju, na nivoju razgradnje sporočilne RNA (mRNA). Če je torej miRNA mutirana in je vpletena v kontrolo izražanja proto-onkogene ali tumor supresorskega gena, lahko ta mutacija doprinese k maligni transformaciji celic (1, 2, 3).

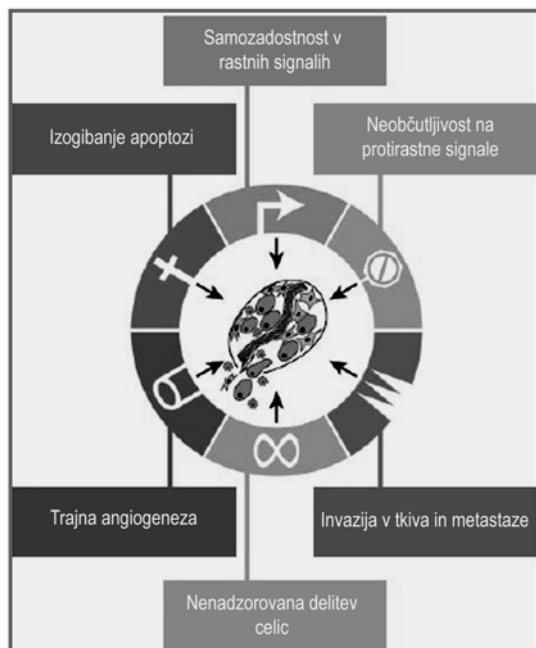
Pri maligni transformaciji celic se tako kopičijo mutacije v genih, ki skrbijo za rast, smrt in diferenciacijo celic, zato je maligno spremenjena celica manj diferencirana kot normalna celica in ima sposobnost neskončne celične delitve, kot tudi večjo mobilnost in invazivnost, da lahko potuje v bližnje bezgavke ali vstopa v žilje in v obeh primerih tvori oddaljene metastaze ali zasevke. Poleg teh opisanih lastnosti pa imajo

Tabela 1: Nekateri geni, ki so udeleženi pri maligni transformaciji normalnih v maligne celice.

Table 1: Some genes that are involved in malignant cell transformation.

	FUNKCIJA PROTEINA	VRSTA RAKA
Onkogeni		
<i>HER-2/neu</i>	Receptor rastnega faktorja	Karcinom dojke in vratu
<i>Ras (K-ras, N-ras, H-ras)</i>	Membranski proteini za prenos signalov do jedra	Karcinom pljuč, trebušne slinavke, debelega črevesa, jajčnikov, mehurja in dojke
<i>c-myc, N-myc</i>	Transkripcijski faktor, ki regulira celično delitev in DNA sintezo	Levkemija, nevroblastom, retinoblastom, glioblastom, karcinom pljuč, dojk, vratu in črevesa
<i>src</i>	Tirozin kinaza	Sarkom
<i>bcl-2</i>	Protein, ki preprečuje apoptozo	B-celični limfom in levkemija
Tumor supresorski geni		
<i>p53</i>	Transkripcijski faktor za p21, ki regulira celično delitev	Karcinom mehurja, dojk, debelega črevesa, požiralnika, jeter, pljuč, prostate in jajčnikov, možganski tumorji, sarkom, limfom, levkemija
<i>Rb</i>	Kontrolira aktivnost transkripcijskih faktorjev, ki regulirajo celično delitev	Retinoblastom, sarkom, karcinom mehurja, dojk, požiralnika, prostate in pljuč
<i>APC</i>	Kontrolira funkcijo specifičnih transkripcijskih faktorjev	Družinski adenomatozni in nededni karcinom debelega črevesa
<i>BRCA 1, 2</i>	Sodeluje pri DNA popraviljalnih mehanizmih	Dedni rak dojk, rak jajčnikov

rakave celice še vrsto drugih lastnosti, kot je sposobnost izločanja angiogenih dejavnikov, ki spodbujajo rast žilja tumorjev (Slika 1) (4).



Slika 1: Tumor je kompleksno tkivo sestavljena iz malignih in stromalnih celic, ki jih predstavljajo imunske celice, fibroblasti in endotelne celice žilja tumorja. Maligne celice imajo nekaj značilnih bioloških lastnosti, kot so izogibanje apoptozi, samozadostnost v rastnih signalih, neobčutljivost na protirastne signale, trajna angiogeneza, nenadzorovana celična delitev in invazija v sosednja tkiva in metastaziranje (povzeto po Hanahan and Weinberg, Cell 2000; 100: 57-70).

Figure 1: A tumor is a complex tissue composed of cancer cells, fibroblasts, endothelial cells and immune cells. Acquired biological characteristics of cancer cells are self-sufficiency of growth signals, insensitivity to anti-growth signals, tissue invasion and metastasis, unlimited replicative potential, sustained angiogenesis and evasion of apoptosis (adopted from Hanahan and Weinberg, Cell 2000; 100: 57-70).

Za mnoge vrste raka je sedaj znan potek maligne transformacije celic. V primeru nastanka kolorektalnega raka so znani geni, ki so mutirani, časovno zaporedje mutacij in na katerih kromosomih se ti geni nahajajo. Pri procesu karcinogeneze se kopičijo mutacije, ki počasi spreminjajo normalno v maligno celico. Tako se tumorji spreminjajo iz benignih tumorjev ali polipov, ki so neinvazivni, v maligne tumorje z invazivnimi lastnostmi in na koncu v metastatske oblike raka (2).

4 Rast tumorjev

V tkivu tako nastane prva maligna celica, ki tvori z nadaljnimi delitvami vse številnejšo populacijo celic. Ob nadaljnjih delitvah se te celice nadalje spreminjajo zaradi genetske nestabilnosti in postajajo vse bolj agresivne. Tako v tumorju nastaja heterogena populacija celic, ki so si po genotipu in fenotipu različne. Do nekaj milimetrov velikosti se te

celice prehranjujejo z difuzijo kisika in hraniv iz bližnjih žil. To fazo rasti tumorjev imenujemo avaskularna faza rasti, ki lahko traja tudi več let. Takrat, ko pa maligne celice pridobijo še lastnost izločanja angiogenih dejavnikov, v njih se zgodi angiogeni preklap, se sproži angiogeneza tumorjev. Novo nastalo žilje tumorja omogoči rakavim celicam intenzivno delitev. To novo nastalo žilje, ki sledi hitri rasti tumorja, pa je neorganizirano in se zelo razlikuje od žilja v normalnih tkivih (1, 2, 5).

5 Tumor kot kompleksno tkivo

V čvrstih tumorjih tako najdemo celo vrsto različnih celic: maligne, z različnimi mutacijami, imunske celice, fibroblaste in endotelne celice, ki tvorijo žilje tumorja. Ta kompleksnost omogoča usmerjeno zdravljenje raka, ki cilja različne tarčne celice v tumorju. Večina obstoječih načinov zdravljenja je usmerjena proti tumorskim celicam, kar pa je zahtevna naloga. Za uspešno zdravljenje so pomembne samo tiste, ki so sposobne celične delitve. Takih klonogenih ali matičnih tumorskih celic je lahko v tumorju do 20%. Za ozdravitev je potrebno odstraniti vse do zadnje, da ne bi prišlo do ponovne izrasti tumorja ali recidiva. Zdravljenje pa lahko usmerimo v spodbujanje imunskega odziva, aktiviramo lahko imunske celice v tumorju (citotoksične T limfocite, naravne celice ubijalke...). Ta pristop imenujemo imunska stimulacija in je lahko precej uspešen. In tretji pristop, ki je možen pri ožiljenih tumorjih v vaskularni fazi rasti, je delovanje na obstoječe žilje tumorja z žilno razdiralnimi terapijami. Poleg tega lahko z anti-angiogenimi zdravili preprečujemo nastanek novega žilja v tumorjih in tudi rast metastaz (delovanje v vaskularni in avaskularni fazi rasti). Oba žilna ciljana pristopa sta v zadnjem času zelo raziskovana in se uporabljata tudi v kliniki (1, 2, 4-7).

6 Pristopi zdravljenja raka

Vsi znani pristopi zdravljenja raka temeljijo na načelu, da je potrebno tumorsko tkivo odstraniti ali uničiti. Ker pa v telesu tumorje obdajajo zdrava tkiva, teh ne smemo v veliki meri poškodovati, saj s tem ogrozimo njihovo delovanje in v mnogih primerih lahko ogrozimo tudi življenje bolnikov. Zato je pri vseh vrstah zdravljenja raka potrebno skrbno preveriti delovanje zdravljenja na zdrava tkiva in ugotoviti terapevtski indeks. Ta indeks nam pove koliko je neko zdravljenje specifično za tumor. Pove nam razmerje med poškodbo, ki smo jo povzročili tumorju in poškodbo, ki jo je utrpelo normalno tkivo. Mnogokrat so te poškodbe zgodnje, kmalu po začetku zdravljenja, lahko pa se pojavijo z zamikom večih let, ko govorimo o kasnih posledicah. Zelo dobro so znane kasne posledice obsevalne terapije (radioterapije) z nastajanjem fibroze tkiv. Ker pa so mnoge terapije tudi genotoksične, povzročajo poškodbe na DNA, je njihovo delovanje lahko karcinogeno in zato lahko povzročimo nastanek sekundarnih rakov (1, 2).

Kirurško zdravljenje je najbolj pogost način zdravljenja raka. Ta pristop omogoča hitro odstranitev tumorske mase. V veliko primerih je ta način lokalnega zdravljenja zelo uspešen, predvsem pri majhnih tumorjih, ko še ni prišlo do invazije in metastaziranja tumorjev. Takrat v nekaterih primerih ni potrebno dodatno zdravljenje morebitnih metastaz. Dober primer je melanom v zelo zgodnjem štadiju razvoja (štadij I in II). V primeru odstranitve večjih tumorjev je zaradi zelo verjetno že prisotnih mikrozasovkov potrebno dodatno ali adjuvantno zdravljenje. Možno je

tudi neo-adjuvantno zdravljenje, ki se uporablja za zmanjšanje in zamejitev bolezni do te mere, da je možen kirurški poseg. V zadnjem času se uporabljajo kirurški posegi tudi za ugotavljanje razsoja bolezni, kot je ugotavljanje malignih celic v varovalni bezgavki. S kirurškim posegom se odstrani najbližja bezgavka ki je ob tumorju, ugotavlja se razsoj v tej bezgavki, in v primeru, da še ni prisotnih malignih celic v bezgavki, velikokrat ni potrebno dodatno adjuvantno zdravljenje ali odstranitev še ostalih bezgavk, ki drenirajo mezgovnico iz tumorja (8).

Radioterapija je tudi lokalni način zdravljenja raka. Uporabljajo se različne vrste ionizirajočega sevanja, ki poškoduje celice tako, da povzročajo enojne ali dvojne prelome DNA in s tem onemogočijo njihovo nadaljnjo delitev. Najpogosteje se uporabljajo gama sevanje, X žarki in elektroni. Biološke osnove obsevalnega zdravljenja so zelo dobro poznane, za učinkovito zdravljenje se izkorišča razlika v učinkovanju na zdravo in tumorsko tkivo, zato se običajno za kurativno obsevanje uporablja frakcionirano obsevanje, obsevanje z več manjšimi odmerki sevanja v več zaporednih dneh in tednih. Na ta način se zelo dobro zmanjša učinek sevanja na zdrava tkiva, ob katerih leži tumor, ob dobrem protitumorskem učinku. V zadnjem času so napredovale tudi tehnike obsevanja, z razvojem protokolov obsevanja iz več različnih kotov, z možnostjo dobro definirati tarčni volumen tumorja, in z moduliranjem doze na samem tumorju. Tako je radioterapija drugo najpogostejše lokalno zdravljenje tumorjev, ki ima veliko uspešnost zdravljenja. Tudi za radioterapijo veljajo ista načela kombiniranja z drugimi vrstami terapij, kot za kirurgijo, adjuvantno in neo-adjuvantno zdravljenje (2,8).

Kemoterapija uporablja različne vrste naravnih ali umetno pridobljenih spojin, ki imajo protitumorski učinek. V drugem prispevku tega zbornika so bolj natančno opisane vrste kemoterapevtikov. Njihova skupna lastnost je, da delujejo na cel organizem in zato govorimo o kemoterapiji kot o sistemskem zdravljenju. Kemoterapevtiki niso specifični za tumorske celice, zaradi mehanizma njihovega delovanja delujejo predvsem na hitro deleče se celice, tako tumorske kot normalne. Zato kemoterapevtiki pogosto povzročajo precej stranskih (toksičnih) pojavov v telesu. Zdravljenje s kemoterapevtiki se običajno izvaja v več ciklusih kemoterapije, to je z večkratnimi prekinitvami zdravljenja, da se normalna tkiva medtem regenerirajo. Uporablja pa se tudi podporna terapija za blažitev posledic zdravljenja. Poleg tega se mnogokrat v kemoterapevtskih shemah uporabljajo kombinacije citostatikov, saj imajo različni kemoterapevtiki različna prijemališča (tarče delovanja). Tako so te tarče lahko direktno DNA molekula, delitveno vreteno ali podvajanje DNA. V nekaterih primerih se kemoterapevtiki uporabljajo tudi kot samostojno zdravljenje, predvsem pri levkemijah in limfomih, kjer kirurgija in radioterapija nimata primarnega pomena (1, 2, 8).

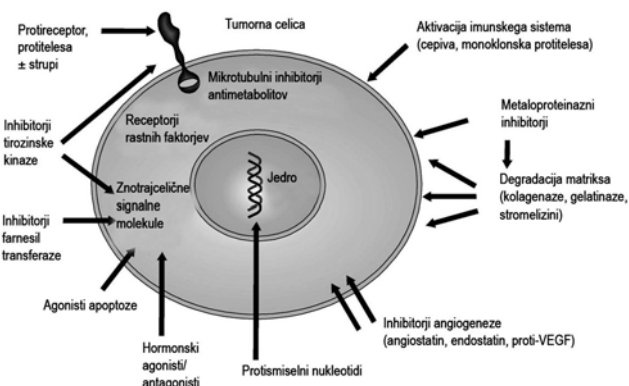
Hormonska terapija se uporablja za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov, kot sta rak prostate in rak dojke. Z hormonsko terapijo vplivamo na endokrini sistem z zdravili, ki preprečujejo nastanek ali aktivnost hormonov. Kot smo že omenili, hormoni lahko pospešijo izražanje določenih genov in s tem rast raka, tako, da z zmanjšanjem nivoja hormonov lahko ustavimo rast rakavih celic ali pa spodbudimo njihovo smrt. Hormonsko terapijo se uporablja tudi kot podporno terapijo za zmanjšanje stranskih pojavov drugih vrst zdravljenja. Med najbolj znana predstavnike hormonske terapije sodita tamoxifen za zdravljenje raka dojke in leuprolid za zdravljenje raka prostate. Tamoxifen je

aromatizni inhibitor in deluje kot antagonist estrogenskih receptorjev, leuprolid pa analog gonadotropin sproščajočega hormona, ki deluje kot agonist tega hormona (1. 2. 8).

Med **biološke terapije** uvrščamo načine zdravljenja, ki spodbujajo naš imunski sistem v boju proti raku. Sem spadajo citokini, kot so interleukin-2 in interferoni, ki delujejo direktno na tumorske celice ali preko spodbujanja imunskega odziva. Poleg tega se imunska terapija uporablja kot podporna terapija za lajšanje stranskih pojavov terapij, kot sta interleukin-11 in rastni faktor za granulocite in makrofage (8).

Tarčna zdravila imenujemo zdravila, ki imajo delovanje na specifične molekularne tarče v maligni celici. Tarčna zdravila so pripravljena tako, da selektivno zavirajo tarčo, ki je spremenjena v maligni celici, ne pa v normalni. Običajno ta zdravila učinkujejo na proksimalne delu signalne poti, ki vodi v nekontrolirano rast: ta zdravila imajo relativno nizko toksičnost. Razvoj tarčnih zdravil temelji in bo vse bolj temeljil na napredku genomike, proteomike, biologije, biomarkerjev, s katerimi je možno natančno opredeliti potencilane molekularne tarče v tumorskih celicah (1, 2, 8, 9).

Tarčna zdravila so lahko različna majhna zdravila, ki delujejo na prenos signalov iz zunanosti celice preko membranskih receptorjev v notranost celice in vplivajo na prepisovanje različnih onkogenov ali mutiranih tumor supresorskih genov (Slika 2). Trenutno je najbolj poznan imatinib, ki je inhibitor tirozinske kinaze in se uporablja pri zdravljenju kronične mieloidne levkemije. Razvitih je bilo tudi veliko monoklonskih protiteles, ki delujejo na rastne faktorje ali inhibirajo njihove celične receptorje. Tako se prekine prenos njihovega signala v celico. Med takimi zdravili je precej sodobnih tarčnih zdravil, katerih tarče so predvsem pro-angiogeni faktorji in njihovi receptorji (več o tarčnih zdravilih je napisano v drugem prispevku tega zbornika). Najbolj znana predstavnika sta bevacizumab in cetuximab, ki se uporabljata pri zdravljenju raka debelega črevesa. Transtuzumab se uporablja za zdravljenje raka dojke, rituximab pa za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. Uporaba anti-angiogenih zdravil je specifična, saj njihovo delovanje ni direktno na tumorske celice, ampak posredno,



Slika 2: Različne molekularne tarče v maligni celici omogočajo tarčno zdravljenje raka. (povzeto po EONS)

Figure 2: Different molecular targets in cancer cells enable targeted therapy of cancer. (EONS)

z zaviranjem rasti tumorskega žilja, anti-angiogeno delovanje. Zato je terapija s takimi zdravili kronična, saj odstotnost zdravil lahko povzroči nadaljno rast tumorja, delujejo citostatsko na rast tumorja. Za uspešnost takega zdravljenja, je potrebna popolna odsotnost stranskih pojavov. Žal je vse več podatkov o stranskih učinkih teh anti-angiogenih dejavnikov, ugotavljajo pa se tudi vrste tumorjev, ki se ne odzivajo na to vrsto zdravljenja, zato je potrebno intenzivno raziskovanje njihovega mehanizma delovanja, da bi ta vrsta zdravil dobila polno veljavo. Se pa trenutno uporabljajo precej uspešno v kombinaciji s citostatiki, s tem da podaljšajo čas do ponovitve bolezni in kvaliteto življenja bolnikov (1, 2, 5-9).

Genska terapija je tudi specifična vrsta zdravljenja raka. Osnovni princip genske terapije je z vnosom specifičnega gena v celice selektivno vplivati na tumorske celice (Tabela 2). Osnovni pristopi genske terapije raka so, da vnos terapevtskega gena v tarčno tkivo inducira ekspresijo tumor supresorskih genov, utiša ekspresijo dominantnih onkogenov, spodbudi imunski odziv oz. sproži imunogenost tarčnega tkiva, aktivira encime za nastanek citotoksičnih produktov, deluje antiangiogeno ali onkolitično. Med terapevtske gene, ki so se izkazali za zelo učinkovite v predkliničnih raziskavah in so prešli v klinične raziskave, sodijo (1, 2, 10-14):

- tumor supresorski gen p53;
- anti-sense oligonukleotidi in siRNA-molekule, ki s specifično vezavo na tarčno mRNA onkogene inhibirajo njegovo ekspresijo (npr. Her-2/neu, cyclin-E, c-myc);
- geni za interleukine (IL-2, IL-4, IL-12), HLA-B7 in MHC, ki stimulirajo protirakavi imunski odgovor;
- gen timidin kinaze virusa *Herpes simplex*, ki v tarčnih celicah aktivira sistemsko vnešen ganciklovir (GCV), aktiven GCV pa vpliva na inhibicijo sinteze DNA v delečih se celicah; ter
- najpogosteje študirana onkolitični adenovirus ONYX-015 in virus *Herpes simplex* G207, ki z delitvami samo v tumorskih celicah povzročita lizo celic, stimulirata imunski odziv na tumorske celice ali med delitvijo sprožita nastanek toksičnih produktov.

Večina kliničnih študij z omenjenimi terapevtskimi geni je v fazi I, I/II ali II kliničnih raziskav (12).

Na ta način lahko lokalno v tumorju vplivamo na rast tumorskih celic, lahko pa delujemo tudi sistemsko v primeru, ko z gensko terapijo vnašamo v mišico ali kožo gene, ki izločajo imunostimulatorne molekule s protitumorskim delovanjem.

7 Zaključek

Tarčna zdravila in genska terapija sta zelo perspektivna načina zdravljenja raka, ki sta tudi v mnogih kliničnih poskusih. Njihovo vlogo v zdravljenju raka se še vedno preučuje, a kot samostojni zvrsti zdravljenja se verjetno ne bosta v celoti uveljavili. Predvsem se bosta uporabljali pri adjuvantnem zdravljenju ob kemoterapiji in radioterapiji. Kljub temu, da že veliko vemo o molekularnih mehanizmih nastanka in ravoja raka, pa je biologija rakave celice zelo zapletena. Vedeti moramo, da včasih delovanje na eno tarčo v celici ni dovolj, saj obstajajo še druge poti signalizacije v celici, ki jo lahko obidejo. Takrat naš terapevtski pristop spodleti. Bodočnost zdravljenja raka je v ciljanju več tarč v tumorskih celicah, podobno kot pri načrtovanju kemoterapevtskih shem, z več različnimi prijemališči.

8 Literatura

1. Pecorino L. Molecular biology of Cancer. Mechanisms, targets, and therapeutics. New York, Oxford University Press, 2008:
2. Tannock IF, Hill RP: The basic science of oncology. New York, McGraw Hill, 3rd edition. 2007.
3. <http://www.cancerquest.org>
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
5. Folkman J, Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery. Nat Rev 2007; 6: 273-286.
6. Siemann DW, Bibby MC, Dark GG, Dicker AP, Eskens FALM, Horsman MR, Marme D, LoRusso PM. Differentiation and definition of vascular-targeted Therapies. Clin Cancer Res 2005; 11: 416-420.
7. Patterson DM, Rustin GJS. Vascular damaging agents. Clin Oncol 2007; 19: 443-456.
8. Holland JF, Frei E. Cancer medicine. London, BC Decker 2006.
9. Hait WN. Targeted cancer therapeutics. Cancer Res 2009; 69: 1263-1267.
10. Štrukelj B in Kos J. Biološka zdravila. Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo. 2007.
11. Kosmodel SB, Spitz FR. Gene therapy for cancer and metastatic disease. Expert Rev Mol Med 2003; 5: 1-18.
12. Palmer DH, Young LS, Mautner V. Cancer gene-therapy: clinical trials. Trends Biotechnol 2006; 24: 76-82.
13. Kamenšek U, Serša G. Targeted gene therapy in radiotherapy. Radiol Oncol 2008; 42: 115-135.
14. Čemažar M, Serša G. Electrotransfer of therapeutic molecules into tissues. Curr Opin Mol Ther 2007; 9: 554-562.

Sintezne zdravilne učinkovine v onkologiji

Synthetic drugs in oncology

Aleš Obreza

Povzetek: V prispevku je predstavljen kratek pregled najpomembnejših sinteznih učinkovin in učinkovin naravnega izvora, ki se uporabljajo v onkologiji. Razlikujejo se po mehanizmu delovanja, njihovi uporabnosti za zdravljenje rakavih obolenj in po sposobnosti zagotavljanja selektivne toksičnosti.

Abstract: The most important synthetic and natural drugs used in oncology are presented in the article. They differ in their mechanism of action, the clinical use in the therapy of different cancer diseases and their selective toxicity.

1 Uvod

V prispevku je predstavljen širok spekter sinteznih zdravilnih učinkovin in zdravilnih učinkovin naravnega izvora, ki se uporabljajo v onkologiji. Pisni izdelek je namenoma pripravljen bolj na široko, medtem ko se bom na sami predstavitvi osredotočil le na najpomembnejše skupine in predstavnike. Največji poudarek je namenjen učinkovinam, ki so registrirane v državah EU, pri izboru pa sem si pomagal z že klasično literaturo: Registrom zdravil RS [1], Hagerjevo podatkovno zbirko [2], in zbirko informacij o zdravilnih učinkovinah: AHFS Drug information index [3]. Posebno pozornost bom namenil tudi pregledu novejših prijemališč za protitumorne učinkovine, kjer se bom na kratko dotaknil učinkovin, ki so trenutno še v fazah kliničnih testiranj. Tekom celotnega prispevka bom uporabljal le mednarodna nezaščitenjena imena INN, zdravilne učinkovine pa razdelil na osnovi veljavne ATC klasifikacije.

Že na začetku vas želim opozoriti tudi na podiplomsko izobraževanje za farmacevte, ki je v letu 2005 potekalo na Fakulteti za farmacijo. V predavanjih in spremljajočem gradivu [4] so bile predstavljene učinkovine, ki imajo svoje prijemališče na nukleinskih kislinah, eno izmed predavanj pa je bilo v celoti namenjeno prav protitumorim učinkovinam [5]. Razvoj prvih učinkovin, ki so jih uporabljali v kemoterapiji raka sega na začetek 20. stoletja, ko so pri uporabi bojnega strupa iperita opazili pojav aplazije kostnega mozga in to povezali z možnostjo zdravljenja različnih oblik levkemije. Zmanjšanje reaktivnosti iperitov z uvedbo dušikovega atoma namesto žvepla in strukturne modifikacije so privedli do številnih alkilirajočih citostatikov, ki so se jim sčasoma pridružili drugi razredi protitumorih učinkovin (antimetaboliti, rastlinski alkaloidi, citotoksični antibiotiki...). Največji problem povezan s kemoterapijo raka so relativno majhne razlike med normalnimi in rakavimi celicami, kar otežuje doseganje selektivne toksičnosti. Pri klasičnih protitumorih učinkovinah temelji njeno doseganje na predpostavki, da se maligne celice razmnožujejo hitreje od normalnih in hitreje privzemajo ekstracelularne snovi. Obstajajo pa tudi normalne celice, ki se hitro delijo (celice kostnega mozga,

epitelijske celice v črevesju...), kar povzroča številne resne neželene učinke pri uporabi zdravil.

V zadnjih nekaj desetletjih, predvsem pa od leta 2000 dalje so napredek na področju razumevanja molekularnih osnov kancerogeneze, projekt človeškega genoma in posledično odkrivanje številnih novih potencialnih tarč, omogočili razvoj novih, selektivnejših učinkovin. Načrtovanje novih protitumorih učinkovin je eno izmed najhitreje razvijajočih se področij farmacije. Pri pregledu sodobnih učinkovin sem se v glavnem osredotočil na strokovno literaturo, objavljeno v obliki znanstvenih člankov v zadnjem desetletju.

2 Alkilirajoči citostatiki

Alkilirajoči citostatiki so strukturno izredno raznolika skupina spojin, ki jim je skupna zelo elektrofilna skupina, sposobna tvorbe kovalentnih vezi z različnimi nukleofili (aminske, hidroksilne, tiolne skupine). Citotoksični učinek je neposredno povezan z alkiliranjem molekule DNA, pri čemer je najbolj reaktivno mesto N-7 v gvaninu. Druga pomembna mesta za alkiliranje DNA so O-6 gvanina, N-3 citozina, N-1 in N-3 adenina. Primer prečne povezave dveh gvaninov v DNA z molekulo dušikovega iperita kot modelne učinkovine je predstavljen v sliki 1 [6]. Zaradi neselektivnega delovanja so poleg rakavih prizadete tudi normalne, zlasti hitro se deleče celice.

2.1. Dušikovi iperiti

Za vse dušikove iperite je značilna bis(2-kloroetil)aminska skupina, ki se pretvori v zelo reaktiven etileniminski derivat (aziridinijev kation). Dušikovi iperiti se med seboj strukturno razlikujejo le v skupini, ki je vezana na dušikov atom in vpliva na farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti [7]. Najenostavnejši alkilirajoči citostatik je **meklorektamin (1)**, ki pa so ga zaradi velike reaktivnosti in posledično hitre hidrolize ($t_{1/2} = 15$ min) nadomestili z bolj stabilnimi in selektivnimi derivati z manj neželenimi učinki. Nastanek aziridinijevega kationa olajšajo elektrondonorske skupine, kot so npr. alkilne skupine, medtem

Preglednica 1: Razdelitev učinkovin naravnega in sinteznega izvora, ki se uporabljajo za zdravljenje rakavih obolenj po mehanizmu delovanja.

Table 1: Classification of natural and synthetic antitumour compounds according to the mechanism of action.

ALKILIRAJOČI CITOSTATIKI	ANTIMETABOLITI	SPOJINE NARAVNEGA IZVORA	OSTALE PROTITUMORNE UČINKOVINE	HORMONI IN SORODNE SPOJINE
DUŠIKOVI IPERITI - bendamustin - ciklofosamid - ifosfamid - klorambucil - melfalan - prednimustin - trofosfamid	ANALOGI FOLNE KISLINE - metotreksat - pemetreksed ANALOGI PURINSKIH BAZ - fludarabin - kladribin - klofarabin - merkaptopurin - nelarabin - tiogvanin	VINKA ALKALOIDI - vinblastin - vinkristin - vindesin - vinorelbin DERIVATI PODOFILOTOKSINA - etopozid - tenipozid	PLATINOVE SPOJINE - karboplatin - cisplatin - oksaliplatin METILHIDRAZINI - prokarbazin OSTALO - arzenov trioksid - bortezomib - desatinib - erlotinib - gefitinib - iksabepilon - imatinib - irinotekan - lapatinib - sorafenib - sunitinib - temsirolimus - topotekan	ESTROGENI - dietilstilbestrol - etinilestradiol GESTAGENI - medroksiprogesteron - megestrol ANALOGI GnRH - goserelin - levprorelin - triptorelin ANTIESTROGENI - fulvestrant - tamoksifen - toremifen ANTIANDROGENI - bicalutamid - eksemestan - formestan - letrozol - testolakton
ALKILSULFONATI - busulfan - treosulfan		KOLHICINOVI DERIVATI - demokolcin		
ETILENIMINI - tiotepa	ANALOGI PIRIMIDINSKIH BAZ - azacitidin	TAKSANI - docetaksel - paklitaksel		
NITROZOSEČNINE - karmustin - lomustin - nimustin - semustin - streptozocin	- citarabin - decitabin - fluorouracil - gemcitabin - kapecitabin - tegafur	CITOTOKSIČNI ANTIBIOTIKI - <i>Aktinomicini</i> • daktinomycin - <i>Antraciklini</i> • akklarubicin • daunorubicin • doksorubicin • epirubicin • idarubicin • mitoksantron - <i>Drugi citotok.</i> <i>antibiotiki</i> • bleomicin • mitomicin • plikamicin		
DRUGI ALKILIRAJOČI CITOSTATIKI - dekarbazin - mitobronitol - temozolomid				

ko prisotnost elektronprivlačnih skupin intramolekularno ciklizacijo otežuje [5]. **Klorambucil (2)** ima na dušik vezano fenilbutanojsko kislino, ki podaljša razpolovni čas učinkovine (1,5h) in izboljša biološko uporabnost po peroralni aplikaciji (50%). Učinkovit je tudi derivat fenilacetne kisline, ki nastane v procesu metabolizma klorambucila. Učinkovina se uporablja za zdravljenje kronične limfocitne levkemije in ne-Hodgkinovega limfoma [8]. **Melfalan (3)** je L-fenilalaninski derivat dušikovega iperita, ki za vstop v celice lahko izkorišča transportne sisteme za aminokislino. Kljub temu obstajajo velike razlike med posamezniki glede biološke uporabnosti po peroralni aplikaciji. Pri aplikaciji radioaktivno označene učinkovine je le-ta znašala od 5-60%. Uporablja se sam ali pa v kombinacijah za zdravljenje multiplega mieloma, raka na dojkah in jajčnikih, včasih pa tudi pri malignem melanomu [9].

Strukturno sorodna je učinkovina **bendamustin (4)**, ki so jo razvili v 60-ih letih prejšnjega stoletja v vzhodni Nemčiji in vsebuje namesto fenilnega obroča benzimidazol. Slednji oponaša purinske baze, zato imamo v eni molekuli kombinacijo antimetabolita in dušikovega iperita. Resnejše klinične študije na pacientih so se ponovno pričele pred kratkim in v ZDA so v letu 2008 registrirali učinkovino za zdravljenje določenih oblik ne-Hodgkinovih limfomov in kronične limfocitne levkemije [10, 11]. **Prednimustin (5)** je prednizolonski ester klorambucila, pri čemer naj bi bil steroidni del molekule namenjen transportu učinkovine v celice. Na ta način so se zmanjšali neželeni in toksični učinki, spojina pa se je v večini študij izkazala za učinkovitejšo od klorambucila v terapiji različnih oblik levkemije in ne-Hodgkinovih limfomov.

Ciklofosamid (6), ifosfamid (7) in trofosfamid (8) so strukturno sorodne spojine z oksazafosfinamskim obročem, ki so zelo slabo reaktivne in dobro vodotopne, kar omogoča peroralno aplikacijo. V gladkem endoplazmatskem retikulumu hepatocitov poteče oksidativna oksidacija, pri kateri nastanejo 4-hidroksi derivati, ki so v ravnotežju z neciklično aldofosfamidno strukturo. Obe obliki se po krvi preneseta do tumorskih celic, kjer aldofosfamid spontano razpade do ustreznega iperita in akroleina. Slednji je lahko odgovoren za nekatere neželene učinke, npr. za hemoragični cistitis, vendar se ti učinki zmanjšajo z vnosom večje količine vode in sočasno aplikacijo snovi, ki vežejo urotoksične metabolite (mesna). Zaviralno delovanje vseh treh učinkovin na B in T-limfocite privede do imunosupresivnega delovanja, ki lahko poveča možnost različnih okužb, po drugi strani pa se izkorišča v terapiji avtoimunih bolezni (idiopatična trombocitopenična purpura, sistemska lupus eritematosus, revmatoidni artritis). Ciklofosamid, pogosto tudi v kombinacijah z drugimi protitumornimi učinkovinami, spada med najpogosteje uporabljane citostatike [12].

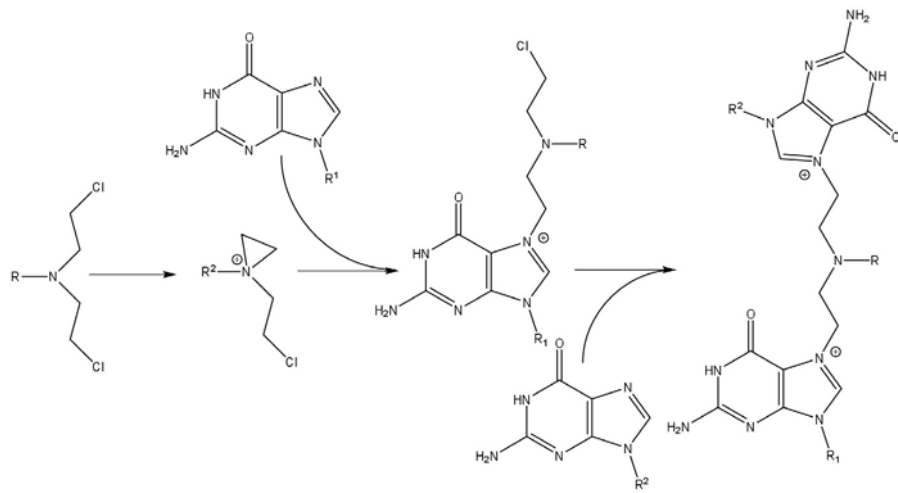
2.2 Alkilsulfonati

Estri metansulfonske kisline so zelo močni alkilanti zaradi prisotnosti dobre izstopajoče skupine. Najpomembnejše tarče v organizmu so poleg N-7 gvanina v DNA tudi tiolne skupine proteinov. **Busulfan (9)**,

ester disulfonske kisline, je v vodi praktično netopen, zato ga uporabljamo v obliki obloženih tablet. Učinkovina se po peroralni aplikaciji hitro in skoraj v celoti absorbira in doseže maksimalno plazemsko koncentracijo približno 1 uro po aplikaciji. Pred uvedbo zaviralcev tirozin-kinaz se je pogosto uporabljal zlasti v terapiji kronične granulocitne levkemije in policitemije. Glavni neželeni učinek busulfana je mielosupresija. Z uvedbo dodatnih hidroksilnih skupin na alkilno verigo med obema sulfonatoma dobimo bolj vodotopen derivat **treosulfan (10)**, ki se je nekaj časa uporabljal v terapiji raka na jajčnikih, vendar so ga v zadnjem desetletju nadomestile druge protitumorne učinkovine [2].

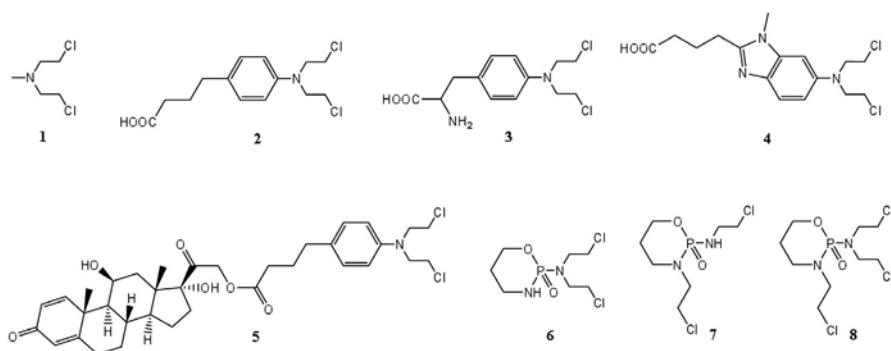
2.3 Etilenimini

Etilenimini so po mehanizmu delovanja podobni duškovim iperitom, le da imamo v primeru etileniminov že prisoten aziridinski obroč, tako da intramolekularna ciklizacija ni potrebna. Edini pomemben predstavnik je **tiopepa (11)**, ki se po reaktivnosti lahko primerja s ciklofosfamidom zaradi tiofosfamidne skupine. Učinkovina se je najpogosteje uporabljala v terapiji raka na sečnem mehurju, medtem ko je o smiselnosti uporabe pri raku na dojki in jajčnikih manj ustreznih podatkov. Metabolična odstranitev žvepla privede do toksičnega metabolita trietilenfosforamida [6].



Slika 1: Mehanizem aktivacije duškovih iperitov in kovalentne vezave na N-7 gvanina

Figure 1: Mechanism of nitrogen iperite activation and covalent binding to the N-7 of guanine.



Slika 2: Strukture duškovih iperitov.

Figure 2: Structures of nitrogen mustards.

2.4 Nitrozosečnine

Nitrozosečnine se po reaktivnosti lahko primerjajo z dušikovimi iperiti in reagirajo z vodo po mehanizmu, predstavljenem na **sliki 3**. Po deprotoniranju na dušiku nastane ciklični oksazolidinski derivat, ki razpade na vinildiazohidroksid in nato vinilni kation, ki je izredno močan alkilant. **Karmustin (12)** ima na nitrozosečnino vezani dve kloroetilni skupini, od katerih je ena nujna za delovanje, druga pa je pri ostalih derivatih zamenjana z različnimi obroči, ki nekoliko zmanjšajo reaktivnost.

Karmustin je nevtralna in slabo vodotopna molekula, ki se uporablja le parenteralno v kombinacijah s 5-fluorouracilom in vinkristinom pri metastatskih karcinomih v prebavnem traktu (želodec, debelo črevo). Napolarne lastnosti in dobro prehajanje skozi hematoencefalno bariero lahko izkoristimo pri zdravljenju različnih možganskih tumorjev, možna pa je uporaba tudi pri multiplum mielomu in različnih limfomih. Izocianatni preostanek je prav tako reaktiven in lahko tvori kovalentno vez z različnimi encimi, kar je vzrok neželenih učinkov, ki so pri nitrozosečninah precej pogosti. Znano je, da omenjeni fragment reagira z DNA-polimerazo.

Pri **lomustinu (13)** in **semustinu (14)** je ena kloroetilna skupina zamenjana s cikloheksanovim obročem, kar posledično nekoliko zmanjša reaktivnost izocianatnega fragmenta. Po lastnostih in uporabi se ne razlikujeta bistveno od karmustina, najpomembnejša indikacija so tudi v tem primeru možganski tumorji. **Nimustin (15)** in **streptozocin (16)** se od prej omenjenih derivatov razlikujeta po večji vodotopnosti; prvi zaradi aminopirimidinskega obroča, streptozocin pa ima nitrozosečninski del vezan na sladkorni del molekule. Zaradi slednjega lahko učinkovina za vstop v celice izkorišča glukozni transportni protein GLUT2. Zlasti β -celice Langerhansovih otočkov trebušne slinavke vsebujejo večje število omenjenih transmembranskih transportnih proteinov, zato so v večji meri podvržene citotoksičnemu

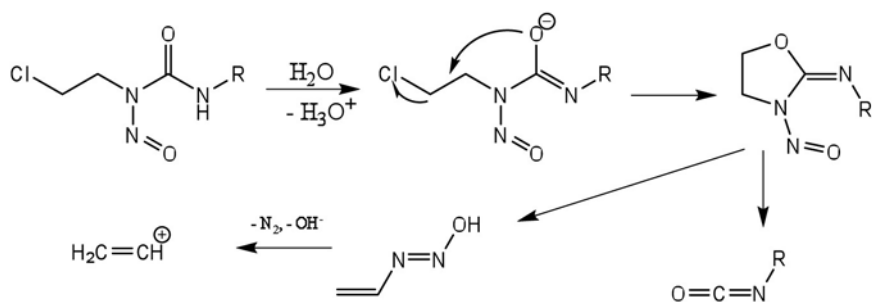
delovanju streptozocina. Uporaba streptozocina pri raku na trebušni slinavki je zaradi številnih neželenih učinkov omejena na primere, ko ni možen operativni poseg [2,6,7].

2.5 Drugi alkilirajoči citostatiki

Dakarbazin (17) je imidazoltriazinski derivat, ki se v telesu metabolično aktivira, kar privede do nastanka močnega alkilirnega sredstva diazometana. Aplicira se parenteralno in je indiciran za zdravljenje bolnikov z metastazami malignega melanoma. Do remisije pride pri slabi tretjini pacientov zdravljenih z dakarbazinom. Uporablja se tudi v različnih kombinacijah (npr. doksorubicin, bleomicin, vinkristin) pri napredovalem sarkomu mehkih tkiv in pri Hodgkinovi bolezni. Pri večini pacientov povzroči uporaba dakarbazina izrazito slabost z bruhanjem, pogosto tudi diarejo [2,6]. Novejša učinkovina, imidazotetrazinski derivat **temozolomid (18)** je predzdravilo, ki se v organizmu pretvori v N-desmetilni derivat dakarbazina in deluje po enakem mehanizmu. Za razliko od dakarbazina ga lahko uporabljamo peroralno za zdravljenje možganskih tumorjev (malignih gliomov). Najpogostejše mesto alkiliranja je O-6 gvanina. Encim O⁶-alkilgvanin-DNA-alkiltransferaza lahko odstrani metilno skupino s tega mesta in predstavlja najpomembnejši mehanizem rezistence, ki ga nekateri tumorji izkazujejo napram dakarbazinu in temozolomidu. Spojino so v zadnjem desetletju z mešanimi uspehi testirali še pri raznih drugih oblikah rakavih obolenj [13].

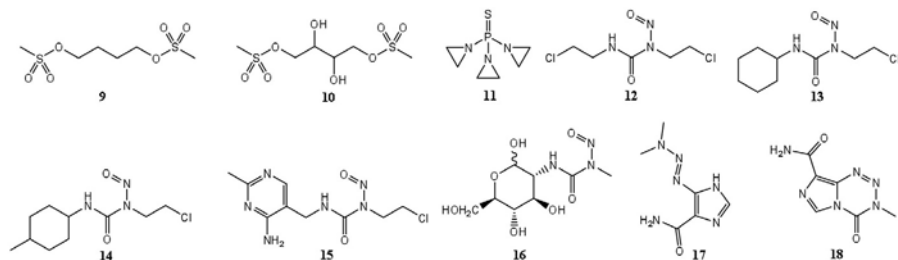
3 Antimetaboliti

Antimetaboliti so spojine, ki preprečujejo biosintezo ali presnovo normalnih celičnih metabolitov, zato lahko upočasnijo celično rast ali delitev. Navadno so strukturno sorodni običajnim substratom pri različnih biokemičnih reakcijah in vstopajo v reakcije namesto njih, zato jih pogosto imenujemo lažni substrati. Po mehanizmu delovanja so



Slika 3: Mehanizem nastanka elektrofila pri nitrozosečninah.

Figure 3: Mechanism of electrophile formation in nitrosoureas.



Slika 4: Strukture ostalih alkilirajočih citostatikov.

Figure 4: Structures of other alkylating agents

pogosto encimski inhibitorji, ali pa ustavijo verižno biokemično reakcijo na določeni stopnji. V terapiji rakavih obolenj se uporabljajo analogi folne kisline, purinskih in pirimidinskih baz.

3.1 Analogi folne kisline

Antagonisti folne kisline historično zavzemajo posebno mesto med protitumornimi učinkovinami, saj so z njihovo pomočjo dosegli prvo pomembnejše izboljšanje pri pacientih z različnimi oblikami levkemij in solidnih tumorjev. Folna kislina je zgrajena iz treh fragmentov: pteridina, p-aminobenzojske kisline in L-glutaminske kisline. Na glutamat se lahko nato veže do pet glutaminskih kislin, ki tvorijo poliglutamatni rep, kar prepreči izstopanje molekule iz celice (podobno pri sorodnih inhibitorjih). Tetrahidrofolna kislina (**19**) lahko prenaša različne C₁ fragmente, kovalentno vezane na mestih N-5 in N-10, in je nujno potrebna za biosintezo timina in purinskih nukleotidov, ki so osnovni gradniki DNA. Zaradi tega je posebej pomembna za hitro deleče celice. **Metotreksat (20)** zaradi strukturne podobnosti s folno kislino deluje kot kompetitivni reverzibilni inhibitor dihidrofolat-reduktaze. Afiniteta metotreksata do encima je približno tisočkrat večja kot pri naravnem substratu zaradi večje bazičnosti N-1 v metotreksatu, ki tvori ionske interakcije z Asp27 dihidrofolat-reduktaze (pri folni kislini sodeluje N-5). Pteridinski sistem je popolnoma aromatiziran, metilna skupina na dušiku p-aminobenzojske kisline pa je močno kovalentno vezana in ni labilna kot pri derivatih tetrahidrofolne kisline. Posledično se poveča znotrajcelična koncentracija 7,8-dihidrofolne kisline, ki zavira timidilat-sintetazo. Metotreksat zavira tudi delovanje encima glicinamid:ribonukleotid-formiltransferaze, ki je pomemben v biosintezi purinskih nukleotidov.

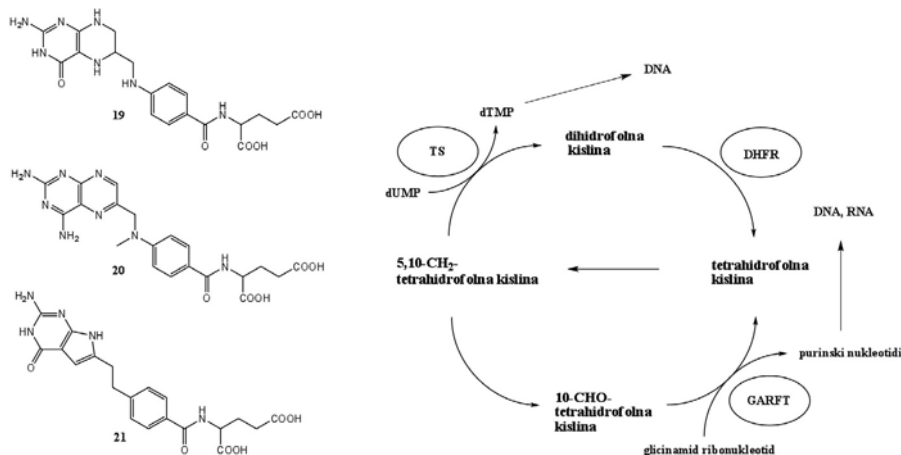
Metotreksat je uspešen v terapiji različnih oblik levkemije, raka na pljučih, dojki, vratu. Poleg tega ga lahko v nižjih odmerkih uporabljamo v terapiji različnih avtoimunih bolezni: luskavice, Crohnove bolezni, revmatoidnega artritisa in kot imunosupresiv pri presajanju organov. Med neželenimi učinki omenimo zaviranje kostnega mozga, ulcerativni stomatitis, hemoragični enteritis, pneumonitis in nefrotoksičnost (kristalurija). Pri visokih odmerkih metotreksata se preventivno zaradi pojavnosti toksičnih učinkov uporablja levkovorin (5-formiltetrahidrofolat), ki pri normalnih celicah omogoča sintezo pirimidinskih in purinskih baz [2,3,5,6].

Metotreksatu in folni kislini je strukturno podobna novejša učinkovina **pemetreksed (21)**, ki se lahko uporablja v obliki vodotopne natrijeve soli. Inhibira številne encime, ki so povezani s folno kislino, zlasti timidilat-sintetazo, z nekoliko nižjo afiniteto pa tudi glicinamid:ribonukleotid-formiltransferazo in dihidrofolat-reduktazo. Vezava poliglutamatnega dela, ki zadrži molekulo v celici je hitrejša v malignih celicah, kar omogoča določeno selektivnost. Za zmanjšanje toksičnih učinkov je potrebno dodajanje folatov in vitamina B₁₂, kot preventiva pri alergijskih reakcijah pa se dodajajo kortikosteroidi. Pemetreksed je indiciran za zdravljenje relativno redkega malignega plevralnega mezotelioma. V monoterapiji se uporablja tudi za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč (FDA 2008) [14].

3.2 Analogi purinskih baz

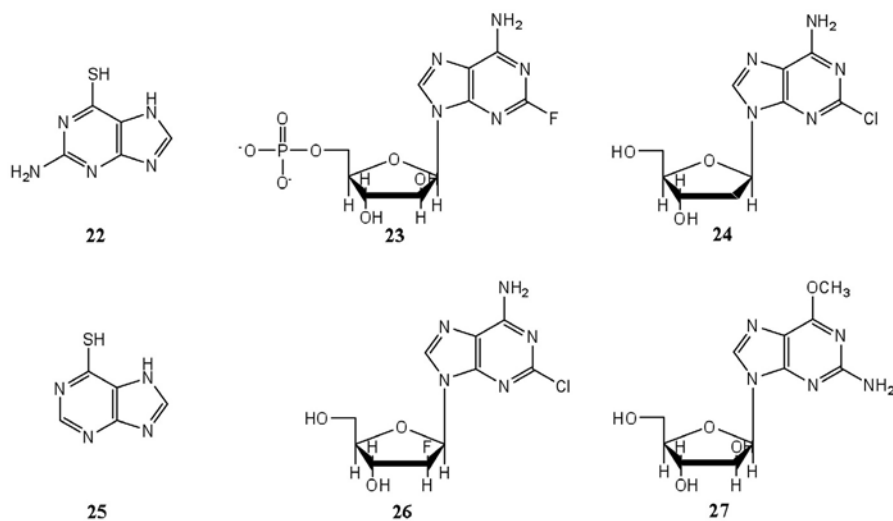
Proučevanje protitumornih in imunosupresivnih lastnosti različnih purinov sega že v štirideseta leta prejšnjega stoletja. Purinski antimetaboliti sočasno delujejo na več biokemičnih tarč: zavirajo biosintezo purinov, ovirajo sintezo RNA in DNA, podvajanje kromosomov in sintezo glikoproteinov in se najpogosteje uporabljajo pri različnih levkemijah. **Tiogvanin (22)** in **merkaptopurin (23)** sta analoga naravnih purinskih derivatov gvanina in hipoksantina. Učinkovini sta substrata za hipoksantin:gvanin-fosforilriboziltransferazo, ki ju pretvori v ustrezna nukleotida. Nastala produkta v naslednjih encimsko kataliziranih reakcijah reagirata počasneje kot običajni nukleotidi, zato se kopičita v celicah in inhibirata biosintezo purinov in pretvorbo inozinmonofosfata v adenozinmonofosfat. Poleg tega se lahko žveplo-vsebujoči nukleotidi vgrajujejo v molekulo DNA, kjer se metilirajo na žveplu in motijo nadaljnje podvojevanje in prepisovanje DNA, v končni fazi se sprožijo mehanizmi apoptoze. Obe učinkovini se lahko uporabljata peroralno, vendar je zlasti pri merkaptopurinu velika razlika v biološki uporabnosti med posamezniki [2,5,7].

V različnih kombinacijah in tudi samostojno se za zdravljenje kronične limfocitne levkemije B celic uporablja derivat arabinoze **fludarabinfosfat (24)**, ki se uporablja v omenjeni obliki zaradi boljše vodotopnosti. Učinkovina se pred vstopom v celice defosforilira, nato pa se pretvori v fludarabintrifosfat pod vplivom deoksicitidin-kinaze. Nukleotid se lahko vgradi v molekule nukleinskih kislin in sproži



Slika 5: Strukture tetrahidrofolne kisline, njenih analogov in metabolizma folatov s tarčami za delovanje metotreksata in pemetrekseda. TS – timidilat-sintetaza, DHFR – dihidrofolat-reduktaza, GARFT – glicinamid:ribonukleotid-formiltransferaza.

Figure 5: Structures of tetrahydrofolic acid, its analogs and metabolism of folates with targets for methotrexate and pemetrexed. TS – thymidylate synthase, DHFR – dihydrofolate reductase, GARFT – glycinamide ribonucleotide formyltransferase



Slika 6: Strukture analogov purinskih baz.

Figure 6: Structures of purine analogs.

apoptozo, poleg tega pa zavira številne encime: ribonukleotid-reduktazo, der DNA-polimerazo in DNA-ligazo. Učinkovit je tudi v terapiji številnih drugih levkemij in limfomov, v zadnjem času pa potekajo intenzivne raziskave uporabe fludarabina kot imunosupresiva. Sturkturno in po mehanizmu delovanja sorodna učinkovina je **kladribin (25)**, ki ima namesto fluora kovalentno vezan klorov atom in se uporablja v obliki nukleozida v terapiji dlakavocelične levkemije. Dokaj selektivno vstopa v limfocite, kjer se fosforilira in deluje apoptotično in kot močan inhibitor ribonukleotid-reduktaze.

Toksičnost fludarabina in kladribina je med drugim povezana tudi s hidrolizo glikozidne vezi in nastankom 2-fluoroadenina oziroma 2-kloroadenina. Hidrolizo lahko upočasnijo ustrezni substituenti na mestu 2' arabinoznega dela, zlasti halogeni [2,6,7]. **Klofarabin (26)** je predzdravilo, derivat 2-kloroadenina in fluoroarabinoze, ki za vstop v celico izkorišča transportne mehanizme za nukleozide, hkrati pa lahko zaradi ustrezne lipofilnosti prehaja membrano s pasivno difuzijo. V celici se fosforilira in se namesto dATP vgrajuje v DNA s pomočjo DNA-polimeraze in povzroči cepitve verige DNA. Poleg tega kot inhibitor ribonukleotid-reduktaze znižuje celično koncentracijo deoksinnukleotidov, zlasti dATP in dCTP. Z neposrednim delovanjem na mitohondrije povzroči sproščanje citohroma c, apoptozo-inducirajočega faktorja in kaspaze 9 v citosol. Zaviranje sinteze DNA in indukcija apoptoze naj bi bila mehanizma, ki razlagata protitumorno delovanje klofarabina v hitro rastočih in mirujočih tumorjih. Učinkovina se uporablja zlasti v pediatriji pri nekaterih oblikah levkemije (akutna limfoblastična levkemija) [15].

Med predzdravila uvrščamo tudi drugo učinkovino, ki se je na tržišču pojavila pred kratkim, **nelarabin (27)**. Arabinofuranozilgvanin je bil sintetiziran že v 60-ih letih prejšnjega stoletja, vendar so bile raziskave opuščene zaradi slabe vodotopnosti učinkovine. Metoksi derivat ima za faktor 10 boljšo topnost in se lahko pod vplivom adenzin-deaminaze pretvori v aktivno obliko. Ta se fosforilira, vgradi v DNA in deluje po enakem mehanizmu kot prej opisane spojine. Nelarabin je v ZDA registriran kot učinkovina drugega izbora za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije T-celic in limfoblastnega limfoma T-celic [16].

3.3 Analogi pirimidinskih baz

Podobno kot prej omenjeni analogi purinskih baz, tudi analogi pirimidinskih baz inhibirajo določene encime in ovirajo biosintezo nukleotidov, po drugi strani pa se kot lažni nukleotidi vgradijo v nukleinske kisline in motijo njihovo biosintezo in funkcijo. Najpogosteje se uporabljajo halogenirani derivati pirimidinskih baz ali njihovi nukleozidi. Zamenjava vodika s fluorom oziroma metilne skupine z bromom ali jodom bistveno ne vpliva na velikost molekule, spremeni pa reaktivnost spojine in posledično njeno vlogo v organizmu. **Fluorouracil (28)** je analog uracila, pri katerem je vodikov atom na mestu 5 zamenjan s fluorom. V organizmu se v več encimsko kataliziranih stopnjah pretvori v lažni nukleotid. Zaradi prisotnosti močno elektronegativnega fluora je mesto 6 bistveno bolj elektrofilno kot pri uracilu in olajša nukleofilni napad Cys-195 timidilat-sintetaze. V naslednji stopnji bi se morala pod vplivom kofaktorja metiltetrahidrofolata cepiti vez med ogljikom in vodikom na mestu 5 in vezati metilna skupina, vendar je vez C-F stabilna, prav tako tudi povezava z encimom, zato ne pride do pretvorbe v timidin in regeneracije timidilat-sintetaze. Lažni metabolit se lahko vgrajuje tudi v molekulo RNA, zaradi pomanjkanja deoksitimidintrifosfata pa tudi v DNA. Popravljalni mehanizmi zaznajo napako in jo poskušajo odpraviti, vendar pride zaradi pomanjkanja deoksitimidintrifosfata do cepitve verige DNA. Fluorouracil uporabljamo peroralno ali parenteralno zlasti za zdravljenje raka debelega črevesa in trebušne slinavke, učinkovit pa je tudi pri raku dojke, jeter in nekaterih tumorjev v področju glave [2,3,6]. Analog uridina je novejša učinkovina **kapecitabin (29)**, ki se kot predzdravilo uporablja za peroralno zdravljenje metastatskega karcinoma debelega črevesa ali dojke. V jetrih in tumorskih celicah se preko deoksifluorocitidina v treh stopnjah pretvori v 5-fluorouracil. **Tegafur (30)** ima na fluorouracilni del vezan tetrahidrofuran, ki oponaša sladkorno komponento in nekoliko zmanjša polarnost molekule. V organizmu se prav tako pretvori v 5-fluorouracil [6].

Citarabin (31) je arabinozni derivat citidina, ki vstopa v celice s pomočjo transportnih mehanizmov za nukleozide in se tam fosforilira. Nastali nukleotid se lahko vgradi v molekulo DNA, kar moti njeno sintezo in podvojevanje, poleg tega deluje kot reverzibilni inhibitor DNA-polimeraze. Zaradi izrazitega mielotoksičnega delovanja se uporablja predvsem za zdravljenje pacientov z akutno mieločno levkemijo ali akutno limfocitno levkemijo, učinkovit pa je tudi pri nekaterih drugih oblikah levkemije. Podobno kot številni drugi analogi nukleinskih baz ima izraženo tudi protivirusno delovanje. Po strukturi in mehanizmu delovanja je podoben **gemcicabin (32)**, ki ima na mestu 2' sladkornega dela vezana dva fluora. S tem se poveča stabilnost molekule, ker je bistveno otežena hidroliza glikozidne vezi. Za razliko od citarabina inhibira tudi ribonukleotid-reduktazo in znižuje nivo deoksiribonukleotidov v celicah ter na ta način upočasni sintezo DNA. Uporablja se za zdravljenje različnih karcinomov: nedrobnoceličnega raka na pljučih, raka sečnega mehurja, trebušne slinavke, dojke. Najpomembnejši neželeni učinek je mielosupresija [2,5].

Decitabin (33) in **azacitabin (34)** sta derivata citidina s 1,3,5-triazinskim obročem namesto pirimidina, ki se med seboj razlikujeta po -OH skupini na mestu 2'. V višjih odmerkih delujeta citotoksično, podobno kot drugi citidinovi analogi, v nižjih koncentracijah pa se decitabin

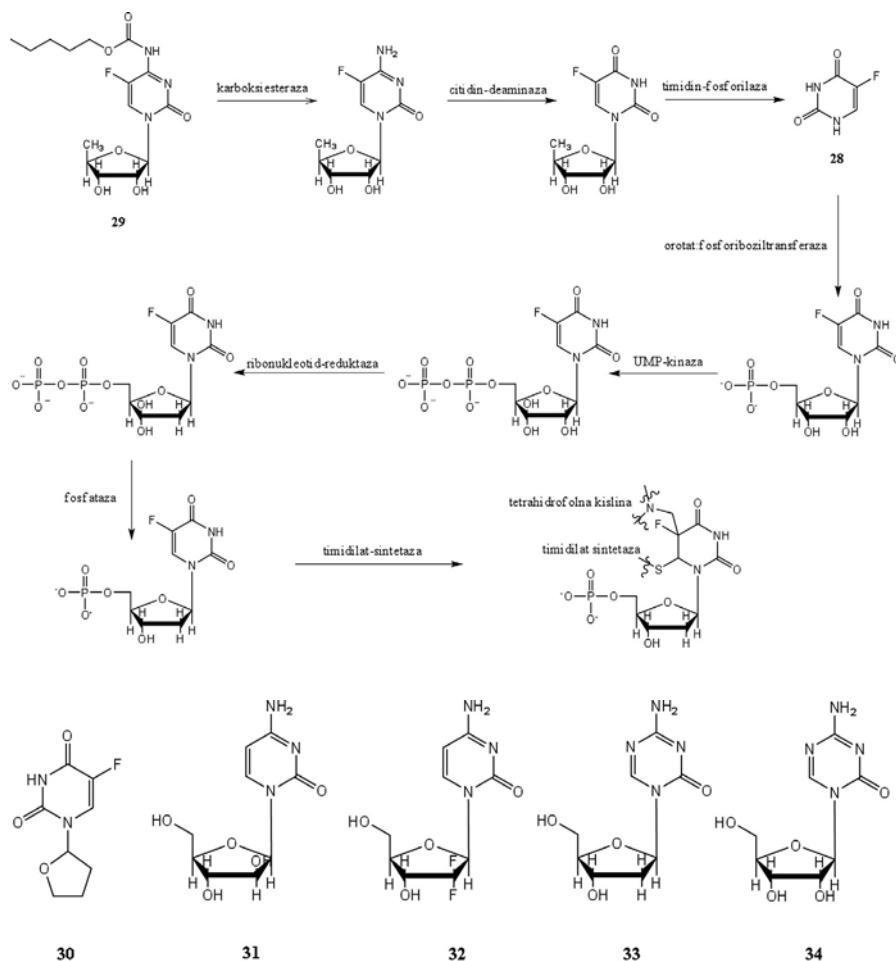
vgradi v molekulo DNA in deluje kot inhibitor DNA-metiltransferaze, ki katalizira metiliranje molekule DNA na določenih mestih. Metiliranje je pogost mehanizem utišanja genov, ne da bi se spremenilo zaporedje nukleotidov. Pri različnih rakavih obolenjih, zlasti levkemijah, lahko pride do metiliranja določenih tumor-supresorskih genov, ki imajo pomembno vlogo pri celični diferenciaciji in proliferaciji. Učinkovini sta indicirani tudi za zdravljenje mielodisplastičnega sindroma, za katerega so značilne motnje v nastajanju in doziranju krvnih celic, ki jih pogosto spremlja anemija in tveganje za razvoj levkemije [17, 18].

4 Spojine naravnega izvora

Spojine naravnega izvora lahko razdelimo na učinkovine, rastlinskega izvora in antibiotike s citotoksičnim delovanjem. Ne glede na dejstvo, da omenjene spojine ne sodijo med sintezne učinkovine, so zaradi celostnega pregleda vključene v prispevek.

4.1 Vinka alkaloidi

Rožnati zimzelen (*Catharanthus roseus*, prej *Vinca rosea*) je tropska rastlina, doma z Madagaskarja, ki se pogosto uporablja kot okrasna rastlina. Dolgo se je uporabljala v ljudski medicini zlasti v terapiji sladkorne bolezni. Raziskave na podganah (1948) hipoglikemičnega



Slika 7: Aktivacija kapecitabina (29) in fluorouracila (28) in inhibicija timidilat-sintetaze

Figure 7: Activation of capecitabine (29) and fluorouracil (28) and inhibitor of thymidylate synthase.

Slika 8: Strukture analogov pirimidinskih baz

Figure 8: Structures of pyrimidine analogs

delovanja niso potrdile, so pa bile živali po intravenski aplikaciji bistveno bolj dovzetne za različne infekcije zaradi zmanjšane števila levkocitov. Supresijo kostnega mozga povzročata strukturno sorodna alkaloida **vinblastin** in **vinkristin** ter njuna polsintezna derivata **vindesin** in **vinorelbin**. Vežejo se na β -tubulin in preprečijo, da bi polimeriziral z α -tubulinom v mikrotubule. Celična delitev se ustavi v metafazi, saj se brez delitvenega vretena podvojeni kromosomi ne morejo ustrezno razporediti, kar sproži mehanizme apoptoze. Neželeni učinki, zlasti nevrotoksičnost, so povezani z vlogo, ki jo imajo mikrotubuli v številnih biokemijskih procesih [19].

Struktura vinka alkaloidov (**35**) je zelo zapletena, zgrajeni so iz dveh policikličnih sistemov katarantina in vindolina, ki sta nujna za visoko afiniteto vezave na tubulin. Posamezne učinkovine se razlikujejo le v stranskih skupinah, ki prispevajo k različni jakosti delovanja in toksičnosti. Aplicirajo se intravensko, čeprav je vinorelbin tudi peroralno učinkovit. Vinkristin se uporablja v številnih kombinacijah za zdravljenje različnih oblik levkemije, limfomov in nekaterih solidnih tumorjev (rak na dojki, bronhialni karcinom). Glavni neželeni učinek je nevrotoksičnost, ki se manifestira kot odplost, boleče parestezije v okončinah, mišična bolečina. Mielosupresija pri vinkristinu običajno ni problematična, saj se pojavi šele pri višjih koncentracijah. Vinblastin se uporablja tudi v terapiji raka na testisih in Kaposijevega sarkoma. Vinorelbin ima daljši razpolovni čas in po literarnih podatkih manj izražene neželene učinke. Nevarna je lahko sicer redka intersticijska pnevmopatija. Sam ali pa v kombinaciji s cisplatinom se uporablja pri nedrobnoceličnem raku pljuč in pri napredovalem raku dojke [2, 20].

4.2 Derivati podofilotoksina

Sok, iztisnjen iz severnoameriške rastline *Podophyllum peltatum* so okoliški Indijanci uporabljali kot odvajalo in anthelmintik. 1880 je Podwysotski iz korenike izoliral **podofilotoksin**, ki so mu šele v 50-letih določili strukturo. V terapiji se uporabljata polsintezna derivata **etopozid** in **tenipozid**, ki se razlikujeta le v eni stranski skupini (**36**). Glavni mehanizem protitumornega delovanja je inhibicija DNA-topoizomeraze II, podobno kot pri antraciklinskih antibiotikih, v manjši

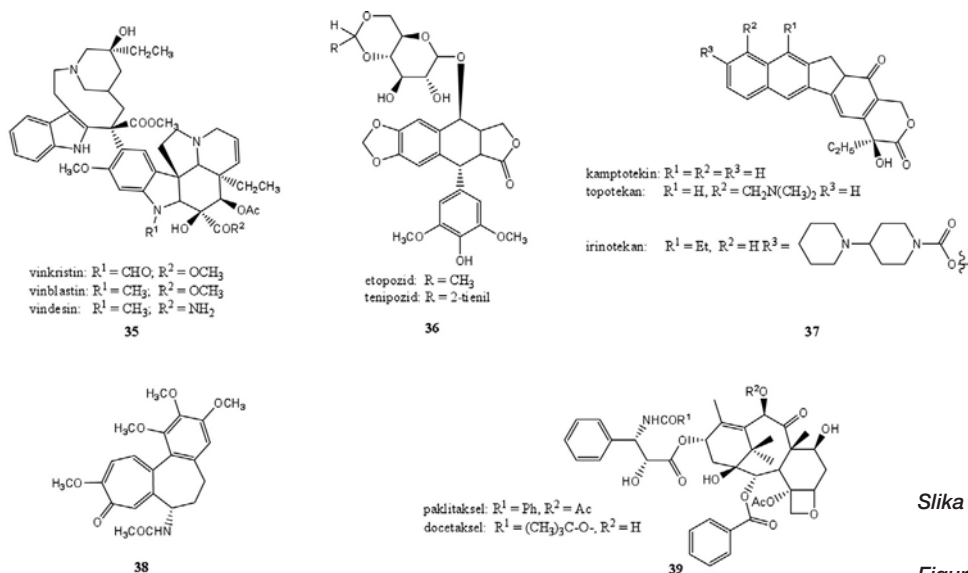
meri pa tudi zavirajo mitozo z delovanjem na citoskelet. Topoizomeraza II α ima dve vezavni mesti za derivate podofilotoksina, ki stabilizirajo kompleks učinkovina, encim DNA in preprečujejo ponovno povezovanje fragmentov DNA. Omenjeni kompleksi se nabirajo v celici in sprožijo apoptozo. Delovanje je najbolj izraženo v S in na začetku G₂-faze celičnega cikla. Obe učinkovini sta praktično netopni v vodi, pri čemer tenipozid zaradi nekoliko večje lipofilnosti lažje prehaja v celice, kar se kaže v 10x večji jakosti delovanja. Etopozid se uporablja za zdravljenje drobnoceličnega karcinoma pljuč in raka na testisih v kombinaciji z drugimi učinkovinami, učinkovitost se kaže tudi pri nekaterih limfomih. Za obe učinkovini je značilno teratogeno delovanje, zato naj se ne bi uporabljali v nosečnosti [2,6].

4.3 Kamptotekini

Kamptotekina **irinotekan** in **topotekan** sta v Registru RS uvrščena med ostale protitumorne učinkovine, vendar ju bom zaradi izvora, strukture in mehanizma delovanja obravnaval takoj za derivati podofilotoksina. Kamptotekini so pentaciklični laktoni, z bazičnim centrom v stranski verigi (**37**), ki omogoča pripravo vodotopnih soli. Laktonski obroč je nujen za farmakološko delovanje, vendar je podvržen reverzibilni neencimski hidrolizi. Kamptotekini so inhibitorji DNA-topoizomeraze I, vežejo se na kompleks encim-DNA, ki nastane po odprtju dvojveržne DNA in preprečijo ponovno povezovanje verig, podobno kot derivati podofilotoksina. Irinotekan se uporablja samostojno, ali v kombinaciji s fluorouracilom v terapiji raka debelega črevesa, v kombinaciji s cisplatinom pa je učinkovit pri nedrobnoceličnem raku pljuč. V slednjem primeru se pogosteje uporablja topotekan [2,6,7].

4.4 Kolhicinovi derivati

Kolhicin (38) je sekundarni metabolit, prisoten v jesenskem podlesku (*Colchicum autumnale*). V preteklosti se je uporabljal kot emetik in v terapiji putike, danes pa je najbolj zanimiv z vidika protitumornega delovanja. Z vezavo na tubulin prepreči polimerizacijo mikrotubulov in je na ta način podoben vinka alkaloidom [2].



Slika 9: Protitumorne učinkovine naravnega izvora

Figure 9: Natural antitumour drugs.

4.5 Taksani

Taksani (39), ki so jih sprva izolirali iz kanadske tise (*Taxus brevifolia*), danes pa jih pridobivajo polsintezno, pospešujejo sintezo mikrotubulov iz monomernih tubulinov. Mikrotubuli postanejo rezistentni na depolimerizacijo in se ne morejo oblikovati v delitveno vreteno, s čimer je moten proces celične delitve. Taksani so zgrajeni iz 15-členskega tricikličnega obročnega sistema, med seboj se razlikujejo po stranskih skupinah. **Paklitaksel** je indiciran v kombinaciji s cisplatinom za zdravljenje raka jajčnikov in pri nedrobnoceličnem raku pljuč. Samostojno ali v kombinacijah se uporablja pri metastatskemu raku dojke, rezistentnemu na antracikline, Kaposijevem sarkomu. Podobna je tudi uporaba **docetaksel**a, ki se ne uporablja pri raku jajčnikov. Učinkovini sta teratogeni, hkrati pa povzročata mielosupresijo. Številni taksani se nahajajo v fazi predkliničnih testiranj [2, 21].

4.6 Citotoksični antibiotiki

V to skupino uvrščamo številne naravne in polsintezne učinkovine, ki delujejo neposredno na molekulo DNA, ali zavirajo encime, ki so nujni za normalno delovanje nukleinskih kislin. Vsem je skupno večje planarno območje, s katerim se lahko vrinejo med bazne pare DNA (interkalacija) in tvorijo močne nekovalentne vezi z baznimi pari. Struktura DNA se na mestu vrinjenja deformira, kar onemogoča nemoteno replikacijo. Učinkovine so bile sprva namenjene za terapijo bakterijskih infekcij, vendar se zaradi izražene citostatične delovanja uporabljajo le še v terapiji rakavih obolenj. Najpomembnejšo skupino predstavljajo antraciklinski antibiotiki, kamor uvrščamo **aklarubicin**, **daunorubicin**, **doksorubicin**, **epirubicin**, **idarubicin** in **mitoksantron**. Z izjemo slednjega vsebujejo tetraciklični obročni sistem, na katerega je vezan neobičajni sladkor L-daunozamin, med seboj se razlikujejo le po stranskih skupinah na nesladkornem (aglikonskem) delu. Aglikonski del se vgradi med bazne pare, zlasti na področjih, kjer je veliko gvanina in citozina, nastali kompleks pa se stabilizira z vodikovimi vezmi in hidrofobnimi interakcijami. Protoniranaaminska skupina sladkornega dela molekule naj bi tvorila kovalentno vez z $-NH_2$ na C-2 gvanina preko metilenskega mostu. Poleg tega antraciklinski antibiotiki inhibirajo topoizomerozo II (na podoben način kot derivati podofilotoksina, za vezavo na encim naj bi bil odgovoren nearomatski obroč A v strukturi antraciklinov. Pri redukciji kinonske strukture v obroču C do hidrokinona nastajajo superoksidni radikali, ki se s superoksid-dismutazo pretvorijo v vodikov peroksid, slednji pa pod vplivom katalaze do vode in tripletnega kisika. Nastali vodikov peroksid lahko v prisotnosti Fe^{2+} reagira po mehanizmu Fentonove reakcije, kar privede do nastanka hidroksilnih radikalov. Slednji mehanizem verjetno nima posebnega pomena za protitumorno delovanje, je pa nastajanje radikalov po mnenju večine strokovnjakov vzrok za kardiotskičnost antraciklinov. Antraciklini se uporabljajo za zdravljenje širokega spektra rakavih obolenj samostojno ali v kombinacijah. Indicirani so za zdravljenje raznih vrst levkemij, limfomov in solidnih tumorjev (rak na mehurju, dojki, jajčnikih, želodcu, ščitnici). Mitoksantron je antracendionski derivat, ki se uporablja pri akutni nelimfocitni levkemiji in raku prostate, ki se ne odziva na hormonsko terapijo. Metaboliti mitoksantrona so izrazito modro obarvani, kar lahko privede do obarvanja urina, včasih tudi kože in beločnice pri pacientih [2,6,7,22].

Aktinomocini, npr. **daktinomycin** so bili prvi citotoksični antibiotiki, ki so bili izolirani iz vrst *Streptomyces*. Zgrajeni so iz fenoksazinskega sistema, na katerega sta vezana dva ciklična pentapeptidna laktona. Daktinomycin se lahko interkalira med citozin in gvanin v isti verigi DNA, s čimer se razdalja med bazama poveča in pride do deformacije molekule DNA. Pentapeptidni preostanki tvorijo vodikove vezi in hidrofobne interakcije s skupinami v malem jarku DNA. Zaradi tvorbe močnih interakcij sta motena procesa replikacije in transkripcije. Uporaben je pri različnih tumorjih pri otrocih: Wilmsov tumor, Ewingov sarkom, osteosarkom, nevroblastom; in odraslih: horiokarcinom, rak testisov. Podoben mehanizem delovanja ima **plikamicin**, pri katerem sta na planarni sistem vezana dva oligosaharida. Zaradi zaviralnega delovanja na osteoklaste se uporablja pri tumorjih, ki jih spremlja izrazita hiperkalciemija [6].

Mitomicini predstavljajo skupino sorodnih spojin, izoliranih iz *Streptomyces lavendulae*. Vsebujejo triciklični obročni sistem, na katerega je kondenziran aziridin. V terapiji se uporablja **mitomicin C**, ki je predzdravilo in se v tumorskih celicah aktivira z redukcijo do hidrokinona, pri kateri nastanejo superoksidni in nato hidroksilni radikali. V molekuli sta dve elektrofilni mesti, poleg aziridinskega obroča še metilenska skupina poleg karbamata, ki lahko reagira z nukleofili v molekuli DNA. Uporablja se intravezikalno za zdravljenje superficialnega karcinoma sečnega mehurja in v kombinacijah pri diseminiranemu adenokarcinomu pankreasa ali želodca. **Bleomicin** je skupno ime za skupino glikopeptidnih citotoksičnih antibiotikov, ki vsebujejo bitiazolni obroč, ki je sposoben interkalacije. Za razliko od drugih predstavljenih antibiotikov ne zavira topoizomerozo II, pač pa so stranske skupine sposobne kelirati kovinske ione (predvsem Fe^{2+} , Cu^{2+}), ki katalizirajo nastanek radikalov, kar povzroči pretrganje DNA [2].

5 Ostale protitumorne učinkovine

5.1 Platinove spojine

Platinove(II) koordinacijske spojine uvrščamo med najpomembnejše anorganske in organokovinske protitumorne učinkovine. Kljub nekaj tisoč preizkušnim kompleksom, je še vedno najbolj uporabljan **cisplatin (40)**, ki ima kot ligande na centralni atom platine vezani dve molekuli amoniaka in dva kloridna iona. V vodnem mediju se kloridna iona kot liganda počasi zamenjata z vodnima molekulama, reakcija je še posebej izražena v tumorskih celicah, ki imajo običajno nižjo notrajcelično koncentracijo kloridnih ionov. Nastali kompleks lahko hitro reagira z nukleofili v molekuli DNA. Najpogostejša (> 60%) je tvorba koordinacijske spojine, kjer sta kot liganda udeležena dva gvanina v isti verigi DNA. Bistveno redkejša je povezava med različnima verigama, ki pa je verjetno pomembnejša za citotoksično delovanje. S to povezavo se poruši trodimenzionalna struktura DNA, preprečeni sta replikacija in transkripcija, medtem ko lahko adukte na isti verigi DNA tvori tudi trans izomer **transplatin (41)**, ki ima le šibko izraženo citotoksično delovanje. Cisplatin apliciramo intravensko samostojno ali v kombinacijah za zdravljenje metastatskih karcinomov na testisih in jajčnikih. Na terapijo s cisplatinom so občutljivi tudi mnogi drugi solidni tumorji (rak sečnega mehurja, glave in vratu, materničnega vratu, pljuč). Cisplatin je izrazito nefrotoksična učinkovina in lahko ireverzibilno poškoduje ledvične tubule. Potrebno

je vnašati dovolj velike količine vode in kloridnih ionov, pogosto se uporabljajo tudi salinčni ali druga ozmotski diuretiki, ki pospešujejo izločanje učinkovine z urinom. Izraziti neželeni učinki se pojavijo tudi v prebavnem traktu, kjer se pojavi huda slabost s pogostim bruhanjem, zato se lahko uporabljajo antiemetiki [23, 24].

Karboplatin (42) in **oksaliplatin (43)** imata kloridne ione kot ligande zamenjane s karboksilnimi skupinami. Reakcija z vodo je počasnejša in učinkovini imata nekoliko šibkeje izražene neželene učinke. Pri zamenjavi amoniaka z diaminocikloheksanom se je izgubila tudi navzkrižna rezistenca s cisplatinom, tako da se lahko oksaliplatin uporablja tudi pri nekaterih na cisplatin rezistentnih tumorjih. Indiciran je za terapijo metastatskega karcinoma debelega črevesa oziroma danke [25].

5.2 Metilhidrazini

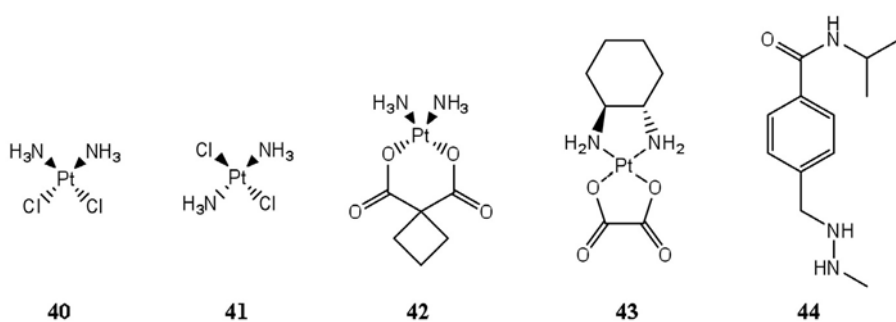
Prokarbazin (44) sodi med neklasična alkilirajoča sredstva. Učinkovina se v organizmu metabolično aktivira pod vplivom CYP1A in CYP2B. Oksidativna cepitev vezi med hidrazinskim fragmentom in benzilno skupino vodi do nastanka metilhidrazina, ki se oksidira do aza skupine. Iz molekule se nato odstrani dušik, nastali metilni radikali pa lahko alkilirajo DNA. Učinkovina se v glavnem uporablja peroralno v terapiji Hodgkinove bolezni. Deluje tudi kot močan imunosupresiv, inhibira pa

tudi MAO, kar je potrebno upoštevati z vidika interakcij med zdravilnimi učinkovinami.

5.3 Zaviralci tirozin-kinaze

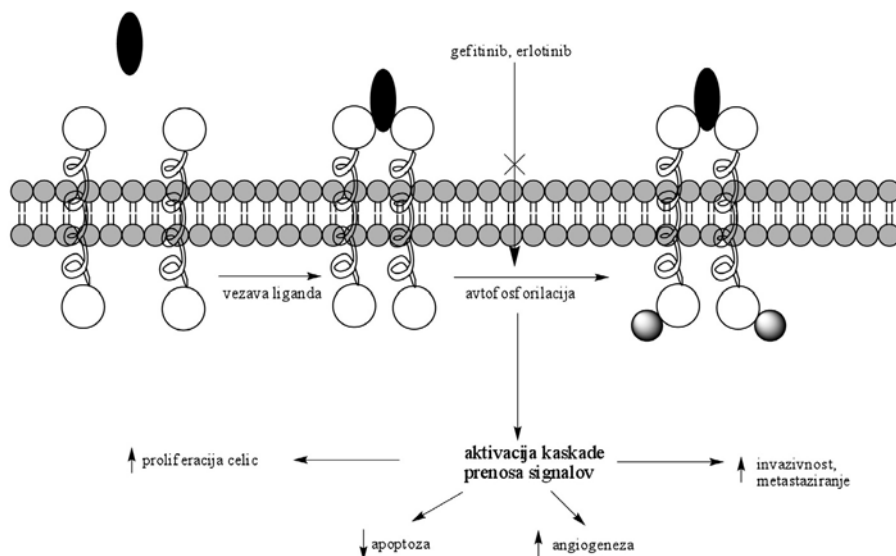
Tirozin-kinaze so skupina encimov, ki katalizirajo prenos fosfatne skupine na tirozinski preostanek tarčnega proteina in sodelujejo v znotrajceličnem signaliziranju. V človeškem genomu so našli približno 100 tirozin-kinaz, ki jih razdelimo v dve skupini. Receptorske tirozin-kinaze imajo zunajcelično vezavno območje, na katerega se vežejo ligandi, medtem ko se nerekceptorske nahajajo v citoplazmi ali celičnem jedru. Udeležene so v najrazličnejših celičnih procesih (rast, metabolizem, diferenciacija, apoptoza), nekatere so udeležene tudi v razvoju rakavih obolenj, kot posledica mutacije ali povečane ekspresije. Zaradi tega predstavljajo nove, zanimive tarče za načrtovanje zdravilnih učinkovin. Predstavljeni bodo zgolj nekateri nizkomolekularni inhibitorji tirozin-kinaz.

Gefitinib (45) je prvi selektivni inhibitor tirozin-kinazne domene epiteljskega rastnega faktorja (EGF-R). Vezava liganda na receptor povzroči dimerizacijo receptorja in sproži tirozin-kinazno aktivnost znotrajcelične domene. Avtofosforilacija receptorja sproži kaskadno reakcijo, ki je povezana s celično proliferacijo in zaviranjem apoptotičnih mehanizmov. Aktivacija EGF-R je povezana tudi z rastjo



Slika 10: Strukture platinovih(II) kompleksov in prokarbazina.

Figure 10: Structures of platinum(II) complexes and procarbazine.



Slika 11: Mehanizem znotrajceličnega prenosa signalov preko EGF-R.

Figure 11: Mechanism of intracellular signal-transduction through EGF-R.

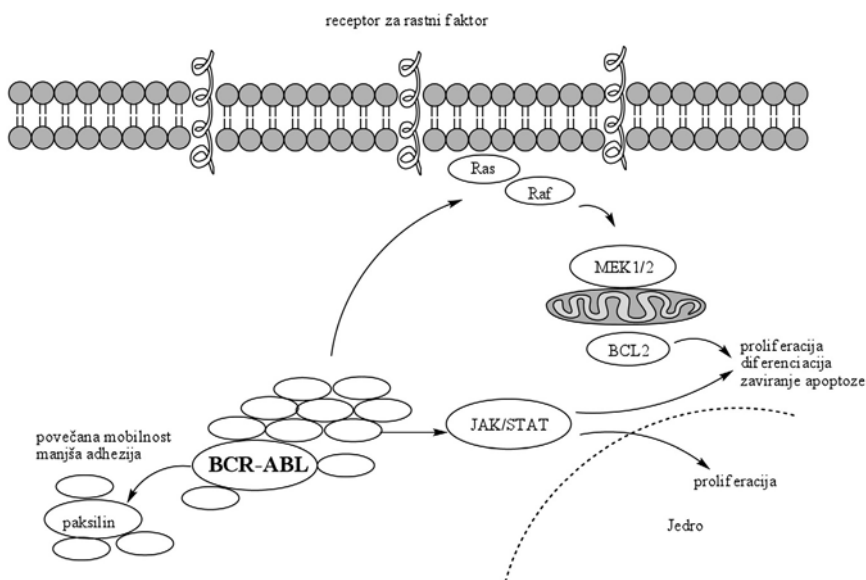
in napredovanjem raznih tumorjev, kjer je poleg omenjenih mehanizmov udeležena še angiogeneza. Gefitinib zavira vezavo ATP na tirozin-kinazno domeno in s tem onemogoča avtofosforilacijo in prenašanje signalov. Uporablja se peroralno za zdravljenje lokalno napredujočega ali metastatskega nemajhnoceličnega pljučnega raka, zlasti kadar so platinove spojine in taksani neuspešni. Obširna študija v letu 2004 ni dokazala statistično signifikantne podaljšanja preživelosti pri omenjenih pacientih. Po strukturi in mehanizmu delovanja je soroden kinazolinski derivat **erlotinib(46)**. Uporablja se tudi v kombinaciji z antimetaboliti za zdravljenje napredovelega raka trebušne slinavke [26,27].

V prenosu signalov preko EGF-R lahko sodelujejo tudi sorodni receptorji, med katere se uvršča HER2, ki se čezmerno izraža v nekaterih oblikah solidnih tumorjev, npr. v 20% primerov raka na dojki. **Lapatinib (47)** je primer dualnega inhibitorja, ki je učinkovit tudi pri nekaterih tumorjih, rezistentnih na monoklonsko protitelo trastuzumab. Lapatinib naj bi imel pred protitelom določene prednosti. Poleg oteženega razvoja rezistence, lahko kot nizkomolekularni inhibitor prehaja hematoencefalno bariero in je učinkovit proti metastazam, ki se razširijo v CZS (učinkovita zlasti kombinacija s kapecitabinom). Kardiotsičnost, značilna za trastazumab naj bi bila pri lapatinibu manj izražena [28].

Za večino primerov kronične mieloidne levkemije je značilna recipročna translokacija med kromosoma 9 in 22, pri kateri pride do nastanka BCR-ABL gena, ki kodira protein z izrazito tirozin-kinazno aktivnostjo. S tem je bila identificirana tarča, ki se razlikovala po aktivnosti med normalnimi in levkemičnimi celicami. S postopkoma rešetanja visoke zmogljivosti in racionalnimi pristopi farmacevtske kemije je bil odkrit selektivni inhibitor **imatinib (48)**, ki poleg p210^{BCR-ABL} zavira še nekatere druge tirozin-kinaze (PDGF-R in c-kit). Z inhibicijo omenjene tirozin-kinaze je povezano antiproliferativno delovanje učinkovine in selektivna indukcija apoptoze pri celicah, ki imajo BCR-ABL gen. Poenostavljen mehanizem prenosa signalov preko BCR-ABL je predstavljen na sliki 12.

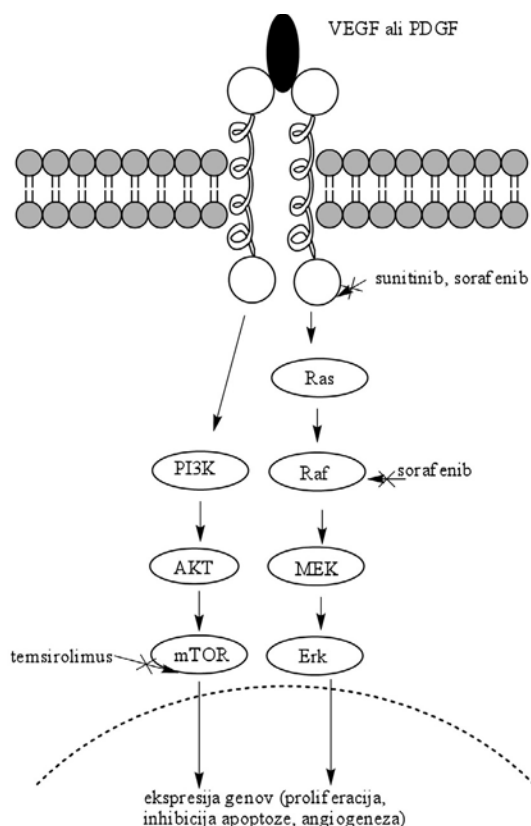
Zaviranje prenosa signalov preko tirozin-kinaz c-kit in PDGF-R se tudi izkorišča v terapevtske namene, npr. pri zdravljenju gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, pri katerih pogosto pride do mutacij na genih, ki kodirajo omenjena proteina [29,30].

Najpomembnejši vzrok rezistence na imatinib, ki se pojavlja pri pacientih s kronično mieloidno levkemijo je mutacija, ki prepreči vezavo učinkovine na tirozin-kinazno domeno. **Dasatinib (49)** je manj selektivna učinkovina, ki zavira številne tirozin-kinaze zato so konformacijske omejitve za njegovo vezavo bolj ohlapne. Dasatinib lahko zavira proliferacijo BCR-ABL pozitivnih celic kostnega mozga, ki so se odzivale na zdravljenje z imatinibom in tudi rezistentnih [31]. Multikinazni inhibitor za zdravljenje rakavih obolenj je tudi sečninski derivat **sorafenib (50)**, ki zavira avtofosforilacijo številnih receptorskih (VEGF-R1,2,3, PDGF-R) in nereceptorskih (izoforme Raf) kinaz. Na ta način zavira prenos signalov preko mitogeno-aktivirane tirozin-kinaze MAPK pri širokem spektru tumorjev, za katere je značilna mutacija k-ras ali b-raf onkogenih. Upočasnjena je proliferacija tumorskih celic, poleg tega pa je za sorafenib značilno zaviranje angiogeneze. Učinkovina se je izkazala za učinkovito v terapiji številnih solidnih tumorjev, indicirana pa je pri nekaterih ledvičnih in jetrnih karcinomih [32]. Več receptorskih tirozin-kinaz, ki so udeležene v rakavih obolenjih, med njimi receptor za vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF-R) in receptor za rastni faktor iz trombocitov (PDGF-R), zavira **sunitinib (51)**. S tem je preprečena v glavnem angiogeneza v rakavem tkivu, ki poteka pod vplivom različnih faktorjev (poleg VEGF in PDGF tudi angiopietin-1, PIGF). Nastale žile so za razliko od običajnih nepravilno oblikovane, bolj prepustne, v njihovo steno so pogosto vključene rakave celice, imajo pa pomembno vlogo pri rasti tumorjev, saj preprečujejo nekrozo zaradi premajhnega dotoka kisika in hranilnih snovi. Osnovna prednost multikinaznih inhibitorjev je, da hkrati preprečujejo znotrajcelične procese, ki so nujni za preživetje rakavih celic, hkrati pa tudi ovirajo rast tumorjev s tem, da omejijo dotok krvi do rakavega tkiva [33,34]. **Temsirolimus** je zaviralec kinaze mTOR (tarča za rapamicin pri sesalcih), ki se aktivira s kaskado reakcij, sproženih po vezavi liganda na VEGF-R ali PDGF-R. Aktivna oblika mTOR ima ključno vlogo v celični rasti, proliferaciji in regulaciji apoptoze. Temsirolimus je derivat rapamicina, ki je indiciran za napredovali karcinom renalnih celic.



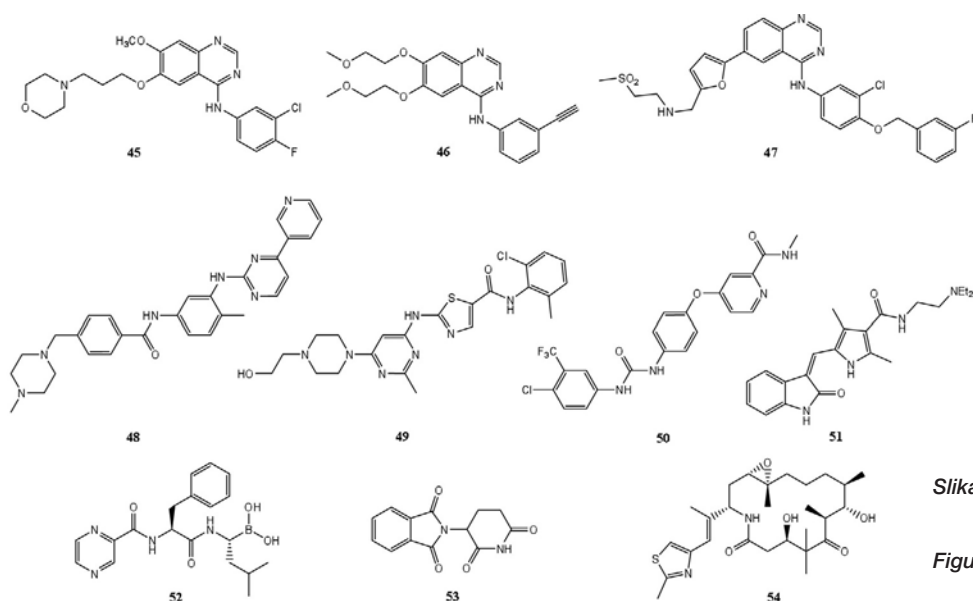
Slika 12: Poenostavljen mehanizem signaliziranja preko BCR-ABL.

Figure 12: Simplified mechanism of signal transduction through BCR-ABL.



Slika 13: Poenostavljen prikaz prenosa signalov po aktivaciji VEGF-R s prijemašči učinkovin.

Figure 13: Simplified presentation of signal transduction following VEGF-R activation with important drug targets.



Slika 14: Strukture zaviralcev tirozin-kinaz in drugih protitumornih učinkovin.

Figure 14: Structures of tyrosine kinase inhibitors and other anticancer drugs.

5.4 Strukturno in po mehanizmu delovanja različne učinkovine

Bortezomib (52) je bil prvi reverzibilni inhibitor proteasoma uveden v terapijo multiplega mieloma. Proteasom je multiproteinski delec, ki se nahaja v jedru ali citosolu evkariontskih celic in je odgovoren za razgradnjo številnih proteinov, udeleženi v nadzoru celičnega cikla. Proteasomi tudi selektivno razgrajujejo potencialno škodljive proteine, ki jih v večji količini sintetizirajo rakave celice. Med drugim razgrajuje tudi protein I κ B, ki zavira pretvorbo jedrnega faktorja NF- κ B iz neaktivnega prekursorja pod vplivom proteasoma. NF- κ B se izraža v nekaterih rakavih celicah in ima izražene antiapoptotične lastnosti. Bortezomib je po strukturi dipeptidilboronska kislina, ki selektivno inhibira kimotripsinsko aktivno mesto proteasoma, s čimer je zavrt proteoliza [35]. Zaviranje delovanja NF- κ B je eno izmed možnih prijemašči **talidomida (53)**, stare učinkovine z novo indikacijo. Poleg tega se kot mehanizem delovanja omenja tudi neposredno antiproliferativno in proapoptotično delovanje ter zaviranje angiogeneze. Zanimiva učinkovina, ki se je vrnila v terapijo je **arzenov(III) oksid**. Čeprav je že Hipokrat predlagal njegovo uporabo za zdravljenje različnih »karkinoma«, so šele v 70-ih letih prejšnjega stoletja pričeli z resnimi študijami njegove uporabnosti v terapiji rakavih obolenj. Indiciran je za zdravljenje akutne promielocitne levkemije, ko odpovedo druge učinkovine. Mehanizem delovanja As₂O₃ je zelo kompleksen. Dokazano je, da zavira diferenciacijo promielocitov, ekspresijo določenih proonkogenov in spodbuja ekspresijo genov za nekatere apoptotične proteine (kaspaza 3) [2]. **Iksabepilon (54)** je polsintezni derivat epotilona B, ki se veže na β -tubulinsko enoto mikrotubulov in zavira celični cikel v fazi celične delitve. V kombinaciji s kapecitabinom je indiciran za zdravljenje pacientk z metastatskim ali lokalno napredovalim rakom dojke, če je bila uporaba taksanov neuspešna [36].

6 Hormoni in sorodne spojine

Hormoni in njim sorodne spojine se uporabljajo v terapiji rakavih obolenj, ko se celice še odzivajo na hormonski nadzor (estrogene oz. androgene). Glede na mehanizem delovanja jih razdelimo na estrogene, gestagene, analoge GnRH, antiestrogene, antiandrogene in zaviralce encimov, zlasti aromataze. Estrogena etinilestradiol in dietilstilbestrol se navadno uporabljata postoperativno pri raku prostate in v primerih, ko operacija ni možna. Gestageni se uporabljajo pri napredovalen raku dojke ali endometrija. Antiandrogeni in analogi GnRH se lahko uporabljajo pri raku prostate, saj preprečujejo delovanje oziroma znižujejo koncentracijo testosterona.

Antiestrogeni se uporabljajo v terapiji raka na dojki v menopavzi, saj preprečijo vezavo estrogenov in na ta način upočasnijo celično delitev pri rakavih celicah. Podoben učinek imajo inhibitorji encimov, ki sodelujejo v biosintezi estrogenov. Aromataza je encim, ki katalizira pretvorbo androstendiona in testosterona v estrogene. Pri postmenopavzalnih ženskah pretvorba v glavnem poteka na periferiji, z inhibicijo encima pa se drastično zniža koncentracija estrogenov, kar upočasnjuje rast tumorjev [2, 7].

7 Literatura

1. Register zdravil republike Slovenije X, Inštitut za varovanje zdravja republike Slovenije, 2007.
2. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. CD-ROM, Springer-Verlag GmbH & Co. Heidelberg, 2008.
3. AHFS Drug information 1999, American society of health-system pharmacists, ZDA, 1999.
4. Obreza A. Od gena do rekombinantnega zdravila : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2005. 136 str.
5. Gobec, S. DNA in terapija rakavih obolenj v: OBREZA, Aleš (ur.). Od gena do rekombinantnega zdravila : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2005: 15-22.
6. Roche VF. Cancer and cancer chemotherapy. In: Williams DA, Lemke TL. Foye's principles of medicinal chemistry. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1147-1193
7. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ et al. Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. McGraw Hill, 2006: 1315-1403.
8. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in Indolent Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1998; 338:1506-1514.
9. Facon T, Mary JY, Hullin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007; 370: 1209-1218.
10. Keating MJ, Bach C, Yasothan U et al. Bendamustine. Nature Rev Drug Disc 2008; 7: 473-474.
11. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ et al. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127: 48-54.
12. Colvin OM An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. Curr Pharm Des 1999; 5: 555-560.
13. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, preclinical development and clinical trials. Cancer Treat Rev 1997; 23: 35-61.
14. Muhsin M, Gricks C, Kirkpatrick P. Pemetrexed sodium. Nature Rev Drug Disc 2004; 3: 825-826.
15. Bonate PL, Arthaud L, Cantrell WR et al. Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. Nature Rev Drug Disc 2006; 5: 855-863.
16. Gandhi V, Keating MJ, Bate G et al. Nelarabine. Nature Rev Drug Disc 2006; 5: 17-18.
17. Gore SD, Jones C, Kirkpatrick P. Decitabine. Nature Rev Drug Disc 2006; 5: 891-892.
18. Issa JJ, Kantarjian HM, Kirkpatrick P. Azacitidine. Nature Rev Drug Disc 2005; 4: 275-276.
19. Cragg GM, Newman DJ Plants as a source of anti-cancer agents. J Ethnopharmacol 2005; 100: 72-79.
20. Voss ME, Ralph JM, Xie D et al. Synthesis and SAR of Vinca analogues. Bioorg Med Chem Lett 2009; 19: 1245-1249.
21. Kumar N Taxol-induced Polymerization of Purified Tubulin. J Biol Chem 1981; 256: 10435-10441.
22. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004; 56: 185-229.
23. Cepeda V, Furtos MA, Castilla J et al. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 2007, 7, 3-18.
24. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. Nature Rev Drug Disc 2005; 4: 307-320.
25. Graham J, Muhsin M, Kirkpatrick P. Oxaliplatin. Nature Rev Drug Disc 2004; 3: 11-12.
26. Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Gefitinib. Nature Rev Drug Disc 2003; 2: 515-516.
27. Dowell J, Minna JD, Kirkpatrick P. Erlotinib. Nature Rev Drug Disc 2005; 4: 13-14.
28. Moy B, Kirkpatrick P, Kar S et al. Lapatinib. Nature Rev Drug Disc 2007; 6: 431-432.
29. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J et al. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. Nature Rev Drug Disc 2002; 1: 493-502.
30. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW et al. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. Nature Rev Cancer 2007; 7: 345-356.
31. Kantarjian H, Jabbour E, Grimley J et al. Dasatinib. Nature Rev Drug Disc 2006; 5: 717-718.
32. Wilhelm S, Carter C, Lynch M et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nature Rev Drug Disc 2006; 5: 835-844.
33. Atkins M, Jones CA, Kirkpatrick P. Sunitinib. Nature Rev Drug Disc 2006; 5: 279-280.
34. Faivre S, Demetri G, Sargent W et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. Nature Rev Drug Disc 2007; 6: 734-745.
35. Paramore A, Frantz S. Bortezomib. Nature Rev Drug Disc 2003; 2: 611-612.
39. Conlin A, Fornier M, Hudis C et al. Ixabepilone. Nature Rev Drug Disc 2007; 6: 953-954.

Biološka zdravila pri raku

Biological drugs

Janko Kos

Povzetek: Biološka zdravila predstavljajo vedno večji delež med novoregistriranimi zdravili. Za razliko od klasičnih zdravil, ki so majhne molekule, so biološka zdravila v večini primerov proteini ali nukleinske kisline, njihova bistvena značilnost pa je tarčno delovanje. V terapiji raka se največ uporabljajo monoklonska protitelesa, ki so po izvoru lahko glodalska, himerna, humanizirana ali popolnoma humana. Uporabljajo se tudi rekombinantni hematopoetski dejavniki, interlevkini in interferoni, ter različni vektorji in fragmenti DNA in RNA kot deli genske terapije. Predstavljena so najpomembnejša biološka zdravila, ki so registrirana za zdravljenje različnih vrst malignih obolenj.

Gljučne besede: biološko zdravilo, protein, nukleinska kislina, rak, monoklonsko protitelo

Abstract: Biological drugs represent an increasing segment among new registered drugs. Opposite to classical drugs, which are small molecules, the biological drugs are in most cases proteins or nucleic acids and their advantage over classical drugs is their targeted action. In cancer therapy the monoclonal antibodies are the most frequently used biological drugs. With regard to their origin they can be rodent, himeric human-rodent, humanized or completely human. Besides monoclonal antibodies, recombinant hematopoietic factors, interleukins, interferons and various vectors and DNA/RNA fragments as parts of gene therapy are also used. In the paper the most important biological drugs, registered for the therapy of malignant diseases, are presented.

Key Words: Biological drug, protein, nucleic acid, cancer, monoclonal antibody

1 Uvod

Biotehnologija je v zadnjih desetletjih eno najhitreje razvijajočih se področij novih tehnologij. Njeni dosežki postajajo nepogrešljivi na področju pridelave hrane, živilske industrije, mikrobne biotehnologije, največji razcvet pa je dosegla sodobna biotehnologija na področju bioloških zdravil. Danes je na tržišču preko 180 bioloških zdravil za humano uporabo, pričakuje se, da bo njihovo število v naslednjih letih še močno poraslo, saj je v tem času v različnih fazah kliničnega preizkušanja vsaj 1600 novih bioloških zdravil.

Biološka zdravila lahko razdelimo na tradicionalna biološka zdravila, pridobljena s klasičnimi biotehnološkimi postopki ali izolirana iz rastlin, živali ali človeške krvi, ter na sodobna biotehnološka zdravila, pridobljena z metodami rekombinantne DNA, moderne celične biologije in usmerjene kemijske sinteze. S temi metodami lahko pripravimo učinkovine proteinskega izvora, ki jih zaradi omejenih naravnih virov ni mogoče pridobiti v zadostnih količinah, ali pa je njihovo pridobivanje etično sporno. Rekombinantna zdravila so na začetku izražali in proizvajali predvsem v bakteriji *Escherichia coli*, danes pa se vse bolj uporabljajo različne celične linije sesalcev, ki omogočajo pridobivanje tudi bolj kompleksnih bioloških učinkovin. Na tržišču se že pojavljajo biološka zdravila druge in tretje generacije z izboljšanimi farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi lastnostmi, pojavila pa so se tudi biološko primerljiva zdravila, ki bodo nedvomno v prihodnosti znižala ceno zdravljenja, ki je danes ena glavnih slabosti pri uporabi bioloških zdravil (1).

Bistvena prednost bioloških zdravil je njihova specifičnost delovanja, saj so bolj kot majhne molekule usmerjena proti terapevtski tarči. To je

še posebej pomembno pri zdravljenju malignih bolezni, kjer so stranski učinki kemoterapije lahko zelo hud problem. Ni naključje, da prav monoklonska protitelesa predstavljajo najštevilčnejšo skupino bioloških zdravil pri raku, saj so znana po svoji specifičnosti. V terapiji raka se uporabljajo tudi rekombinantni hematopoetski dejavniki, interlevkini in interferoni, pa tudi različni vektorji in fragmenti DNA in RNA kot deli genske terapije. V nadaljevanju so predstavljena najpomembnejša biološka zdravila, ki so že registrirana za zdravljenje različnih vrst rakavih obolenj.

2 Protitelesa za zdravljenje raka

Protitelesa ali imunoglobulini (*Ig*) so del humoralnega imunskega sistema sesalcev. So glikozilirani globularni proteini iz naddružine imunoglobulinov z molekulsko maso večjo od 150 kDa. Prisotna so v krvi, tkivnih tekočinah in telesnih izločkih kot so sluz, solze, slina, urin ali mleko doječe matere. Molekule protiteles se razlikujejo po zgradbi, lastnostih in zaščitni vlogi pri obrambi organizma. Protitelesa izločajo diferencirani limfociti B, proti tujku (antigenu) se aktivira več različnih limfocitov B, ki proizvajajo različna protitelesa. Tak poliklonski imunski odziv zagotavlja uspešen odgovor organizma na vdor mikroorganizmov, za uporabo v diagnostične namene in terapevtske namene pa so bolj primerna protitelesa, pridobljena iz enega samega klona limfocitov B - **monoklonska protitelesa**. Njihova bistvena prednost je v definirani specifičnosti in možnosti pridobivanja v neomejenih količinah *in vitro* (2).

Prva registrirana monoklonska protitelesa za terapevtske namene so bila mišjega izvora. Njihovo pridobivanje je omogočil razvoj postopka

priprave hibridomskih celičnih linij, ki *in vitro* proizvajajo protitelesa in se uporabljajo kot neomejen vir za pridobivanje specifičnih monoklonskih protiteles. Tehniko priprave hibridomskih celic sta prva razvila Georges Köhler in Cesar Milstein leta 1975. Vendar so mišja monoklonska protitelesa kazala številne pomanjkljivosti, med njimi je najpomembnejša imunogenost zaradi razlike v aminokislinski sestavi med mišjimi in človeškimi protitelesi. Pri večkratnih odmerkih terapije, najpogosteje pri kroničnih boleznih, lahko organizem odreagira z nastankom humanih protiteles proti mišjim imunoglobulinom, ta odziv pa je znan kot HAMA (angl. izraz. *human anti-mouse antibody*) imunski odziv. Pri naslednji generaciji, to je himernih in humaniziranih protitelesih, je mišjega izvora le še variabilni del oziroma CDR regija, kar močno zmanjša imunogenost in poveča terapevtsko uporabnost. Rešitev problema imunogenosti pa predstavljajo popolnoma humana monoklonska protitelesa. Ta se v zadnjem času pridobivajo z metodami bakteriofagnega prikaza z uporabo fagnih predstavitvenih knjižnic, ki vsebujejo gene za človeške imunoglobuline in pa s pripravo v transgenih živalih (3).

Protitumorsko delovanje monoklonskih protiteles poteka preko različnih mehanizmov. Kot tarče za delovanje monoklonskih protiteles v protitumorski terapiji so najprimernejši antigeni, specifični za tumorske celice. Vendar antigeni, ki bi bili popolnoma tumorsko specifični, ne obstajajo, zato je vedno nekaj molekul prisotnih tudi na netumorskih celicah. Tudi porazdelitev antigenov, specifičnih za tumorske celice, je na tumorskih celicah lahko zelo heterogena. Prav tako je zelo različna tudi gostota molekul, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z monoklonskimi protitelesi. Prisotnost topnih oblik molekul antigena v krvi dodatno zmanjšuje njihovo terapevtsko učinkovitost.

Protitelesa z vezavo na receptorje za rastne dejavnike blokirajo celično rast in diferenciacijo tumorskih celic in s tem zaustavijo rast tumorja. Primera takega tarčnega antigena so receptorji za epidermalne rastne dejavnike, predvsem HER-1 in HER-2, ki sta pri nekaterih vrstah raka pogosteje prisotna na tumorskih celicah kot na zdravih celicah. Aktivirana receptorja izkazujeta kinazno aktivnost, ki privede do avtofosforilacije tirozinskih preostankov in posledično do transkripcije genov in celične proliferacije. HER receptorji lahko aktivirajo tudi ostale tumorigene procese, kot je angiogeneza, metastaziranje, invazija in apoptoza. Monoklonska protitelesa lahko zavirajo tudi rast tumorskega ožilja in s tem posredno onemogočajo rast tumorjev in metastaziranje. V tem primeru so učinkovita protitelesa, ki inaktivirajo angiogene rastne dejavnike, na primer vaskularni endotelijski rastni dejavnik VEGF. Naslednjo skupino predstavljajo protitelesa, ki so usmerjena proti označevalcem na površini limfocitov in so primerna za zdravljenje levkemij. Ta protitelesa po vezavi na antigen z aktivacijo obrambnih celic in/ali komplementa inducirajo lizo tumorskih celic. Taki označevalci so CD20, CD32 in CD52. Za terapijo se uporabljajo tudi konjugati teh protiteles s toksinom ali radionuklidi. Protitelesa, vezana na tarčne antigene, izkazujejo tudi od protiteles odvisno celično citotoksičnost (ADCC), ki lahko povzroči eliminacijo tumorja s strani različnih imunskih celic (4).

2.1 Terapevtska monoklonska protitelesa proti tirozin kinaznim receptorjem (receptorjem epidermalnega ravnega dejavnika HER-1 in HER-2/neu)

Trastuzumab (Herceptin®)

Trastuzumab je himerno monoklonsko protitelo razreda IgG1, ki prepozna humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER-2). Pridobivajo ga z ekspresijo v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO).

Pri preobrazbi normalne v rakasto celico se zaradi spremembe HER-2 gena poveča število receptorskih molekul na površini celic, kar pomeni slabšo prognozo in večjo agresivnost tumorja. Le bolnice, ki imajo omenjeni receptor prekomerno izražen, so primerne za zdravljenje s trastuzumabom. Le ta se veže na ektodomeno receptorjev in tako preprečuje nadaljni razvoj tumorja in njegovo rast. Po vezavi na receptor in njegovi blokadi protitelo sproži od Fc dela odvisno aktivacijo komplementa in celično citotoksičnost. Testiranje bolnic za HER-2 se opravi na odvzetem vzorcu tkiva (med operacijo ali ob biopsiji) z uporabo dveh metod. Prva je imunohistokemijska analiza, kjer se določi proteinsko koncentracijo HER-2 receptorjev na celicah in izrazi s stopnjami 1+, 2+ ali 3+. V primeru, da so dobljene vrednosti 0 ali 1+, je rezultat HER-2 negativen, kar pomeni, da bolnica ni primerna za zdravljenje s trastuzumabom. Če je končna vrednost te analize 2+ ali 3+, se opravi test še z drugo metodo fluorescenčne in situ hibridizacije (FISH), ki dokončno pokaže primernost za zdravljenje s trastuzumabom.

Herceptin se uporablja za zdravljenje bolnikov z metastatsko obliko raka dojke, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2 receptor:

- kot monoterapija za zdravljenje tistih bolnikov, ki so predhodno za svojo metastatsko bolezen že prejeli kemoterapijo
- v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni.
- v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen.

Cetuximab (Erbix®)

Cetuximab, je himerno monoklonsko protitelo IgG1, ki se specifično veže na receptor epidermalnega ravnega dejavnika 1 (HER-1). S tem blokira njegovo delovanje, posledično se inaktivirajo vse stopnje signalne kaskade, ki jih HER-1 aktivira z vezavo na receptor. Pridobiva se z izražanjem v kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Delovanje cetuximaba je podobno kot pri trastuzumabu, saj vezava z visoko afiniteto na HER-1 receptor povzroči inhibicijo celične proliferacije, saj se zaustavi G1 faza celičnega cikla.

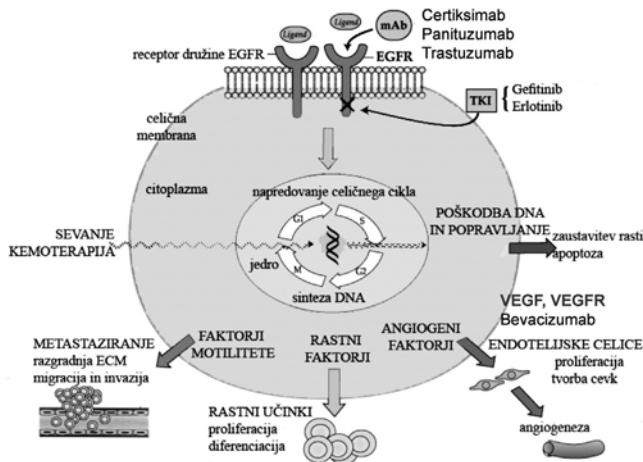
Cetuximab je v kombinirani terapiji z irinotekanom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z izražanjem HER-1 po neuspešni citotoksični terapiji, ki je vključevala tudi irinotekan.

Cetuximab je v kombinaciji z radioterapijo indiciran tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovanim rakom skvamoznih celic glave in vratu.

Panituzumab (Vectibix®)

Panitumumab je humano rekombinantno monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na receptor epidermalnega ravnega dejavnika 1 (HER-1). Princip njegovega delovanja je podoben kot pri cetuksimabu. Bistvena razlika pa je ta, da je panituzumab glede na primarno strukturo popolnoma humano protitelo. Pridobljeno je bilo s pomočjo transgenih živali, proizvaja pa se v CHO celicah.

Panituzumab se uporablja za zdravljenje napredovanega metastatskega raka debelega črevesa in danke ali po neuspešni kemoterapiji z fluoropirimidinom, oksiplatinom in irinotekanom.



Slika 1: Mehanizem delovanja terapevtskih protiteles proti receptorjem epidermalnega ravnega dejavnika. Povzeto po (1, 5).

Figure 1: Mechanism of action of monoclonal antibodies against receptors for epidermal growth factor. Adopted from (1, 5).

2.2 Terapevtska monoklonska protitelesa proti limfocitnim označevalcem CD20, CD32 in CD52

Rituksimab (Rituxan®, MabThera®)

Rituximab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti CD20 antigenu. Pridobivajo ga z izražanjem v kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Rituksimab se specifično veže na CD20 antigen, transmembranski protein z molekularno maso 35 kDa, lokaliziran na limfocitih B. Do ekspozicije antigena pride na več kot 90% limfocitov B pri ne-Hodgkinovem limfomu (NHL). CD20 regulira procese inicializacije in diferenciacije celičnega cikla. Po vezavi protitelesa na CD20 se kompleks ne odstani s celične površine in se tudi ne privzame v celico. Prav tako se prostega CD20 antigena ne najde v krvnem obtoku. Mehanizem delovanja je povezan z od komplementa in od protiteles odvisno celično citotoksičnostjo. Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt z apoptozo.

Rituksimab je indiciran za zdravljenje bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov, ki so neodzivni na kemoterapijo in pri katerih se je bolezen po kemoterapiji drugič ali že večkrat ponovila.

Indiciran je tudi za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov s III. in IV. stadijem folikularnih limfomov v kombinaciji s kemoterapijo CVP.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je indicirano za bolnike s folikularnimi limfomi, odzivnimi na indukcijsko zdravljenje s kemoterapijo po tem, ko se na prejšnje zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila.

Rituksimab je indiciran za zdravljenje bolnikov s CD20 pozitivnim difuznim velikoceličnim B ne-Hodgkinovim limfomom v kombinaciji s kemoterapijo CHOP.

Ibritumomab-tiuksetan (Zevalin®)

Ibritumomab tiuksetan je mišje rekombinantno monoklonsko protitelo, ki je specifično za B-celični antigen CD20 in označeno z izotopom itrij-90 ali indijem -111. Izotopa sta vezana na protitelo preko kelatorske skupine tiuksetana [N-[2-bis(karboksimetil)amino]-3-(p-izotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(karboksimetil)amino]-2-(metil)-etil]glicin z uporabo bifunkcionalnega reagenta DTPA (cikloheksil dietilentriaminpentaocetna kislina). Protitelo pridobivajo ga z izražanjem v kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Uporablja se po predhodnem zdravljenju z rituksimabom.

Mehanizem vezave protitelesa na antigen je enak kot pri rituksimabu. Izotopa itrij-90 in indij -111 sta sevaleca žarkov β oziroma γ , zato ima ibritumomab-tiuksetan sposobnost uničiti tako ciljne kot tudi sosednje celice. Uporaba ibritumomab-tiuksetana povzroči zmanjšanje števila CD20 pozitivnih limfocitov B.

Z ^{90}Y ali ^{111}In označeni ibritumomab-tiuksetan je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) folikularnih celic B CD20+, ki je po zdravljenju z rituksimabom recidiviral ali je zanj neodziven.

Tositumomab (Bexxar®)

Tositumomab je mišji analog rituksimaba, usmerjen proti B celičnemu antigenu CD20 in označen z izotopom jod 131. Uporablja se za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma po predhodnem zdravljenju z rituksimabom ali v kombinaciji z njim. Pridobiva se iz celične kulture hibridomskih celic.

Indiciran je za zdravljenje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom, ki so bili neodzivni na terapijo z rituksimabom.

Gentuzumab ozogamicin (Mylotarg®)

Gentuzumab ozogamicin je kemoterapevtik, ki ga sestavlja humanizirano monoklonsko protitelo IgG4, usmerjeno proti CD33 in pa citotoksični antibiotik calicheamicin, ki sta med seboj delno kovalentno povezana, del molekul calicheamicina pa je prostih. Protitelo pridobivajo z izražanjem v sesalčni mielomski celični liniji NS-1. Gentuzumab se specifično veže na CD33 antigen, ki se nahaja na površini levkemičnih mieloblastov in nezrelih celic mielomonocitne vrste. Ta antigen se nahaja na površini levkemičnih celic pri več kot 80% bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML). Pri vezavi protitelesa na antigen se tvori kompleks, ki se internalizira. V lizosomih mieloidne celice se nato sprosti calicheamicin, ki preide v jedro in se veže na DNA. Posledica vezave je prekinitev dvojne vijačnice in smrt celice.

Gentuzumab ozogamicin se uporablja za zdravljenje CD33 pozitivne akutne mieločne levkemije pri ponovnem pojavu bolezni za bolnike, ki so stari nad 60 let in pri katerih se ne da uporabiti citotoksične kemoterapije.

Alemtuzumab (Campath®)

Alemtuzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo tipa IgG1, ki je usmerjeno proti celičnemu površinskemu antigenu CD52, ki se nahaja na normalnih in malignih B in T limfocitih, monocitih, makrofagih in celicah moškega reproduktivnega sistema. Po vezavi na CD52 antigen se sproži od Fc dela pogojena vezava komplementa in celična citotoksičnost. Posledica je odstranitev malignih limfocitov iz krvi, kostnega mozga in ostalih organov. Pridobivajo ga z izražanjem v kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Alemtuzumab je indiciran za zdravljenje B-celične kronične limfocitne levkemije (B-CLL) pri bolnikih, ki se zdravijo z alkilanti in ki se ne odzivajo na terapijo s fludarabinom.

2.3 Protitelesa proti vaskularnem endotelijskem rastnem dejavniku

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA, ki se veže na vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) in s tem zavira vezavo VEGF na njegova receptorja VEGFR-1 in VEGFR-2 na površini endotelijskih celic. S tem zavira razrast tumorskega žilja in posredno zmanjša hitrost rasti tumorja in nevarnost metastaziranja. Povečano izražanje VEGF sproži pomanjkljiva oskrba tkiva s kisikom, sprememba pH, sprememba tlaka, različni rastni dejavniki, interlevkin-1. Po vezavi VEGF se receptor transavtofosforilira in sproži signalno kaskado, ki poveča rast, preživetje in delitev endotelijskih žilnih celic. VEGF poveča tudi permeabilnost žil in tvorbo ekstravaskularnega gela iz fibrina, ki predstavlja primerno okolje za rast endotelijskih celic. Bevacizumab pridobivajo z izražanjem v kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Bevacizumab je v kombinaciji z intravenskim 5-fluorouracilom/folinsko kislino ali intravenskim 5-fluorouracilom/folinsko kislino/irinotekanom indiciran za prvo linijo zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa ali danke.

2.4 Terapevtska monoklonska protitelesa proti prostatnem specifičnem membranskem antigenu (PSMA)

Capromab pendetide (ProstaScint®)

Capromab pendetide je mišje monoklonsko protitelo, na katerega je preko kelatorskega tripeptida (glicil-tirosil- (N,N-dietilentriamin-pentaocetna kislina)-lizin hidroklorid vezan izotop indij 111. Protitelo specifično prepozna prostatni specifični membranski antigen (PSMA), ki ga izražajo epiteljske celice v normalnem in hipertrofiranim tkivu prostate. Je specifičen za tkivo prostate, označuje tudi metastaze tumorjev prostate, ne prepozna pa rakavih celic katerekoli druge vrste tumorjev. Pridobiva se s celične kulture hibridomskih celic.

¹¹¹In-capromab pendetide se uporablja za radiodiagnostično označevanje tumorjev prostate. Primeren je za lokalizacijo tumorja pri novodiagnosticiranih bolnikih, pri katerih je bil rak prostate dokazan z biopsijo in ki so rizični glede metastaziranja v okoliške bezgavke.

3 Hematopoezni dejavniki

3.1 Eritropoetin

Eritropoetin je najpomembnejši hematopoetski rastni dejavnik. Zrela oblika ima sialoglikoproteinsko strukturo in je sestavljena iz 165 aminokislin (30,4 kDa). Nastaja predvsem v ledvicah, v manjši meri tudi v jetrih. Eritropoetin deluje na eritroidne izvorne celice in na prekursorje eritrocitov v kostnem mozgu in nadzira njihovo proliferacijo, diferenciacijo in zorenje. Nastajanje eritropoetina se v ledvicah močno poveča pri pomanjkanju kisika (hipoksija), premajhno nastajanje pa je vzrok za anemije. Šele priprava rekombinantnega humanega eritropoetina konec 80. let prejšnjega stoletja je omogočila uspešno zdravljenje anemij kot posledic kronične in akutne odpovedi ledvic, presaditve organov in tkiv, kemoterapije in radioterapije pri raku, delovanja nekaterih tumorjev, virusov, itd. (6).

Rekombinantni eritropoetini, ki so na tržišču, se razlikujejo glede zgradbe sladkornih verig, načina priprave in farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti. Tako imamo alfa, beta in delta eritropoetine. Na tržišču se pojavljajo tudi že eritropoetini druge in tretje generacije. Tak je na darbepoetin, ki ima dodatni glikozilacijski mesti in s tem daljšo biološko razpoložljivost. Drugi pristopi za podaljšanje biološke razpoložljivosti so na primer pegiliranje in mikrokapsuliranje.

Za zdravljenje rakavih bolnikov se uporabljajo alfa, beta in darbepoetini. Indicirani so za zdravljenje anemije po kemoterapiji, predvsem bolnikov z limfomi ali multiplimi mielomi.

3.2 Granulocitne kolonije stimulirajoči dejavnik (G-CSF)

Granulocitne kolonije stimulirajoči dejavnik (G-CSF) je glikoprotein, ki nastaja monocitih, makrofagih, fibroblastih in endotelijskih celicah. G-CSF stimulira proliferacijo izvornih celic v kostnem mozgu in njihovo diferenciacijo v granulocitne nevtrofilce, ki so pomembni del imunskega sistema v obrambi pred patogenimi mikroorganizmi. G-CSF poveča število nevtrofilcev v obtoku in pojača njihovo delovanje.

Na trgu je več oblik G-CSF, ki se razlikujejo glede stopnje glikozilacije, pegilacije in načina pridobivanja (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim). G-CSF je indiciran za zdravljenje nevtropenije kot posledice kemoterapije bolnikov z rakom (7).

3.3 Granulocitne/makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik (GM-CSF)

Granulocitne/makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik (GM-CSF) spodbuja proliferacijo in diferenciacijo predvsem celic granulocitno makrofagne linije. Aktivira pa tudi že zrele granulocite in makrofage. Tudi tu se pri rekombinantnih produktih, ki so na trgu, srečamo z različnimi oblikami, ki se razlikujejo glede aminokislinske sestave, stopnje glikozilacije in načina pridobivanja (sargramostim, molgramostim). GM-CSF je indiciran za zdravljenje nevtropenij pri

bolnikih, ki prejemajo mielosupresivno kemoterapijo in pa pri bolnikih z avtologno ali singeno presaditvijo kostnega mozga, da se pospeši mieloidno okrevanje (8).

4 Interlevkini in interferoni

Interlevkini in interferoni spadajo v širšo skupino citokinov, snovi, ki jih izločajo različne celice in izkazujejo določen učinek na tarčne celice. Njihovo število je zelo veliko, v terapevtske namene se uporabljajo le nekateri, za terapijo rakavih obolenj predvsem interlevkin 2, interlevkin 11 in interferon alfa (9).

4.1 Interlevkin 2

Interlevkin 2 (IL2) je glikoprotein s 133 aminokislin dolgo polipeptidno verigo. Veže se na receptorje, ki so izraženi predvsem na aktiviranih limfocitih T. Vezava IL2 na receptorje povzroči njihovo proliferacijo. Uporablja se za povečevanje imunske odpornosti. Na tržišču so rekombinantne oblike IL2 - aldeslevkin (originalna in biološko primerljiva zdravila) in pa rekombinantni fuzijski protein IL2 in fragmentov toksina davice – denilevkin diftitoks. Z IL2 zdravimo bolnike z metastatskim rakom ledvic, melanomom, rakom debelega črevesja in danke in rakom mehurja. Denilevkin diftitoks se uporablja za zdravljenje trajnega ali ponavljajočega kožnega limfoma celic T.

4.2 Interlevkin 11

Interlevkin 11 (IL11) izločajo predvsem stromalne celice kostnega mozga in je neposredno vpleten pri hematopoezi, predvsem pri razvoju megakariocitov. Zato se uporablja pri kemoterapijah za preprečevanje trombocitopenije. Rekombinantni IL2 oprelvekin posnema zreli del človeškega IL2, razlikuje pa se v tem da nima N-končnega prolina. Odstarnitev ne vpliva na biološko aktivnost oprelvektina. Ker je izražen v *E. coli*, tudi za razliko od človeškega IL2 ni glikozilirani. Oprelvekin se uporablja za preprečevanje hude trombocitopenije pri mielosupresivni kemoterapiji pri bolnikih z nemieloidnimi malignimi obolenji.

4.3 Interferon alfa 2

V človeškem genomu imamo genske zapise za 13 različnih proteinov interferona alfa (IFN α) (10). Vsi imajo 166 aminokislin, razen IFN α 2, ki jih ima 165 zaradi delecije na mestu 44. Glede na aminokislinsko zaporedje so si IFN α med seboj podobni, razlikujejo pa se glede na svoje delovanje. Pri nekaterih IFN α obstajajo dodatne razlike v posameznih aminokislinah, pri IFN α 2 tako ločimo IFN α 2a, IFN α 2b in IFN α 2c. V terapevtske namene se uporabljata IFN α 2a in IFN α 2b. Oba izkazujeta protivirusne, mieloproliferativne in imunomodulatorne učinke. Poleg osnovnih rekombinantnih oblik, pridobljenih v *E. coli*, na tržišču obstajajo tudi njune pegilirane oblike. Zaradi protivirusnega delovanja se IFN α 2a uporablja za zdravljenje hepatitisa, v protitumorski terapiji pa za zdravljenje dlakastocelične levkemije, Kaposijevega sarcoma in kronične mieloidne levkemije, dodatno tudi pri malignem melanoma, zdravljenju genitalnih bradavic, nastalih zaradi človeškega papiloma virusa ter pri folikularnem limfomu.

5 Gensko zdravljenje raka

Rak je bolezen genov, zato so novejši pristopi zdravljenja usmerjeni bodisi k dodajanju funkcionalnih genov ali nadomestitvi okvarjenih

genov, kar naj bi privedlo do vzpostavitve normalnega celičnega fenotipa. Lahko pa z genskim zdravljenjem vzpodbudimo procese, ki vodijo do propada tumorskih celic, kot je na primer apoptoza ali protitumorski imunski odziv ali pa inhibiramo tiste, ki napredovanje raka pospešujejo, na primer angiogenezo (utišanje VEGF, bFGF, TGF). (1) Za spreminjanje genov lahko uporabimo različne pristope, tako utišanje z metodo kratke interferenčne RNA, protismiselne DNA/RNA, vnos genov z virusi ali z nevirusnimi sistemi, kot so elektroporacija ali kompleksiranje DNA z lipidi, itd. V vseh teh primerih imamo opravka z biološkimi makromolekulami, zato lahko rečemo, da tudi ti načini zdravljenja vključujejo biološka zdravila.

Geni, ki so povezani z apoptozo tumorskih celic, so pogosto tarča pri genskem zdravljenju raka. Tak je TNFerade adenovirusni vektor, ki v tumorsko tkivo, kamor ga vbrizgamo, vnese gen za dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α). TNF α je protein z močnim protitumorskim učinkom, ki pa je preveč toksičen za sistemsko uporabo. Sam vnos vektorja ne omogoča zadostne selektivnosti, saj se gen vključi tudi v mnoge celice okolišnega tkiva. Dodatno selektivnost so dosegli z uporabo na sevanje občutljivega promotora, v tem primeru se TNF α izrazi le v tumorskih celicah, ki jih obsevamo. Drugi proapoptični geni, ki so bili testirani v genski terapiji raka, so p53, p16/p27, FasL, kaspaze, Bax, Bak in apoptin. (Glej prvi prispevek). V rakave celice lahko vnesemo tudi samomorilne gene kot so timidin-kinaza virusa herpesa simpleksa in citozin-deaminaza.

Vnos genov v tumorske celice, ki usmerijo in povečajo protitumorski imunski odziv, je naslednji obetaven pristop. Tako na primer inducirano izražanje GM-CFS ali IL24 v tumorskih celicah vzpodbudi protitumorski imunski odgovor. Taki geni so lahko tudi različni citokini, na primer IL-1, IL-12 ali IFN- α . Naslednje pomembno področje predstavlja izražanje in predstavitev s tumorji povezanih antigenov (TAA) in uporaba dendritičnih celic pri razvoju protitumorskega imunskega odziva. Gene s tumorji povezanih antigenov lahko vnesemo tudi v viruse (TRICOM in ANVAC-VF), te vnesemo v imunske celice in jih usmerimo proti tumorskim celicam.

Žal uspehi genskega zdravljenja raka še niso primerljivi z ostalimi biološkimi zdravili.

6 Literatura

- Štrukelj, B., Kos, J., Biološka zdravila: Od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.
- Glennie, M. J., Van den Winkel, J.G.J. Renaissance of cancer therapeutic antibodies. *Drug Discov Today* 2003, 8: 503-510
- Gilliland, L.K., Walsh, L.A., Frewin, M.R., Wise, M., Ton, e M., Hale, G., Kioussis, D., Waldmann, H. Elimination of the immunogenicity of therapeutic antibodies. *J Immunol* 1999, 162: 3663-3671
- Burton DR. Antibodies, viruses and vaccines. *Nature Rev Immunol* 2002, 2: 706-71.
- Harrari, H.M., Huang, S.M. Searching of reliable epidermal growth factor receptor response predictors. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10:691-700.
- Marsden, J.T. Erythropoetin-measurement and clinical applications. *Ann. Clin. Biochem.* 2006, 43:97-104.

7. Touw, I.P., in sod. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007, 99: 184-6.
8. Shi, Y. in sod. Granulocyte macrophage colony stimulating factor and T cell responses: what we do and do not know. *Cell Res.* 2006, 16:126-33.
9. Taniguchi, T., Minami, Y. The IL-2/IL2 receptor system: a current overview. *Cell* 1993, 73_ 5-8.
10. Pestka, S., Krause, C.D., Walter, M.R. Interferons, interferon like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.* 2004, 202: 8-32.

Klinični vidik uporabe sodobnih zdravil pri zdravljenju rakavih bolezni

Clinical point of view on use of new drugs in cancer treatment

Simona Borštnar

Izvleček: Razvoj molekularne onkologije je prinesel s seboj tudi boljše poznavanje dogajanja v rakavi celici, predvsem procesov pri razvoju, delitvi, invaziji in zasevanju. Odkritje ključnih mest pri teh procesih je hkrati odprlo možnost razvoja zdravil, ki neposredno delujejo nanje in jih zavirajo. Razvila so se tarčna zdravila. Pričelo se je novo obdobje zdravljenja raka, ki je prilagojeno posameznim bolnikom glede na molekularne značilnosti njihovih tumorjev. Klinične raziskave, v katerih so zlasti v zadnjem desetletju preučevali učinkovitost teh zdravil, so pokazale pozitivne in zelo optimistične rezultate, ki so vodile v prenos teh izkušenj v vsakdanjo klinično prakso. Danes že rutinsko uporabljamo mnoga tarčna zdravila pri zdravljenju več različnih rakov.

Ključne besede: rak, tarčna zdravila, monoklonalna protitelesa, male molekule

Development of molecular oncology brought better knowledge of activity in cancer cell, especially of processes considering cell proliferation, invasions, and metastasing. Discovery of key places in base processes opened possibility of development of targeted drugs. New era of tailored cancer treatment was started, which it is adjusted to individual patients considering molecular features of their tumors. In last ten years clinical trials showed very optimistic results, this led to transfer of these experiences to daily clinical praxis. Today we are using many targeted drugs routinely in treatment of different cancer.

Key words: cancer, targeted therapy, monoclonal antibodies, small molecules

1 Uvod

Več desetletij sta bili citostatska in hormonska terapija osrednji način sistemskega zdravljenja raka. Z uporabo citostatikov v drugi polovici prejšnjega stoletja se je dramatično izboljšala ozdravljivost limfomov, levkemij, germinalnih rakov, osteogenih sarkomov in nekaterih otroških tumorjev. Pri rakah, za katerimi zbolijo največ bolnikov, kot so rak dojke, debelega črevesa in danke, pljuč in jajčnikov so citostatiki manj uspešni, vseeno pa pri približno tretjini bolnikov preprečijo ponovitev bolezni po predhodnem lokalnem zdravljenju in izboljšajo preživetja pri neozdravljivi metastatski bolezni (1). Pri nekaterih malignih boleznih kot sta npr. rak ledvic in maligni melanom citostatiki niso pokazali učinkovitosti. Hormonsko zdravljenje je tako kot v prejšnjem stoletju tudi danes nepogrešljivo pri zdravljenju hormonsko odvisnih rakov, kakršne ima tri četrtine pomenopavznih in dve tretjini premenopavznih bolnic z rakom dojke ter večina bolnikov z rakom prostate.

V zadnjem desetletju je prišlo v sistemskega zdravljenja raka do velikega napredka. Čeprav sta ostali citostatska in hormonska terapija še vedno pomembni, pa so v klinično onkologijo skozi velika vrata vstopila tarčna zdravila, ki so v veliki meri spremenila način in uspeh zdravljenja številnih rakov. Razvoj tarčnih zdravil gre z roko v roki z razvojem molekularne biologije, ki omogoča natančnejši vpogled v celico ter prepoznavanje in določanje lastnosti rakavih celic pa tudi tumorskega žilja in strome. Tarčna zdravila delujejo na določen gen ali protein, ki ima pomembno vlogo v preživetju, rasti, delitvi, invaziji in

metastaziranju rakavih celic. Klinične raziskave, v katerih so zlasti v zadnjem desetletju preučevali učinkovitost teh zdravil, so pokazale pozitivne in zelo optimistične rezultate, ki so vodile v prenos teh izkušenj v vsakdanjo klinično prakso (2).

2 Tarčna zdravila

V onkologiji danes tarčna zdravila v grobem delimo po mehanizmu delovanja in glede na tarčo, na katero delujejo. Glede na mehanizem delovanja jih delimo na monoklonalna protitelesa, ki so pridobljena z metodo rekombinantne tehnologije in male molekule, ki so kemično sintetizirane. Vloga in učinkovitost posameznih tarčnih zdravil, ki so si v zadnjem desetletju utrla pot v rutinsko zdravljenje rakavih bolezni, sta na kratko opisani v nadaljevanju poglavja. Celične tarče posameznih zdravil, osnovne indikacije in neželeni učinki pa so prikazani v tabeli 1 in 2.

2.1 Monoklonalna protitelesa

Pred dobrimi dvajsetimi leti je FDA odobrila prvo monoklonalno protiteleso muronomab-CD3, ki ni bilo uporabljeno v onkologiji, pač pa za preprečevanje zavrnitve organov po transplantaciji. Od takrat naprej je bilo razvitih in odobrenih za uporabo več kot 20 drugih monoklonalnih protiteles, kar polovica za zdravljenje raka (3). Večina monoklonalnih protiteles, ki jih uporabljamo v onkologiji, se reverzibilno

ali ireverzibilno vežejo na ligand ali zunajcelični del določenega receptorja na celici in s to vezavo prekinejo signalno preko različnih proteinov do jedra celic, ki vodijo v rast, proliferacijo in zasevanje rakavih celic. Zaradi beljakovinske zgradbe je potrebna intravenska aplikacija teh zdravil.

Rituksimab je bilo prvo tarčno zdravilo v onkologiji. Veže na antigen CD20, ki ga najdemo na površini malignih in normalnih B-limfatičnih celicah. Pri bolnikih s folikularnimi ali drugimi indolentnimi CD20 pozitivnimi limfomi je učinkovit v monoterapiji ali v kombinaciji s citostatsko terapijo ter tudi v vzdrževalnem zdravljenju. Štiri randomizirane raziskave in metaanaliza, ki je vključila tako predhodno zdravljenje in nezdravljene bolnike je pokazala boljšo učinkovitost rituksimaba v kombinaciji s kemoterapijo (KT) kot KT samo. Absolutna dobiti štiriletnega preživetja je 6-13% (4-6). Tudi pri bolnikih z difuznim velikoceličnim B-celičnim limfomom dodatek rituksimaba standardni KT izboljša uspeh zdravljenja, tako v deležih odgovora, času do progressa in celotnem preživetju (7).

Alemtuzumab se veže na glikoprotein CD52, ki ga najdemo na površini limfocitov. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (KLL) je pokazal za 30% večji delež odgovorov in skoraj 4 mesece daljši čas do napredovanja bolezni, vendar pa ne tudi boljšega preživetja (8). Pri predhodno zdravljenih bolnikih pa v monoterapiji doseže 21-33% delež odgovorov (9). Odboren je zdravljenje bolnikov s KLL, ki niso primerni za zdravljenje s fludarabinom.

Trastuzumab deluje na rakave celice, ki prekomerno izražajo receptor HER-2. Ta je receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). HER-2 je prekomerno izražen na tumorskih celicah približno petine bolnic z rakom dojke. Naravni potek bolezni teh bolnic je hitrejši, pogostejši so zasevki v centralnem živčnem sistemu. Pri napredovalem raku na monoterapijo s trastuzumabom odgovori 15-35% bolnic, v kombinaciji s kemoterapijo pa vsaj vsaka druga. Srednje preživetje pri metastatskem raku dojke podaljša za slabo leto dni (10, 11). Impresiven učinek je to tarčno zdravilo pokazalo tudi v dopolnilnem zdravljenju po operaciji. V letu 2005 so bili znani rezultati štirih velikih kliničnih raziskav, ki so po približno triletnem srednjem opazovanju pokazali, da dodatek trastuzumaba dopolnilni kemoterapiji pri bolnicah

s prekomerno izraženostjo HER-2 zmanjša verjetnost ponovitve bolezni kar za polovico, smrti pa za tretjino (12-17). Po objavi teh rezultatov je zdravilo kmalu postalo standardno dopolnilno zdravljenje večine bolnic s HER-2 pozitivnim rakom dojke. Slovenija je bila v prenosu teh spoznanj v rutinsko zdravljenje med prvimi v Evropi.

Cetuksimab enako kot trastuzumab deluje preko EGFR. Ta je prekomerno izražen v tumorjih večine bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ter ploščatoceličnim rakom glave in vratu.

Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke, ki predhodno niso bili zdravljeni s KT, je cetuksimab v kombinaciji s KT za 8-10% zvečal delež odgovorov glede na KT samo in nekaj mesecev podaljšal čas do napredovanja bolezni, ni pa vplival na preživetje (18). Pri že predhodno zdravljenih bolnikih je kombinacija cetuksimaba s KT z irinotekanom pokazala za slaba 2 meseca daljše srednje preživetje v primerjavi s cetuksimabom samim (19).

Pomembno vlogo pri odgovoru na zdravljenje s cetuksimabom ima gen K-RAS. Ta nosi zapis za protein, ki ima v celici pomembno vlogo na signalni poti od EGFR do jedra celice. Pri raku debelega črevesa in danke ima okoli 65 % bolnikov nemutirani tip gena K-RAS, 35 % bolnikov ima mutirani tip tega gena. Raziskave zadnjih dveh let so pokazale, da imajo bolniki z rakom debelega črevesa in danke z nemutiranim tipom gena K-RAS večjo možnost odgovora na cetuksimab in daljša preživetja kot tisti z mutiranim genom K-RAS. Zdravilo pri bolnikih z mutiranim genom K-RAS ni učinkovito, ker mutacija povzroči, da sporočila o nenadzorovani delitvi celic in tumorski rasti z EGFR preko signalne poti nemoteno prihajajo v jedro celice, cetuksimab sporočila torej ne »izklopi«. Bolniki, ki so bili predhodno že zdravljeni in so imeli nemutirano (divjo) obliko K-RAS gena so imeli dvakrat daljše preživetje, če so prejeli cetuksimab, v primerjavi s tistimi, ki ga niso (18).

Pri bolnikih z metastatskim ploščatoceličnem raku glave in vratu v prvem zdravljenju dodatek cetuksimaba KT skoraj podvoji delež odgovorov, za dobra dva meseca podaljša srednji čas do progressa in za skoraj tri mesece podaljša srednje preživetje v primerjavi s KT samo (20).

Bevacuzimab se veže na receptor za žilni rastni dejavnik (VEGFR) in s tem zavre nastanek žilja. Deluje torej kot inhibitor angiogeneze.

Tabela 1: Monoklonalna protitelesa, njihove tarče, indikacije in najpogostejši neželeni učinki

ZDRAVILO	TARČA	ODOBRENA INDIKACIJA	NEŽELENI UČINEKI
alemtuzumab (MabCampath®)	CD52	kronična limfocitna levkemija	mielotoksičnost, oportunistične okužbe, izpuščaji
bevacuzimab (Avastin®)	VEGFR	rak debelega črevesa in danke, pljučni rak	rak dojke, zvišan krvni tlak, proteinurija, trombembolije, slabše celjenje ran, krvavitve, gastrointestinalna perforacija,
cetuksimab (Erbix®)	EGFR	rak debelega črevesa	akniformni izpuščaji, driska, hipomagnezemija, slabost, bruhanje
Rituksimab (Mabthera®)	CD20	B-celični ne-Hodgkinovi limfomi, revmatoidni artritis limfopenija	reaktivacija HBV
trastuzumab (Herceptin®)	HER2	rak dojke s prekomerno izraženostjo HER-2	kardiotoksičnost

VEGFR = receptor za žilni rastni dejavnik, EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik HBV = virus hepatitisa B

Učinkovit je pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke, raka dojke, ne-drobnoceličnega raka pljuč in raka ledvice.

Pri metastatskem raku debelega črevesa in danke v kombinaciji s KT za 10% zveča delež odgovorov in omogoči približno 5 mesecev daljše srednje preživetje (21). Pri raku dojke dodatek bevacizumaba KT s paklitakselom podvoji delež odgovorov, podvoji srednji čas do napredovanja bolezni (podaljša za približno pol leta), vendar pa ne izboljša celotnega preživetja (22). Učinkovitejši je v zgodnjih obdobjih zdravljenja, ko obseg bolezni ni velik. Pri nedrobnoceličnem in neploščatoceličnem metastatskem raku pljuč dodatek bevacizumaba kemoterapiji skoraj potroji delež odgovorov in za dva meseca podaljša srednji čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo samo (23). Učinkovit je tudi pri metastatskem raku ledvice, kjer v primerjavi s placebom za 2 meseca podaljša srednje preživetje (24).

2.2 Male molekule

Male molekule so kemično sintetizirana zdravila. Delujejo na znotrajcelično tirozin kinazno podenoto receptorjev iz družine EGFR, ali pa na eno ali več tarč v signalni poti do jedra celice. Od monoklonalnih protiteles se razlikujejo na več načinov. Razen bortezomiba, ki je izjema, so v obliki tablet ali kapsul. Tarče so manj specifične kot pri monoklonalnih protitelesih. Nekatere od malih molekul (npr. imatinib, sorafenib, sunitinib) delujejo na več tarč, zato imajo praviloma tudi več neželenih učinkov. V primerjavi z monoklonalnimi protitelesi, ki jih večinoma apliciramo v tedenskih ali večtedenskih intervalih, imajo male molekule krajšo razpolovno dobo, le nekaj ur, zato jih morajo bolniki jemati vsak dan.

Bortezomib je zaviralec proteosomov. Zdravilo je uspešno pri zdravljenju multiplegga mieloma in limfoma plaščnih celic. V prospektivni randomizirani raziskavi so primerjali učinkovitost

bortezomiba z visokimi odmerki deksametazona pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli kemoterapije. Bortezomib je pokazal za 15% boljše 1-letno preživetje v primerjavi z deksametazonom (25). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih pa je bortezomib v kombinaciji s KT v primerjavi z bortezomibom samim za 3 mesece podaljšal srednji čas do napredovanja bolezni (26).

V klinični raziskavi faze II, kamor so bili vključeni bolniki z limfomom plaščnih celic, ki so bili predhodno že zdravljeni s KT, je približno 50% bolnikov odgovorilo na zdravljenje (27, 28).

Sunitinib in **sorafenib** se vpletata v patološke signalne poti na več nivojih, delujeta na uničenje rakave celice neposredno preko zavore celične rasti in razmnoževanja, kot tudi posredno z zavoro angiogeneze.

Sunitinib je prvi prinesel preobrat v zdravljenje metastatskega raka ledvice, ki je do tedaj veljal za razmeroma neobčutljivega na sistemska zdravljenja. V veliki prospektivni randomizirani klinični raziskavi je sunitinib pokazal večjo učinkovitost v primerjavi z interferonom. Na zdravljenje je odgovorila polovica bolnikov, v primerjavi z interferonom pa je izboljšal srednje preživetje za pol leta (29). Učinkovit je tudi pri gastrointestinalnem stromalnem raku po predhodnem zdravljenju z imatinibom (30).

Sorafenib je pokazal učinkovitost tudi pri tistih bolnikih z metastatskim karcinomom ledvic, ki so bili že zdravljeni z interferonom. V randomizirani klinični raziskavi je v primerjavi s placebom podaljšal življenje za 4 mesece (31). Pri predhodno nezdravljenih bolnikih z napredovalim jetrnim karcinomom pa je sorafenib za 3 mesece podaljšal srednje preživetje v primerjavi s placebom (32).

Tabela 2: Male molekule, njihove tarče, indikacije in najpogostejši neželeni učinki

ZDRAVILO	TARČA	ODOBRENA INDIKACIJA	NEŽELENI UČINEKI
bortezomib (Veldade®)	Proteosom 26S	multipli mielom, limfom plaščnih celic	periferna nevropatija, mielosupresija, izpuščaji, zaprtost, diareja, otekline, slabost in bruhanje
erlotinib (Tarceva®)	EGFR1	ne-drobnocelični rak pljuč, rak trebušne slinavke	akniformni izpuščaji, driska, izguba apetita, slabost in bruhanje, utrujenost, vnetje očesnih veznic, zvišanje jetrnih encimov
gefitinib (Iressa®)	EGFR1	ne-drobnocelični rak pljuč	akniformni izpuščaji, driska, izguba apetita, zvišanje jetrnih encimov
imatinib (Gleevec®)	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST, kronična mieloična levkemija, akutna limfocitna levkemija	izpuščaji, porast telesne teže, otekline, kardiotsičnost, slabost in bruhanje, bolečine v sklepih in mišicah, mielosupresija
lapatinib (Tykerb®)	EGFR1 in HER2	rak dojke	akniformni izpuščaji, kardiotsičnost, palmo plantarni eritem, driska, slabost in bruhanje, zvišani jetrni encimi
sorafenib (Nexavar®)	VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, Ras-Raf	rak ledvic, hepatocelularni rak	zvišan krvni tlak, alopecija, krvavitve, izpuščaji, palmo-plantarni eritem, hipofosfatemija, driska, slabost in bruhanje, mielosupresija, slabše celjenje ran
Sunitinib (Sutent®)	VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT	rak ledvic, GIST	slabost in bruhanje, rumeno obarvana koža, hipotiroidizem, kardiotsičnost, driska, vnetje sluznic, mielosupresija

EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik, VEGFR = receptor za žilni rastni dejavnik, PDGFR = receptor za iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik, GIST = gastrointestinalni stromalni tumor

Ti dve mali molekuli sicer ne nudita ozdravitve, vendar pa predstavljata zelo dobro možnost nadzorovanja bolezni in odložitve napredovanja v povprečju za več kot leto dni.

Gefitinib je odobren za zdravljenje metastatskega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč. V klinični raziskavi faze II je pokazal odgovor pri 10-19% bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s KT. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil pri teh bolnikih slabe 3 mesece, približno četrtnina pa jih je preživela 1 leto (33, 34). Izrazilo je izboljšal kvaliteto življenja bolnikov. Po prvih poročilih radomizirane raziskave faze III, kjer so primerjali gefitinib proti placebo pri predhodno že zdravljenih bolnikih, niso dokazali razlik v celotnem preživetju v primerjavi s placebo. Prav tako ni bilo razlik v deležu odgovorov, času do progressa in celotnem preživetju v raziskavah, kjer so primerjali kemoterapijo in gefitinib (35,36). Pomembno pa je, da so imeli bolniki zdravljeni z gefitinibom ob podobni učinkovitosti bistveno manj neželenih učinkov zdravljenja v primerjavi s KT.

Erlotinib je prav tako pokazal učinkovitost pri nedrobnoceličnem raku pljuč. V raziskavi faze II pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s KT, je bil dosežen odgovor pri 12% bolnikov (37). V randomizirani klinični raziskavi pa je pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z enim ali dvema redoma KT, pokazal sicer značilno, vendar pa le 2 meseca daljše srednje preživetje v primerjavi s placebo (38). Pri bolnikih, ki prvič prejemajo zdravljenje za metastatsko bolezen, kot dodatek KT ne spremeni deleža odgovorov, časa do progressa ali celotnega preživetja v primerjavi s KT samo (39, 40). Pri raku trebušne slinavke erlotinib v kombinaciji s KT v primerjavi s KT samo izboljša enoletno preživetje s 17 na 24% oziroma za 3 mesece izboljša srednje preživetje (41).

Lapatinib je učinkovit pri zdravljenju metastatskega karcinoma dojke pri tistih bolnicah, ki imajo v/n tumorskih celicah prekomerno izražen gen ali receptor HER-2.

Pri bolnicah, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju z drugim anti HER-2 tarčnim zdravilom trastuzumabom, je dodatek lapatiniba KT s kapecitabinom podaljšal čas do napredovanja bolezni za štiri mesece v primerjavi s kapecitabinom samim, ni pa pokazal razlik v celotnem preživetju (42). Lapatinib se sedaj že preizkuša tudi v dopolnilnem zdravljenju v veliki mednarodni multicentrični raziskavi ALLTO, v kateri sodeluje tudi Ol v Ljubljani.

Imatinib je večtarčno zdravilo. Učinkovito je pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo, akutno limfoblastno levkemijo ter mielodisplastičnih in mieloproleferativnih boleznih, če imajo bolniki prisoten Philadelphia kromosom. Zelo učinkovit je tudi pri gastrointestinalnem stromalnem tumorju, če je na tumorskih celicah izražen protein c-KIT. Na zdravljenje odgovori dve tretjine bolnikov, pri večini pa odloži napredovanje bolezni s srednjim trajanjem časa do napredovanja 3 leta (43, 44).

2.3 Druga tarčna zdravila

Temsirolimus je derivat sirolimusa in deluje kot zaviralec proteina mTOR, ki je nerekceptorska tirozin kinaza v signalni poti. Pokazal je učinkovitost v zdravljenju metastatskega karcinoma ledvice s slabimi napovednimi dejavniki. V randomizirani klinični raziskavi, kjer so primerjali učinkovitost temsirolimusa, interferona in kombinacijo obeh,

je monoterapija s temsirolimusom omogočila 4 mesece boljše srednje preživetje v primerjavi s interferonom ali pa kombinacijo obeh (45).

Mnogo zdravil je še v obdobju kliničnega preskušanja v okviru mednarodnih multicentričnih raziskav, v katerih sodeluje tudi Onkološki inštitut. Na področju raka dojke bomo v kratkem pričeli s klinično raziskavo z **naratinibom**, ki je večtarčna mala molekula ter z raziskavo s **TDM 1**, ki je konjugat trastuzumaba in citostatika in zato še posebej zanimiv v množici velikega števila obetajočih novih zdravil.

3 Neželeni učinki tarčnega zdravljenja

Ker so cilj delovanja klasičnih citostatikov hitro deleče se celice in prizadenejo poleg rakavih tudi zdrave celice v normalnih tkivih, so s tem povezani tudi neželeni učinki, ki se razvijejo ob tovrstnem zdravljenju: mielotoksičnost, gastrointestinalni simptomi, izpadanje las in drugi. Takí neželeni učinki se sicer lahko razvijejo tudi pri nekaterih tarčnih zdravilih, vendar pa zanje niso značilni.

Tudi tarčna zdravila niso popolnoma specifična in zato tudi ne brez neželenih učinkov, ki pa so drugačni. Neželeni učinki monoklonalnih protiteles so predvsem pirogene in alergijske reakcije. Male molekule pa povzročajo predvsem spremembe na koži, nohtih, laseh ter motnje prebave, predvsem drisk. Inhibitorji angiogeneze lahko povzročijo dvig krvnega tlaka in povečajo nagnjenost h krvavitvam. Zaradi delovanja na kapilare v glomerulih lahko povzročijo proteinurijo. Razvijejo se lahko slabost, utrujenost, bolečine v mišicah. Pri zdravljenju s trastuzumabom pa tudi lapatinibom, sunitinibom, sorafinibom in imatinibom je možen zaplet srčno popuščanje. Tarčna zdravila lahko namreč zavrejo tudi signalne poti v srčni mišici in jo naredijo občutljivejšo. To je še posebej nevarno ob že prej prisotni okvari srčne mišice.

4 Interakcije tarčnih zdravil

Večina monoklonalnih protiteles se ne metabolizira v jetrih, zato tudi ni pomembnih interakcij z drugimi zdravili. Male molekule se metabolizirajo v jetrih preko citokroma P450, zato imajo tudi več interakcij z drugimi zdravili kot npr. varfarinom, nekaterimi antibiotiki in antimikotiki, antikonvulzivi in drugimi. Mnogih interakcij še ne poznamo, tako da je treba temeljito premisliti o potrebi po drugih zdravilih in pa odsvetovati prehranske dodatke, saj lahko spremenijo farmakokinetiko tarčnih zdravil.

5 Ekonomski vidiki zdravljenja z novimi zdravili

Tarčne terapije so prinesle s seboj tudi nove ekonomske razsežnosti. Ne le, da so cene teh zdravil zelo visoke, spremlja jih še cela vrsta drugih stroškov. Določiti je treba molekularno tarčo, kar pomeni tudi stroške za razvoj in vpeljavo novih diagnostičnih metod, laboratorijsko opremo in predvsem znanje in čas patologa ter molekularnega biologa. Bolnike zdravimo učinkoviteje in dlje, kar pomeni večjo obremenitev zdravstvenega osebja, predvsem internistov onkologov. Zdravljenje s tako specifičnimi zdravili zahteva poglobljeno znanje in s tem tudi stalno izobraževanje. Problem modernega zdravljenja torej ni le

finančni, ampak v veliki meri tudi kadrovski. Tudi najbogatejše ekonomije težko zmorejo veliko breme naraščajočega števila bolnikov z rakom, dragega zdravljenja in potreb po visoko usposobljenih kadrih.

6 Zaključek

Klinična onkologija je z razvojem molekularne onkologije in genskih tehnologij ter odkrivanjem in uvajanjem tarčnih zdravil v zdravljenje raka prešla v obdobje, ki je polno novih spoznanj in osupljivih rezultatov. Žal prvim rezultatom kliničnih raziskav mnogokrat sledi streznitev ob spoznanju, da so preživetja kljub začetnemu navdušenju in optimizmu ter enormnim stroškom komaj nekaj mesecev boljša od standardnega zdravljenja. Toda zdi se, da smo komaj na začetku tega vznemirljivega obdobja, ki sili raziskovalce k odkrivanju novih molekularnih tarč in s tem k odkrivanju novih zdravil. Zdravniki jih z velikim navdušenjem sprejemamo in tako skupaj spreminjamo podobo zdravljenja raka v sodobni medicini. Zdravljenje je prešlo z načina, ko je eno ustrezalo vsem, na način, ko vsakemu bolniku posebej, glede na značilnosti njegovega tumorja, izbiramo najustreznejše zdravilo.

7 Literatura

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott 2008.
2. Winer E, Garlow J, Diller L et al. Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, Screening- A Report from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2009; 27(5):812-26.
3. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. Nat Biotechnol 2005; 23(9): 1147-57.
4. Salles GA, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: final analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 study with a 5-year follow-up. Blood 2007; 110 (11): A-792.
5. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al.: Combined immunochemotherapy with rituximab improves overall survival in patients with follicular and mantle cell lymphoma: updated meta-analysis results. Blood 2006; 108 (11): A-2760.
6. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108 (10): 3295-301.
7. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23 (26): 6387-93.
8. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25 (35): 5616-23.
9. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002; 99 (10): 3554-61.
10. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17 (9): 2639-48.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344 (11): 783-92.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353 (16): 1659-72.
13. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369 (9555): 29-36.
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353 (16): 1673-84.
15. Perez E, Romond E, Suman V et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25 (Suppl 18): 512.
16. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. [Abstract] 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006, San Antonio, Texas. A-52.
17. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006; 354 (8): 809-20.
18. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351 (4): 337-45.
20. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359(11):1116-27.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-42.
22. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. Engl J Med 2007; 357(26): 2666-76.
23. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
24. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349 (5): 427-34.
25. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005; 352 (24): 2487-98.
26. Orlovski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib com-

- pared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25 (25): 3892-901.
27. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (4): 676-84.
 28. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (30): 4867-74.
 29. Motzer RJ, Hutson TE, and Tomczak PE *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007; 356 (2): 115-124.
 30. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009 [Epub ahead of print]
 31. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.*, Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007; 356 (2): 125-134.
 32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378-90.
 33. Kris MG, Natale RB, Herbst RS *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (16): 2149-58.
 34. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
 35. Doctor Letter Regarding Iressa (gefitinib) ISEL Study Results. Wilmington, De: AstraZeneca, 2004. Available online. Last accessed July 30, 2008.
 36. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH *et al.*: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 785-94.
 37. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3238-47.
 38. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE *et al.* A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7022.
 39. Herbst RS, Prager D, Hermann R, *et al.* TRIBUTE - A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7011.
 40. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A *et al.*: Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A-7010.
 41. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. [Abstract] *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): A-1.
 42. Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733-43.
 43. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1052-6.
 44. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 626-32.
 45. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma., *New Engl J Med* 2007; 356 (22): 2271-2281.

Prehranska dopolnila v onkologiji

Dietary supplements in oncology

Samo Kreft

Povzetek: Prehranska dopolnila so izdelki, ki na izgled podobni zdravilom (tablete, kapsule), čeprav niso namenjena preprečevanju ali zdravljenju bolezni. Njihov namen je dopolnjevati prehrano s hranili in drugimi snovmi. Zakonodaja te izdelke uvršča med živila in temu primeren je tudi nadzor njihove kakovosti. Dejansko jih ljudje, med njimi tudi bolniki z rakom, v nasprotju z njihovim namenom uporabe uporabljajo tudi za zdravljenje. Postavlja se vprašanje, ali imajo bolniki z rakom specifične potrebe po hranilih, zaradi katerih bi bila smiselna uporaba prehranskih dopolnil, oz. ali je ustrezno, da rakavi bolniki uporabljajo prehranska dopolnila za spreminjanje svojih fizioloških funkcij.

Ključne besede: Prehranska dopolnila, onkologija, ganoderma, antioksidanti.

Abstract: Dietary supplements are products that are in appearance similar to medicinal products (tablets, capsules), although they are not intended to prevent or treat diseases. Their purpose is to complement the diet with nutrients and other substances. Regulatory these products are considered foods and their quality is controlled accordingly. However the people, including patients with cancer, contrary to their purpose of use also apply them for the treatment. The question appears whether patients with cancer have specific needs for nutrients, which would be a reason for use of dietary supplements, or whether it is appropriate that the cancerous patients use dietary supplements to modify their physiological functions.

Keywords: Dietary supplements, oncology, ganoderma, antioxidants.

1 Zdravila in prehranska dopolnila

Za zdravljenje (vključno s preprečevanjem, lajšanjem in diagnosticiranjem bolezni), uporabljamo zdravila. Ta so po zakonski definiciji edini izdelek namenjen zdravljenju (poleg medicinskih pripomočkov). Zdravilo je po definiciji izdelek, ki je predstavljen z lastnostmi za zdravljenje ali ki se ga lahko uporablja za zdravljenje (Uradni list 2006). Vsem drugim izdelkom se ne sme pripisovati zdravilnih učinkov niti v imenu izdelka, na priloženih lističih, ustno ali kakorkoli drugače.

Če izdelek lahko hkrati ustreza definiciji zdravila in opredelivni drugačnega izdelka, se ga primeru dvoma uvrsti med zdravila. Zdravilo ne sme biti v prometu, ne da bi bilo zanj pridobljeno dovoljenje za promet.

Prehranska dopolnila so izdelki, ki mejijo na področje zdravil. Kljub temu, da ta meja ni povsem jasna, lahko s strokovnega stališča rečemo, da prehranska dopolnila pogosto to mejo celo neupravičeno prestopajo.

Prehranska dopolnila so namenjena dopolnjevanju običajne prehrane, npr. z dodatnimi vitamini, minerali, esencialnimi maščobnimi kislinami in aminokislinami, vlakninami in antioksidanti. Uporabljali naj bi jih ljudje, ki nimajo redne, kvalitetne in raznovrstne prehrane (bolje od prehranskih dopolnil bi bilo, da bi si zagotovili kvalitetno prehrano) ali imajo povečane potrebe po določenih snoveh, ki si jih težko zagotovijo s prehrano (nosečnice, športniki, otroci, starostniki). Vprašanje, ki se ga bomo skušali dotakniti v nadaljevanju teksta je, ali so na splošno bolniki in specifično onkološki bolniki ena od takih populacij s specifičnimi

potrebami in je torej primerno, da poleg zdrave prehrane uživajo še prehranska dopolnila. Zakonodaja zahteva (Uradni list 2003), da je na vsakem prehranskem dopolnilu navedba: »Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano«.

Mnogokrat se namesto izraza "prehranska dopolnila" napačno uporablja izraz "prehranski dodatki", ki pa ima drugačen pomen. "Prehranski dodatki" (=aditivi) so snovi, ki jih dodamo v hrano, da izboljšamo njen vonj, okus, izgled ali stabilnost. Razlika je torej v obliki in v namenu, res pa gre včasih tudi za iste snovi. Inulin je lahko prehranski dodatek (sladilo), lahko pa je prehransko dopolnilo (vlaknina). Vitamin C, je aditiv, če ga dodamo v hrano, da jo ščiti pred oksidacijo, lahko pa je prehransko dopolnilo, če ga v obliki tablet damo v telo, da ga ščiti pred oksidacijo. Večina umetnih barvil, konzervansov itd, ki so aditivi, pa niso v nobenem primeru prehranska dopolnila.

V skladu z definicijo zdravil in prehranskih dopolnil imamo torej dve glavni točki, po katerih ločimo prehransko dopolnilo od zdravila:

1) Predstavitev: Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju se prehranskim dopolnilom ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh (Uradni list, 2003). Izdelek se razvrsti med zdravila tudi kadar se povprečno obveščnemu potrošniku sicer le implicitno, a zagotovo zdi, da bi ta proizvod ob upoštevanju njegove ovojnine moral imeti zdravilne lastnosti (ECJ 2007). Razlogov, zakaj bi potrošnik implicitno razumel, da je nek izdelek namenjen zdravljenju, je več. Prvi je to, da je izdelek v farmacevtski obliki (tableti, kapsuli), za katero je potrošnik navajen, da so v tej obliki zdravila. Vendar pa se temu »zavajanju« ne moremo izogniti, saj je za prehranska dopolnila v Pravilniku (Uradni list 2003) in

Evropski direktivi (EU 2002) taka oblika predvidena. Drugi način možnega »zavajanja« je mesto izdaje. Mnogi proizvajalci prehranskih dopolnil oglašujejo, da je njihov izdelek na voljo (izključno) v lekarnah. Po eni strani smo lahko farmacevti veseli, da imamo možnost svoje strokovno znanje uporabiti na čim širšem spektru izdelkov. Veseli so lahko tudi potrošniki, saj je prehransko dopolnilo v rokah farmacevta bolj varno, kot bi bilo na polici samopostrežne trgovine. Farmacevti v lekarnah pa bi morali poskrbeti, da s tem mestom izdaje ne bi sodelovali pri »zavajanju« potrošnika. Primerno bi bilo, da bi bila prehranska dopolnila že na polici jasno ločena od zdravil in jasno označena kot prehranska dopolnila.

Tretji način »zavajanja« je sklicevanje na sestavo izdelka, za katero potrošnik že od prej ve, da ima zdravilne lastnosti, ali pa o tej lastnosti sestavine »slučajno« izvedo v isti številki revije, v kateri je objavljen oglas za prehransko dopolnilo. V ta način »zavajanja« smo žal večkrat nehote potegnjeni tudi strokovnjaki, ki želimo poučevati potrošnike.

2) Sestava in farmakološke lastnosti. Med zdravila uvrščamo, ne glede na predstavitev, tudi vse tiste izdelke, ki imajo takšno sestavo, da se lahko uporabljajo z namenom, da bi se »ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza« (Uradni list 2003).

Meja med takimi »zdravilnimi« učinki na eni strani ter »hranilnimi in fiziološkimi« učinki, kakršne imajo po definiciji prehranska dopolnila pa ni jasna. Mejo med učinki ki jih imajo zdravila in učinki, ki jih smejo imeti prehranska dopolnila je še nekoliko liberalizirala Evropska direktiva o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih (EU 2006), ki določa, da lahko prehranska dopolnila uporabljamo tudi za zmanjševanje tveganja za nastanek bolezni. Zdravstvene trditve lahko govorijo o vlogi določenega hranila, ki se nahaja v živilu, pri rasti, razvoju in telesnih funkcijah (npr. »Kalcij je pomemben za razvoj kosti«) ali pa o zmanjšanju tveganja za nastanek bolezni (npr. »Kalcij zmanjšuje tveganje za osteoporozo«). Razlika med »zmanjševanjem tveganja«, kar je domena prehranskih dopolnil in »preprečevanjem bolezni« kar je domena zdravil, je seveda zelo nejasna. Razveseljivo pa je, da omenjena direktiva pristojnost za presojo resničnosti trditve daje Evropski agenciji za varnost prehrane (EFSA) in ne več proizvajalcem, kot je bilo to doslej.

Glede opredelitve zdravil po kriteriju sestave imamo v Sloveniji dva pravilnika, ki nam zagotavljata nekoliko jasnejše stanje v primerjavi z ostalo Evropo. Določenih vrst rastlin praviloma ne smemo tržiti kot živila ali prehranska dopolnila, tudi če ne navajamo učinkov (Uradni list 2008a). Take so npr. ginko, šentjanževka, plod peteršilja, gabez, baldrijan in pa seveda volčja češnja, naprstec, kininovec in uspalni mak. Pri vitaminskih in mineralnih izdelkih je določen mejni odmerek, do katere je izdelek lahko prehransko dopolnilo, nad njim pa mora biti zdravilo (Uradni list 2008b).

2 Kvaliteta

Kaj pa kvaliteta prehranskih dopolnil? Kvaliteta je neposredno povezana z nadzorom in ker prehranska dopolnila regulatorno spadajo med živila, je temu prilagojen tudi način, kako država izvaja nadzor nad temi izdelki.

Država nadzoruje prehranska dopolnila podobno kot ostala živila, torej občasno preverja le ali ne vsebujejo preveč pesticidov, težkih kovin in bakterij. Teoretično bi lahko z inšpekcijskim nadzorom preverjala tudi skladnost izdelka z deklaracijo. Ne preverja pa, niti tega ne zahteva od proizvajalca, kakšna je vsebnost aktivnih snovi v izdelku, saj le-ta mnogokrat niti ni deklarirana; ne zahteva se preverjanja stabilnosti izdelka; ne preverja se pravilna določitev rastlin v prehranskih dopolnilih...

3 Sodni spori

Ker z vidika zahtevnosti proizvodnje izdelka in prihoda na tržišče za proizvajalce mnogo ugodnejše, da izdelke, tudi tiste, ki so namenjeni zdravljenju, uvrstijo med prehranska dopolnila, je razumljivo, da na tem področju prihaja med proizvajalci in državo, ki ščiti interese bolnikov, do nesoglasij. Ker meja med obema kategorijama izdelkov ni povsem jasna, se spori večkrat prenesejo celo na najvišje evropsko sodišče. Zanimiv je npr. primer s česnom.

Česen je seveda prehranski izdelek, zelenjava oz. začimba. Tudi če česen posušimo in zmeljemo, je to še vedno živilo. Če s tem česnovim prahom napolnimo kapsule, je to prehransko dopolnilo. Če pa na škatlico takšnih kapsul napišemo, da znižujejo koncentracijo holesterola v krvi, in preprečujejo srčno žilne zaplete, je ta izdelek zdravilo. V tem primeru bomo morali pred začetkom trženja pridobiti dovoljenje za promet, za kar bomo potrebovali znanstvene dokaze o učinkovitosti in varnosti. Razviti bomo morali postopke, ki bodo zagotavljali, da bodo vse serije zdravila vsebovale ustrezne količino aktivnih snovi za doseganje terapevtskega učinka ter da bodo te snovi v izdelku stabilne celotno obdobje roka uporabnosti. Na to zdravilo s česnom bomo morali navesti tudi vsa potrebna opozorila (npr. interakcija pri sočasni uporabi z varfarinom). Vse naše navedbe in dokaze bo preveril pristojni državni urad. V Sloveniji je to Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke.

Nek proizvajalec je želel tak kapsuliran česen tržiti v Nemčiji kot prehransko dopolnilo, zato nanj ni navedel terapevtskih interakcij. Nemški pristojni urad za zdravila je presodil, da je izdelek vseeno zdravilo in zato od njega zahteval, da pridobi dovoljenje za promet z zdravilom. Ne glede na predstavitev izdelka (odsotnost indikacije) je urad presodil, da se bo ta izdelek uporabljal za zdravljenje, saj so nemški potrošniki že seznanjeni s terapevtskimi učinki česnovih pripravkov. V skladu z drugim delom definicije zdravila, je torej to že zadosten pogoj, da se izdelek smatra za zdravilo. Poleg tega bi lahko izdelek, ki bi se nekontrolirano tržil izven lekarn in brez priloženih opozoril, predstavljal določeno tveganje za zdravje (nevarnost krvavitve ob sočasni uporabi varfarina). Proizvajalec se s tem ni strinjal, zato je šel spor na sodišče. Preko vseh stopenj, je prišel spor na evropsko sodišče, ki je jeseni leta 2007 razsodilo, da tveganje za zdravje ni tolikšno, da bi opravičevalo omejevanje prostega pretoka blaga (ECJ 2007). Nemčija je morala torej dopustiti, da se izdelek trži kot prehransko dopolnilo. Funkcijo generalne pravobranilke v tem postopku je imela priznana slovenska pravnica Verica Trstenjak.

Zanimiv je tudi sodba Evropskega sodišča objavljena v uradnem listu EU 7. marca 2009 (ECJ 2009), ki predstavlja za razumevanje meje med zdravili in prehranskimi dopolnili nevaren preceden. V njej je sodišče razsodilo, da so izdelki, ki vsebujejo 40 % terapevtskega odmerka

lovastatina lahko prehransko dopolnilo, če se na njih ne navaja terapevtskih trditev. Sodišče je menilo, da za izdelke, s katerimi niso bile opravljene ustrezne raziskave, ne moremo trditi, da so »zdravila po učinku«, torej zdravila v skladu z drugim odstavkom definicije zdravila. In ker suboptimalnih odmerkov zdravil večinoma nihče ne raziskuje, naj bi bila to lahko prehranska dopolnila.

V nadaljevanju si bomo ogledali strokovne argumente za oz. proti uporabi nekaterih prehranskih dopolnil, ki se najpogosteje svetujejo onkološkim bolnikom.

4 Antioksidanti

Mnogi bolniki, ki se zdravijo zaradi raka poleg predpisane terapije uporabljajo še prehranska dopolnila z antioksidanti. S tem želijo še dodatno pripomoči pri boju proti raku ali pa blažiti z zdravljenjem povezane neželene učinke. Večina bolnikov uporablja antioksidante, ne da bi o tem obvestili zdravnika. V zadnjem času se je pojavila zaskrbljenost, da bi antioksidanti lahko zmanjšali učinkovitost kemoterapije. Ta pomislek temelji predvsem na teoretični predpostavki, da bi antioksidanti lahko zmanjšali delovanje tistih kemoterapevtikov, ki delujejo po radikalskem mehanizmu. Raziskave kažejo, da imajo antioksidanti dodani konvencionalni terapiji s citostatiki ugodne učinke (Gröber 2009). Sistematični pregled raziskav je pokazal, da ni dokazov, da prehranski dodatki z antioksidanti zavirajo terapevtski učinek kemoterapije (Block et al 2008). Pokazalo se je prav nasprotno – antioksidanti so povečali stopnjo preživetja, pospešili manjšanje in remisijo tumorja in z zmanjšanjem stranskih učinkov, kot so hujšanje, slabosti in driske, okvare živcev in poslabšanje krvne slike, izboljšali bolnikovo prenašanje kemoterapije. Bolniki, ki so hkrati s kemoterapijo prejemali tudi antioksidante, so tudi pogosteje izpeljali zdravljenje do konca kot tisti, ki so bili deležni le kemoterapije.

Obstajajo pa še vedno tudi nasprotne interpretacije raziskav, tako da nekateri onkologi še vedno odsvetujejo antioksidante ob kemoterapiji (Lawenda et al. 2008).

Vsekakor pa bi bilo primerno, da bi zdravnik nadzoroval celotno terapijo ali pa da bi bil o uporabi antioksidantov vsaj obveščen.

5 Imunostimulansi

Za razliko od antioksidantov pri katerih je problematična le interpretacija rezultatov kliničnih raziskav, pa v zvezi z uporabo imunostimulantov pri rakavih bolnikih nimamo nobenih raziskav, pri katerih bi ugotavljali vpliv na nek relevanten klinični izid, npr. na delež remisije tumorja ali na čas preživetja. Obstaja pa cela vrsta raziskav o vplivu različnih pripravkov na farmakološko fiziološke parametre imunskega sistema (aktivacija T limfocitov, ekspresija citokinov (interlevkina, dejavnika tumorske nekroze)) ali celo na tumorske markerje (Gao et al. 2005).

Največ raziskav je bilo narejenih na gobi z latinskim imenom *Ganoderma lucidum*. Znana je tudi po kitajskem imenu lingzhi in japonskem reishi, še najmanj ljudi pa jo pozna po slovenskem imenu svetlikava pološčanka. Je priljubljena zdravilna goba, ki jo na Kitajskem uporabljajo za dolgoživost in zagotavljanje zdravja že od davnih časov. Glavni učinkovini ganoderme so polisaharidi beta glukani in triterpeni, med njimi ganoderična kislina in ganoderol. Preiskave antitumorske

aktivnosti ganoderme so bile opravljene v *in vitro* in *in vivo* študijah, in precej celo na ljudeh (Yuen & Gohel 2005). Do sedaj ni bilo še nobenega poročila o raziskavah vplivu *Ganoderma* na tumorje. Dokazano pa je, da ganoderma okrepi celični imunski odziv, ter da deluje citotoksično in anti-angiogenetsko. Trenutno se trži le kot prehransko dopolnilo. Upajmo, da bodo kmalu končane klinične raziskave, ki bodo omogočile njen prehod med zdravila in s tem boljšo kvaliteto in boljši nadzor nad njeno uporabo.

V literaturi se omenja tudi uporaba znane imunostimulativne rastline ameriškega slamnika za pomoč pri terapiji raka. Glede na njene dokazane imunostimulativne učinke pri boleznih dihal, tak učinek ni izključen. Vsekakor pa smo pri takih učinkih ne moremo več govoriti o prehranskih dopolnilih ampak smo že močno na področju zdravil, torej bo treba počakati na rezultate kliničnih študij.

6 Zaključek

Rakavi bolniki imajo zelo podobne zahteve po hranilih kot zdravi ljudje. Kot sicer velja za vse ljudi, je še prav posebno pomembno pri bolnikih z rakom, da se potrudimo in jim zagotovimo ustrezen vnos vseh hranil s kvalitetno, pestro in okusno prehrano.

7 Literatura

1. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. (2008) Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer.*;123(6):1227-39.
2. ECJ (2007), Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 15. novembra 2007; Zadeva C-319/05 Komisija Evropskih skupnosti proti Zvezni republiki Nemčiji, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:62005J0319:SL:HTML>
3. ECJ (2009) Judgment of the Court (First Chamber) of 15 January 2009 (reference for a preliminary ruling from the Bundesverwaltungsgericht — Germany) — Hecht-Pharma GmbH v Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg (Case C-140/07) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:055:0002:0002:EN:PDF>
4. EU (2001) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Official Journal L 311, 28/11/2001 p. 67 - 128) z amandmaji.
5. EU (2002) Direktiva 2002/46/ES evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002L0046:SL:HTML>)
6. EU (2006) Uredba (es) št. 1924/2006 Evropskega parlamenta in sveta z dne 20. decembra 2006 o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih. Uradni list Evropske unije.
7. Gao Y, Tang W, Dai X, Gao H, Chen G, Ye J, Chan E, Koh HL, Li X, Zhou S. Effects of water-soluble *Ganoderma lucidum* polysaccharides on the immune functions of patients with advanced lung cancer. *J Med Food.* 2005; 8(2):159-68.
8. Gröber U (2009): Antioxidants and Other Micronutrients in Complementary Oncology. *Breast Care*;4:13-20

9. Jones PJ, AbuMweis SS. Phytosterols as functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Mar;12(2):147-51.
10. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jun 4;100(11):773-83.
11. Uradni list (2003) Pravilnik o prehranskih dopolnilih, (Uradni list RS, št. 82/03, 44/04, 72/05 in 22/07)
12. Uradni list (2006) Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 31/2006.
13. Uradni list (2008a) Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin (Uradni list RS, št. 133/03; Ur.l. RS, št. 103/2008).
14. Uradni list (2008b) Pravilnik o razvrstitvi vitaminskih in mineralnih izdelkov za peroralno uporabo, ki so v farmacevtskih oblikah, med zdravila (Uradni list RS, št. 83/03; Ur.l. RS, št. 86/2008).
15. Yuen JW, Gohel MD (2005). Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence. *Nutr Cancer*.;53(1):11-7.

Psihološka priprava bolnikov z rakom

Zvezdana Snoj

Povzetek: Rak je težka bolezen, ki prizadene bolnika in njegovo družino ne samo na telesnem področju temveč tudi na čustvenem. Kljub biomedicinskemu napredku rak še vedno ostaja bolezen, ki je pogosto sinonim za bolečino, trpljenje in smrt. Jasno je, da rak ni le enkratni dogodek z gotovim smrtnim izidom, ampak je dolgotrajna, kronična bolezen.

Številne študije so pokazale, da so med bolniki z rakom psihične motnje pogostejše. Najpogostejši psihiatrični motnji pri njih so depresija in anksioznost. Simptomi depresije ne samo da poslabšujejo kakovost življenja bolnikov z rakom, temveč predstavljajo tudi neodvisen dejavnik, ki vpliva na preživetje bolnikov. Depresivni bolniki z rakom imajo tudi več ponovitev boleznih in več bolečin kot nedepresivni bolniki. Čeprav so depresivne in anksiozne motnje najpogostejša psihiatrična simptomatika skupna za vse bolnike z rakom, ta večinoma ostane neprepoznana ali spregledana.

Ključne besede: rak, depresija, anksioznost, zdravljenje

Abstract: Cancer is a grave disease that affects the patient and his or her family both physically and psychologically. Despite bio-medical advances, cancer remains a disease that is frequently associated with pain, suffering and death. Clearly, cancer is not just a one-time event that leads to certain death, but is a long-term chronic disease. A number of studies have shown that psychiatric disorders are more common amongst cancer patients.

The most common psychiatric disorders include depression and anxiety. Symptoms of depression not only lead to a deterioration in A cancer patients' quality of life, but also represent an independent factor that affects their survival. Depressed cancer patients also suffer a higher rate of recurrence and more pain than patients that do not suffer from depression. It is therefore important that depression is diagnosed in a timely manner and properly treated. Although depression and anxiety disorders are the psychiatric symptoms most common to all cancer patients, they remain largely undetected or are overlooked.

Key words: cancer, depression, anxiety, treatment

1 Uvod

Telesno in duševno se med seboj tesno prepletata in nenehno vplivata drug na drugega.

Povezanosti in soodvisnosti telesnega in duševnega se zaveda vsak od nas tudi na ravni osebne izkušnje. Pogosto opažamo, da se lahko stresne življenjske obremenitve in neugodne psihosocialne razmere izrazijo v telesni bolezni, prav tako kot se človek, ko je telesno bolan, predvsem kronično, še dodatno spoprijema z različnimi socialnimi pritiski in s stisko, ki telesno bolezen navadno še poslabša. Rak je bolezen, ki globoko poseže v življenje bolnih in njihovih svojcev. Depresivnost, pomanjkanje volje, anksioznost, občutja brezizhodnosti, opuščanje socialnih stikov, siromašenje komunikacije in spremenjena samopodoba – vse to so spremljevalci telesne bolezni. Včasih prav ti, še bolj kot bolezen sama, povečujejo bolnikovo trpljenje, ki ga nikoli ne smemo razumeti kot neizogibno posledico raka.

Prizadetost, ki že prehaja meje, pogojno označene kot normalne, in vpliva na vsakdanje funkcioniranje ter se stopnjuje in traja dlje, potrebuje nadaljnjo strokovno diagnostiko in obravnavo.

2 Pričakovana reakcija na diagnozo rak

Čustvena prizadetost je normalni odgovor na katastrofične dogodke, kar diagnoza hude telesne bolezni, kot je rak, tudi je. Diagnoza raka sproži stresni odgovor, ki ga skupaj povzročajo bolnikovo dojetje bolezni, simptomi in stigma, povezani s to boleznijo. (1, 2)

Žalost in potrnost sta normalna odgovora na boleče življenjske dogodke, ki so povezani s prisotno ali pretečo izgubo; sta tudi pričakovani čustveni reakciji v času, ko pri posamezniku ugotovimo raka, kakor tudi v prelomnih trenutkih razvoja bolezni, posebno pa v času njenega napredovanja. Pri večini bolnikov z rakom je strah primarno povezan z bolečo smrtjo. Bolniki z rakom čutijo strah pred invalidnostjo in odvisnostjo od drugih, pred zunanjimi spremembami telesa, spremembo telesnih funkcij ter pred izgubo pomembnih socialnih stikov. Strah bolnikov z rakom je podoben pri vseh bolnih, prizadetost, ki jo ob tem kažejo, pa se močno razlikuje od bolnika do bolnika. Omenjene razlike so odvisne od treh poglavitnih dejavnikov, ki vplivajo na bolnikove reakcije:

1. *značilnosti telesne bolezni* (lokalizacija in stadij bolezni v času diagnoze, možnosti zdravljenja, prognoza bolezni in prisotnost bolečine).
2. *psihološki dejavniki* (predhodna osebnostna naravnost, sposobnost prilagoditve in soočanja, emocionalna zrelost, podiranje načrtanih življenjskih ciljev in sposobnost spreminjanja načrtov).
3. *socialni dejavniki* (možnosti finančne podpore in čustvene podpore, ki jo lahko nudijo družinski člani, prijatelji ali sodelavci, družbena in kulturološka gledišča in prepričanja o raku). (1, 2)

Z razumevanjem vseh omenjenih faktorjev bo zdravnik lažje predvidel in obravnaval prizadetost, ki že prehaja čez meje, pogojno označene kot normalne. Stopnja prizadetosti, ki je ni več mogoče dopuščati, ker vpliva na običajno funkcioniranje bolnika, nujno potrebuje vrednotenje, diagnostiko in obravnavo.

3 Depresija in anksioznost pri bolnikih z rakom

Najbolj pogosti psihiatrični motnji pri bolnikih z rakom sta depresija in anksioznost. Kljub veliki razširjenosti teh motenj pri bolnikih z rakom te najpogosteje ostanejo neprepoznane in nezdravljene. (1, 3)

Pogostnost depresije pri bolnikih z rakom se po ocenah, pridobljenih v nekaterih raziskavah, giblje od 4.5 do 58 % oziroma 75 %. Ocenjujejo, da je prevalenčna stopnja klinično relevantnih oblik anksioznosti in depresije višja od 45 %.

Kljub dokaj visoki prevalenci depresija in anksioznost pri večini bolnikov nista bili prepoznani in zdravljeni. (4, 5, 6, 7) Tega je krivo prepričanje, da je za onkološkega bolnika normalno, da je depresiven. Rezultat tega mita je neprepoznavanje in posledično nezdravljenje depresije pri bolnikih z rakom. (6, 7, 8, 9, 10)

Vendar je zgodnje odkrivanje omenjenih motenj izredno pomembno, saj prepoznavanje patoloških znakov depresije, ki potrebujejo strokovno obravnavo in zdravljenje, predstavlja kritičen trenutek v skrbi za bolnika. Simptomi depresije namreč ne vplivajo le na poslabšanje kvalitete življenja bolnika in njegove družine, ampak tudi na dolžino hospitalizacije ter skrbnost in sposobnost bolnikov, da vztrajajo, sodelujejo in prenesejo naporno zdravljenje, in tako posredno vplivajo tudi na izid bolezni in zdravljenja. (3, 4, 5, 6)

4 Simptomi depresije

Simptomi depresije so številni in se izražajo v različni intenziteti in različnih kombinacijah:

- občutki potrtosti, žalosti, tesnobe,
- pomankanje volje in energije,
- izguba veselja in zanimanja za prijetne stvari in običajne vsakodnevne dejavnosti,
- občutki pesimizma, brezvrednosti, nizkega samospoštovanja, krivde, neobogljnosti,
- nemir, razdražljivost,

- motnje koncentracije, pozornosti in spomina,
- motnje spanja,
- težave v spolnosti,
- misli na samomor,
- različni telesni znaki, kot so pomanjkanje apetita, utrujenost, izguba teže, prebavne motnje, glavobol, bolečine drugod po telesu so lahko posledica depresije. **Pozor!** Pri bolnikih z rakom so telesni simptomi lahko posledica maligne bolezni oziroma njenega zdravljenja.

5 Zdravljenje

Depresija pri bolnikih z rakom zahteva evalvacijo in uporabo farmakoloških, psiholoških in socialnih podpor za lajšanje trpljenja, ki ga namreč nikoli ne smemo razumeti kot "neizogibne" posledice raka.

Depresivnega bolnika z rakom najpogosteje zdravimo s kombinacijo zdravil in psihoterapije.

Preden načrtujemo zdravljenje, moramo dobiti natančne anamnestične podatke o bolniku, njegovem življenju, okolju, boleznih, predhodnem zdravljenju, o njegovih morebitnih predhodnih depresivnih epizodah, zlorabi alkohola ali drog, družinski obremenjenosti z depresijo in samomorilnostjo, o sočasni prisotnosti drugih stanj, ki povzročajo stres, in prisotnosti sekundarnih posledicah raka. Bistven je tudi pomen bolezni za bolnika ter njegovo razumevanje medicinskega stanja, vključno s prognozo.

6 Medikamentozno zdravljenje

Depresivni bolniki z rakom ponavadi dobro odgovarjajo na medikamentozno zdravljenje.

Zdravila z antidepresivnim delovanjem, ki največkrat pridejo v poštev pri njihovem zdravljenju so: novejši antidepresivi, vključujoč selektivne inhibitorje ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki so zdravila prve izbire, druge skupine antidepresivov kot so to npr. inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina/SNRI, noradrenergični in specifični serotoninski inhibitorji/NASSI, zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina (NRI), zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina (NDRI), povečevalci serotoninskega prevzema itd. (1, 11)

Antidepresivi se ne uporabljajo le v zdravljenju določenih oblik depresije in depresivnega sindroma, temveč tudi pri generalizirani anksioznosti, paničnih motnjah, obsesivno kompulzivnih motnjah, fobičnih stanjih, kronični bolečini in motnjah hranjenja.

7 Psihoterapevtske metode zdravljenja

Ocenjujejo, da najmanj 25 % onkoloških bolnikov in njihovih svojcev potrebuje psihoterapevtsko podporo. V literaturi so opisane številne psihoterapevtske metode pri zdravljenju bolnikov z rakom. Vse so se pokazale kot koristne.

Psihoterapevtska obravnava, skupinska ali individualna bolnikom pomaga zmanjšati prizadetost, poveča občutek samospoštovanja, okrepi pozitivno samopodobo, zmanjša anksioznost in daje bolniku

občutek večjega nadzora nad boleznijo in posledično nadzor nad svojim življenjem. (1, 2,12)

8 Literatura

1. Masie MJ. Depression. In: Holland JC, Rowland JH, eds. Handbook of Psychooncology: Psychological care of the patient with cancer. New York: Oxford University Press 1989:3-12.
2. Massie MJ and Popkin MK. Depressive disorders. In: Holland JC, ed. Psycho-oncology. New York: Oxford University Press 1998;518-540.
3. Streltzer J. Psychiatric aspects of oncology: a review of recent research. Hosp. Community Psychiatry 1983;34:716-729.
4. Massie M, Holland J. Depression and the cancer patient. J Clin Psychiatry 1990;51 /7suppl/:12-17.
5. Sellick SM and Crooks DL. Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection and practice guideline development for psychological interventions. Psycho-Oncology 1999;8:315-333.
6. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB: Depression in patients with cancer. Arch Gen Psychiat 1995;52:89-99.
7. Derogatis, L, Morrow, GR, Fetting, J, Penman, D, Piasetsky, S, Schmale, AM, Henpositives, M, Carnicke, CL Jr.. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA 1983;249:751-757.
8. Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjoden PO: Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. Euro J Cancer 2001;37:376-384.
9. Chocinov HM. Depression in cancer patients. Lancet Oncol 2001;2:499-505.
10. Snoj Z, Primic Žakelj M, Ličina M, Pregelj P. Psychosocial correlates of progesterone receptors in breast cancer. Depression and Anxiety 2008 (In print).
11. Stahl SM. Essential psychopharmacology: the prescriber's guide: antidepressants. Cambridge University press 2006.
12. Sadock BJ, Kaplan HI. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. CD-rom, 7 th ed. Lippincott Williams & Wilkinss 2000.

Klinična prehrana rakavih bolnikov

Clinical nutrition of cancer patients

Nada Rotovnik Kozjek

Povzetek: Podhranjenost in kaheksija sta pogosta pri bolnikih z rakom in sta pokazatelja slabše prognoze. Slabo prehransko stanje bolnika je povezano z večjim številom stranskih učinkov zdravljenja, s slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in krajšim preživetjem. Funkcionalno stanje bolnikov in subjektivna kvaliteta njihovega življenja sta slabša. Prehranska obravnava bolnika je zato del njihovega zdravljenja in še posebej pomembno je, da se prehranska intervencija začne dovolj zgodaj in s tem preprečimo in/ali zmanjšamo nadaljno izgubo telesne celične mase. S prehransko podporo pričnemo takoj, če je podhranjenost že navzoča ali če se predvideva, da bo vnos hrane zmanjšan za več kot 7-10 dni. Nadomestiti moramo razliko med dejanskim vnosom hranil in izmerjenimi potrebami. Priporočen način prehranske podpore je vnos hranil preko prebavil (oralni prehranski dodatki, enteralna hrana), v primeru da to ni možno, vnašamo hranila z parenteralno prehrano. Energetske potrebe bolnikov z rakom so primerljive z energetske potrebe bolnikov, ki nimajo raka. Potrebe po beljakovinah so 1,2 - 2g / kg telesne teže / dan. V terminalni fazi bolezni prehransko podporo popolnoma prilagodimo željam in sposobnostim bolnika glede količine in vrste hrane.

Ključne besede: podhranjenost, kaheksija, prehranska podpora, bolnika z rakom

Abstract: Undernutrition and cachexia occurs frequently in cancer patients and are indicators of poor prognosis. There are more pronounced treatment-related adverse reactions, the response to cancer treatment is impaired, and there is reduced activity level, subjective quality of life and survival. Because of that nutritional support of cancer patients is an integral part of their treatment and very important is to start the nutritional support early enough to prevent or/and diminish the loss of body cell mass. Nutritional support should be started if undernutrition already exists or if food intake is markedly reduced for more than 7-10 days. Oral nutritional support (nutritional supplements, enteral nutrition) is recommended first choice and when this is not possible parenteral nutrition is good option. Nutritional energy needs are comparable to non-cancer subjects. Recommendation for protein supply is 1.2 - 2 g per kg of body weight. Close to the end of the life, guidelines for preserving nutritional state are no longer relevant. Nutritional support should be adapted to the condition of dying patient.

Key words: undernutrition, cachexia, nutritional support, cancer patient

1 Uvod

Med rakavo boleznijo in njenim napredovanjem večina bolnikov z rakom izgubi telesno težo.

Izguba telesne teže je eden glavnih prognostičnih znakov slabšega preživetja in odziva na specifično protirakavo terapijo.

Incidenca podhranjenosti med bolniki z rakom je od 40-80 % . Prevalenca podhranjenosti je odvisna od tipa tumorja, njegove lokacije, razširjenosti in terapije (1,2).

Posledice podhranjenosti so: več zapletov med zdravljenjem, zmanjšan odziv na zdravljenje in njegova toleranca, slabša kvaliteta življenja, krajše preživetje in večji stroški zdravljenja.

Ljudje, ki zbolijo za rakom in izgubijo 10% ali več telesne teže, ne živijo enako dolgo kot tisti z enakimi raki, v podobnem stadiju, ki ostanejo dobro prehranjeni (2).

Nezadosten in/ali neustrezen vnos hranil pospešuje razvoj rakaste kaheksije, ki neposredno povzroči smrt 5-25% rakavih bolnikov. Mnogi

bolniki umrejo neposredno zaradi telesnega propadanja, ki je posledica razvoja rakave kaheksije.

2 Zakaj bolnik z rakom izgublja telesno težo?

Vzrokov izgube telesne teže pri rakavi bolezni je več in so posledica:

- simptomov, ki povzročajo manjši vnos hrane;
- sopojava zdravljenja;
- mehanične obstrukcije;
- kaheksije.

Simptomi, ki neposredno manjšajo vnos hrane so anoreksija, depresija, anksioznost, utrujenost, zgodnja sitost in bolečina. Sam tumor lahko povzroča mehanično oviro vnosa hrane, zlasti tumorji zgornjih prebavil.

Kadar pa je vzrok telesne teže kaheksija je izguba telesne teže zaradi spremenjene presnove lahko navzoča tudi ob zadostnem vnosu hrane.

3 Kaheksija

Beseda kaheksija izhaja iz grške besede »kakos«, ki pomeni »slab« in »hexis«, kar pomeni »stanje«. Jasne opredelitve kaheksije ali »slabega stanja« še ni. Danes opredelimo kaheksijo kot kompleksen in večplasten presnovni sindrom, ki je se pojavi tako pri nemalighnih obolenjih kot tudi pri rakastih (3). Dogovorno jo danes delimo na predklinično in klinično fazo. V predklinični fazi se značilne presnovne spremembe že razvijajo vendar diagnostični kriteriji še niso prisotni. V klinični fazi pa so prisotni značilni simptomi in znaki: anoreksija, izguba telesne teže, funkcionalno opešanje, povišan CRP in motena toleranca krvnega sladkorja (4).

Razvoj kaheksije

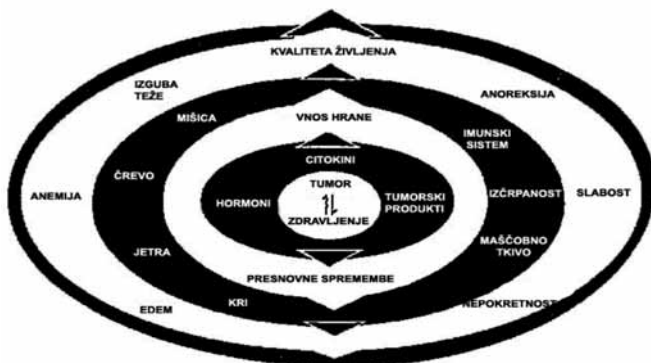
Pri večini bolnikov s tumorji je aktiviran vnetni proces oziroma SIRS (sistemski vnetni odziv). SIRS se razvije kot spremljevalec mnogih kroničnih bolezni in ni značilen le za rakaste bolezni. Povzroča značilne presnovne spremembe, ki vodijo v telesno propadanje in pri večini kroničnih vnetnih boleznih se razvije kaheksija. Neposreden patofiziološki vzrok za razvoj kaheksije so torej katabolne presnovne spremembe. Pri rakasti kaheksiji so te katabolne spremembe posledica nevroendokrinega odziva in sistemskega vnetnega odziva na rakaste celice (3). *Rakasta bolezen je model kronične vnetne bolezni, pri kateri se razvije kronično katabolno stanje* (slika 1).

Razvoj kaheksije je zlasti pogost pri solidnih tumorjih prebavil (kolorektalni rak, pankreas, želodec) in raku pljuč. V ospredju kliničnega sindroma kaheksije je predvsem izguba puste in maščobne mase, zmanjšana zmogljivost in anoreksija. Drugi pogosti znaki, ki spremljajo kaheksijo, so: anemija, motena presnova vode in elektrolitov ter progresivne motnje vitalnih funkcij.

Raziskave s stabilnimi izotopi so pokazale, da se poveča delež telesne vode in zmanjša količina kalija v telesu. V praksi to velikokrat opazimo kot edeme in hipokaliemijo pri sestradanih in terminalnih bolnikih. Za razliko od posledic enostavnega stradanja, kjer se bolj ali manj proporcionalno zmanjša velikost vseh organov, je pri maligni kaheksiji relativno ohranjena velikost jeter, ledvic in vranice.

Mediatorji rakaste kaheksije so predvsem citokini in katabolni faktorji (3).

Presnovne spremembe povzročajo tudi nekatere tumorske snovi. Najbolj znana sta lipide mobilizirajoči faktor (LMF) in faktor, ki inducira proteolizo (PIF).



Slika 1: Shema sindroma kaheksije (kahektična čebula)

Tabela 2: Presnovne abnormalnosti, ki spremljajo kaheksijo.

Ogljikovi hidrati

- Zmanjšana toleranca za glukozo
- Insulinska rezistenca v tkivih odvisnih od insulina
- Motena sinteza glikogena
- Povečana glukoneogeneza iz laktata, alanina in glicerola (Corijev cikel)
- Povečana skupna tvorba glukoze in njen presnovni obrat

Maščobe

- Zmanjšanje maščevja in zalog v mišičju
- Povečana lipoliza in motena oksidacija maščobnih kislin
- Povečan obrat maščobnih kislin in glicerola

Beljakovine

- Sinteza mišičnih proteinov nespremenjena ali zmanjšana
- Razgradnja proteinov nespremenjena ali povečana
- Povečana sinteza proteinov akutne faze v jetrih
- Sprememba aminokislinskega profila v plazmi

Presnovni stres zaradi specifičnega protirakavega zdravljenja kronične katabolne spremembe še dodatno poglobi .

Energetski deficit in deficit posameznih hranil, zlasti beljakovin, kahektične procese močno pospeši.

V tabeli 2 so prikazane presnovne abnormalnosti, ki spremljajo kaheksijo.

Presnovne spremembe, ki spremljajo kaheksijo so navzoče že veliko prej, preden so fenotipsko vidne (predklinična faza), zato je pomembno, da obravnavamo kaheksijo kot pojav, ki ga delno lahko preprečimo ali upočasnimo s prehransko in tudi farmakološko intervencijo. Zato izvajamo prehransko obravnavo bolnika z rakom pogosto in prehransko intervencijo začnemo dovolj zgodaj, da se prepreči in/ali zmanjša nadaljna izguba telesne celične mase.

Ali lahko na kaheksijo vplivamo z zdravili ?

Ker je kaheksija pomemben razlog za izgubo telesne teže pri številnih bolnikih z rakom in ga s prehransko podporo lahko le zaviramo, so v zdravljenje bolnikov z rakom vključeni tudi drugi načini modulacije z vnetjem povzročenih presnovnih sprememb.

Potencialno uporabna zdravila za modulacijo z vnetjem povzročenih presnovnih sprememb so steroidi, omega-3 maščobne kisline (eikozapentoična kislina-EPA), nesteroidni antirevmatiki, progestageni androgeni, številne snovi pa še raziskujejo (4).

Eikozapentanoična kislina je vrsta omega-3 maščobne kisline, ki jo uporabljamo kot pomembno sestavino prehranske intervencije pri bolnikih z rakasto kaheksijo. Neposredno zavira zavira proteolitično delovanje tumorskega faktorja PIF na proteosomskem kompleksu. Ciljni odmerek je 1,4-2g EPA dnevno. Za optimalni učinek EPA je nujno, da ima bolnik zadosten vnos hrane in kontrolo drugih simptomov bolezni.

4 Prehranska obravnava

Za ustrezno prehransko podporo bolnikov z rakom je nujna prehranska obravnava. Še posebej je ta pomembna za bolnike v bolnišnica, kajti

velik del bolnikov je podhranjenih že ob sprejemu v bolnišnico. Pri večini se podhranjenost med hospitalizacijo še poveča (1).

Pri načrtovanju prehranske podpore upoštevamo presnovne sprembe, ki so povezane z raksto boleznijo in njenim zdravljenjem. Če ima bolnik prehranske težave splošna načela prilagodimo njegovim značilnostim in presnovnemu stanju bolnika

Ker prehransko stanje bolnika vpliva na kvaliteto življenja bolnikov, klinični potek in prognozo bolezni, je prehranska obravnava bolnika del zdravljenja bolnika z rakom.

5 Indikacije in vnos hranil (6,7)

Prehranska podpora naj se prične, če je podhranjenost že navzoča ali če se predvideva, da bolnik ne bo sposoben uživati hrane >7 dni.

Če je vnos hrane kronično zmanjšan lahko pričakujemo izgubo telesne teže in slabšo prognozo. Vnos hrane pri bolnikih dokaj enostavno ugotovimo z metodo 24-urne anamneze vnosa hrane. Pomagamo si lahko tudi z orientacijsko oceno vnosa hrane (25%, 50% normalnega vnosa) glede na vnos hrane pred boleznijo.

Namen prehranske podpore bolnika z rakom

Specifični cilji prehranske podpore pri bolnikih z rakom so:

- preventiva in zdravljenje podhranjenosti
- podpora specifičnemu zdravljenju raka
- zmanjšanje stranskih učinkov zdravljenja
- izboljšanje kvalitete življenja

Izboljšanje preživetja zaradi prehranske intervencije pri bolnikih z rakom je zaradi etičnih razlogov nemogoče dokazati s principi medicine podprte z dokazi. Raziskava, v kateri bi primerjali skupino bolnikov, ki bi jih namerno stradali z drugo, ki dobiva ustrezno prehransko podporo, v praksi ne moremo izvesti. Zato pa več študij, ki so proučevale kvaliteto prehranske podpore bolnikov z rakom, kaže, da je preživetje daljše in izhod zdravljenja boljši pri skupini bolnikov, ki so imeli v zdravljenje vključeno tudi specifično prehransko podporo z omega-3 maščobnimi kislinami ali prehransko obravnavo.

Prehransko svetovanje je opredeljeno kot metoda, ki ima pomemben vpliv na izid bolezni. Ker preprečuje podhranjenost in izgubo telesne mase, naj bo vključeno v sam začetek zdravljenja rakaste bolezni. Še posebej je to pomembno, ker je obnova izgubljene telesne mase zaradi beljakovinsko-energetske podhranjenosti v presnovnih pogojih, ki spremljajo kronično vnetno stanje, zelo otežena in velikokrat tudi nemogoča. Raziskave so pokazale, da imajo bolniki z rakom s stabilno telesno težo večji energetsko-proteinski vnos, kot bolniki, ki telesno težo izgubljajo. Prav tako imajo dobro prehranjeni paliativni bolniki z napredovalo rakasto boleznijo večji energetsko-proteinski vnos v primerjavi s podhranjenimi paliativnimi bolniki.

Energetske potrebe bolnikov z rakasto boleznijo

Poraba energije v mirovanju je lahko pri bolnikih z rakom nespremenjena, povečana ali zmanjšana. Rakasta bolezen sama po sebi nima točno določenega učinka na porabo energije v mirovanju (REE- resting energy expenditure), medtem ko protirakava terapija lahko vpliva na porabo energije. Pri meritvah REE z metodo indirektna kalorimetrija so ugotovili, da ima približno 25% bolnikov z aktivnim

rakom REE večji za več kot 10% , 25% pa več kot 10% manjši. Srednja vrednost energetske porabe se ne razlikuje od kontrolne skupine zdravih posameznikov. Pri raziskovanju posameznih skupin bolnikov z rakom so ugotovili, da imajo bolniki z rakom želodca in kolorektalnim karcinomom nespremenjeno REE, medtem ko imajo bolniki z rakom pljuč in pankreasa povečano REE. Ker pa so manj aktivni je njihova celotna poraba energije manjša, kot jo ima zdrav posameznik.

Na splošno velja, da so **energetske potrebe bolnika za stabilizacijo telesne teže naslednje:**

- **aktivni bolniki** 30-35 kcal/kg tt/d
- **ležeči bolniki** 20-25 kcal/kg tt/d

Ta ocena je manj zanesljiva za zelo lahke bolnike (aktualna poraba energije/kg/tt je večja v tej skupini) in debele bolnike (ITT > 30), kjer računamo porabo glede na idealno telesno težo + 25%.

Pri klinični presoji energetskih potreb nam pomaga redno spremljanje telesne teže, aktivnosti bolnika in intenzivnosti terapije.

Beljakovinske potrebe bolnikov z rakasto boleznijo

Optimalna preskrba z dušikom za bolnike z rakom ni znana. Priporočila se gibljejo med 1,2 -2 g beljakovin na kg telesne teže dnevno. Avstralska priporočila za prehrano bolnikov z rakom so 1,4 g beljakovin na kg telesne teže dnevno .

Vir beljakovin naj bo kvaliteten in naj vsebuje vse esencialne aminokisliline.

Prehrana bolnika z rakom mora vsebovati ustrezne količine elektrolitov, elementov v sledovih in vitaminov.

Markerji oksidativnega stresa so pri bolnikih z rakom pogosto povišani in nivo antioksidantov znižan. Lahko razmislimo o zmerno povečanem vnosu antioksidativnih vitaminov, trdnih dokazov o kliničnem pozitivnem učinku pa nimamo. Verjetno pa bolniku škodi premajhen vnos antioksidativnih vitaminov.

Kdaj začnemo pri bolniku z rakom z enteralno prehrano ?

Enteralna prehrana naj se prične, če se predvideva nezadosten vnos hrane (<60% pričakovane porabe energije za >10 dni). Enteralna prehrana mora nadomestiti razliko med dejanskim vnosom in izmerjenimi potrebami .

Če je prehranski vnos kronično zmanjšan to vodi do izgube telesne teže, pospešuje razvoj kaheksije in poslabša izhod zdravljenja. Na zmanjšan vnos hrane nas opozori prehransko presejanje, prikažemo si ga z metodo 24-urne prehranske anamneze.

Pri bolniku, ki izgublja telesno težo zaradi nezadostnega vnosa hranil, moramo pričeti z enteralno prehrano z namenom izboljšati ali ohraniti prehranski status.

Več študij je prikazalo, da prehranska intervencija pri bolnikih z rakom lahko zmanjša ali celo prepreči izgubo telesne teže pri bolnikih z rakom kljub presnovnim spremembam, ki spremljajo kronično vnetje. Kadar s prehransko intervencijo ne zmoremo zmanjšati učinka katabolnih sprememb je smiselno razmisliti o farmakološki modulaciji vnetnih sprememb.

Nimamo podatkov, da bolniki z rakom potrebujejo posebno sestavo enteralne hrane. Učinkovito in varno uporabljamo standardne formule. Če ima bolnik občutek zgodnje sitosti ali zavrača cel volumen predpisane enteralne prehrane, si pomagamo z visoko energetskimi in visoko proteinskimi formulami.

Za posebno sestavo enteralne hrane se odločimo glede na bolezenske simptome (na primer diareja, zaprtje) in posebna stanja presnove (na primer ledvična odpoved, odpoved jeter, sepsa).

6 Indikacije in vnos hranil za posamezne skupine bolnikov z rakom

Kirurgija

Za bolnike, ki so operirani zaradi raka veljajo splošna perioperativna prehranska priporočila.

Še zlasti so pomembna naslednja priporočila, ki zmanjšujejo perioperativni presnovni stres:

Bolnikom s hudo prehransko ogroženostjo koristi prehranska podpora 10-14 dni pred veliko operacijo, čeprav se mora operacija zaradi prehranske podpore odložiti;

Predlagajte bolnikom, ki ne morejo pokriti svojih energetskih potreb z normalno prehrano, dodajanje enteralne hrane;

Vsem bolnikom, ki čakajo na veliko abdominalno operacijo zaradi raka ne glede na njihov prehranski status priporočamo preoperativno enteralno prehrano, po možnosti z imunomodulirajočimi substancami (arginin, omega-3 maščobne kisline, nukleotidi), za 5-7 dni in z njo nadaljujemo 5-7 dni po nekomplikirani operaciji ;

Preoperativno stradanje od polnoči je nepotrebno za večino bolnikov. Bolniki, ki nimajo specifičnega rizika aspiracije lahko pijejo čiste tekočine do dve uri pred operacijo;

Prekinitev normalnega vnosa hrane je nepotrebna pri večini operativnih posegov.

Radioterapija in kemoterapija

Na splošno je sprejeto, da mukositis, ki se razvije med obsevalnim zdravljenjem tumorjev glave, vratu in požiralnika vpliva na izgubo telesne teže pri teh bolnikih. Izgube telesne teže ni mogoče preprečiti samo z prehranskim svetovanjem, bolnik potrebuje individualno prehransko obravnavo. Na objektivne znake mukozitisa ugodno vpliva uporaba glutamina.

Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo, so ugotovili da se z uporabo enteralne prehrane poveča vnos energije in hranil, zmanjša se izguba telesne teže, bolj učinkovito se vzdržuje kvaliteta življenja, manj je prekinitev zdravljenja in ponovnih sprejemov v bolnišnico.

Če obstrukcija pri tumorjih glave in vratu ovira požiranje je smiselna vstavitve hranilne cevke v obliki nasogastrične sonde ali perkutane gastrostome. Ker obsevanje izzove oralni in ezofagealni mukozitis je verjetno bolj smiselna uporaba PEG.

Uporaba obeh: nasogastrične hranilne cevke in PEG se je v praksi izkazala za enako učinkovito pri vzdrževanju telesne teže. Prednost PEG je v večji mobilnosti bolnikov, boljšemu kozmetičnemu videzu in verjetno boljši kvaliteti življenja.

Kadar je odziv tumorja na zdravljenje slab ali ga ni, ne moremo predvidevati stabilizacije telesne teže, ker bolezen napreduje in se razvija aditiven negativen katabolen učinek vnetnega odziva in kemoterapije.

7 Paliativni bolniki

Za bolnike, pri katerih še ni nastopila faza umiranja, veljajo splošna priporočila za prehrano bolnikov z rakom.

S prehransko podporo paliativnega bolnika:

- preprečujemo podhranjenost bolnikov, ki močno pospešijo kahektične procese.
- poskušamo čim dlje ohranjati funkcionalno (mišično) maso in s tem bolnikovo kondicijo in kvaliteto življenja.

Dokler ne nastopi faza umiranja uporabljamo splošna načela prehranske podpore bolnikov z rakom (glej poglavje prehranska obravnava).

Pri paliativnih bolnikih razen stanja in potreb bolnikov upoštevamo tudi obvladnost ostalih simptomov bolezni (bolečina, utrujenost, slabost,...) ter tudi bolnikove želje in motivacijo za vzdrževanje boljše fizične kondicije kljub napredovanju bolezni. Zelo pomemben dejavnik pri odločitvi za prehransko podporo so tudi pričakovanja svojcev in dejanske objektivne in strokovne možnosti zagotavljanja prehranske podpore bolnikov.

Pomembno je, da prehransko podporo redno evaluiramo in vedno znova pretehtamo odločitev zanj skupaj z bolnikom in njegovimi svojci. Kajti če spremljamo učinek prehranske podpore ves čas bolezni, zelo hitro ugotovimo kdaj nastopi trenutek, ko s prehransko terapijo bolniku ne moremo več bistveno izboljšati njegovega stanja. Pri paliativnih bolnikih je prehranska podpora praviloma enteralna, le izjemoma parenteralna.

Če je paliativno protitumorsko zdravljenje še smiselno, je prehranska podpora še zlasti pomembna, saj izboljšuje sposobnosti bolnika za tako zdravljenje. Nasprotno pa kahektičnega bolnika, ki mu damo kemoterapijo, izpostavimo velikemu tveganju zapletov, ki mu lahko dejansko skrajšajo življenje. *Če je bolnik sposoben za paliativno specifično terapijo je upravičen tudi do ustrezne prehranske podpore!*

Parenteralna prehrana paliativnih bolnikov (8)

Uporaba parenteralne prehrane (PP) naj bo zelo premišljena odločitev.

ASPEN (Ameriško združenje za parenteralno in enteralno prehrano) smernice priporočajo uporabo parenteralne prehrane pri paliativnih bolnikih:

- kadar bolnik čustveno in fizično lahko sodeluje pri tej terapiji
- je pričakovana življenska doba bolnika 40-60 dni
- ima bolnik doma socialno in materialno podporo, ki zvajanje te terapije omogoča
- obstaja strokovno kompeteten dobavitelj te terapije
- ni možna druga, manj invazivna prehranska podpora.

Pri uvedbi tovrstne terapije so vsekakor na prvem mestu osnovni principi medicinske etike: koritnosti in neškodljivosti naših postopkov za bolnika, upoštevanje avtonomnosti bolnika in načela pravičnosti terapije. Zato tudi ni etično, če bolniku, ki hrane zaradi različnih težav, najpogosteje s strani prebavil, ne zmore zaužiti in si stradanja ni izbral za način smrti, odredimo parenteralno prehrano, tudi če je njegova pričakovana življenska doba manj kot 40 dni.

Terminalni bolniki

V terminalni fazi bolezni prehransko podporo popolnoma prilagodimo željam in sposobnostim bolnika glede količine in vrste hrane.

Ko je konec življenja zelo blizu večina bolnikov potrebuje minimalne količine hrane in nekaj vode za zmanjšanje lakote in žeje.

Pomembno je zlasti, da bolnik ne čuti žeje in da ni ob zmanjšani sposobnosti uživanja hrane psihično prizadet. Simptomi suhih ust pogosto nimajo povezave z hidracijo bolnika. Z uporabo koščkov ledu in vlaženjem ustnic lahko te simptome učinkovito blažimo.

Majhne količine tekočine lahko pomagajo tudi pri preprečevanju zmedenosti zaradi dehidracije.

Kadar se bolniku življenje izteka in postane terminalen bolnik je vnos hrane ponavadi kritično otežen. Zato pri terminalnem bolniku predvsem zdravimo simptome kot je bruhanje, slabost in lajšamo občutek žeje.

Simptomatska terapija elektrolitnih motenj (hipokaliemija, hiponatremija) pri napredovali presnovni iztirjenosti nima smisla.

Za terminalno hidracijo lahko uporabimo tudi subkutane infuzije tekočine preko elastomera ali v obliki subkutanega depoja. Subkutano infuzijo lahko doma namestimo varno in učinkovito. Večinoma zadošča volumen okoli 1000 ml na dan.

8 Sklep

Podhranjeni bolnik z rakom ima več zapletov zdravljenja, s slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in krajšim preživetjem. Funkcionalno stanje bolnikov in subjektivna kvaliteta njihovega življenja sta slabša. Podhranjenost pospešuje razboj kaheksije. Prehranska obravnava bolnika je zato del njihovega zdravljenja in še posebej pomembno je, da se prehranska intervencija začne dovolj zgodaj.

9 Viri

1. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12 (Suppl. 1): S15–19.
2. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospitals. *BMJ* 1994; 308:945-948
3. Bachmann J, Friess H, Martignoni ME. Molecular mechanisms and its clinical impact in cancer cachexia. *Z Gastroenterol.* 2008 Dec;46(12):1384-92.
4. Fearon K, Voss A, Huestad DA. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clinical Nutrition*, Vol. 83, No. 6, 1345-1350, June 2006
5. Tisdale MJ, Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001. 17(5):438-42.)
6. Valentini L, Schütz T, Allison S, editors. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2006;25:175-360.
7. Bozzeti F. Nutritional support in patients with cancer. In: Gibney MJ, Elia M, Ljungquist O, Dowsett J. *Clinical Nutrition. Nutrition Society* 2005:345-575.
8. Jacobs et al . Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. ASPEN Board of directors and the clinical guidelines task force. *JPEN* 2002; 26 (1):82SA-83SA.

Dostopnost novih onkoloških zdravil slovenskim bolnikom

Accessibility of Slovenian patients of oncology drugs

Mitja Kos in Marko Obradović

Povzetek: V obdobju 1997-2007 lahko vidimo progresivno rast trga onkoloških zdravil v večini evropskih držav s tem pa tudi dostopnosti bolnikov do teh zdravil. Slovenija po samem trendu rasti sledi drugim evropskim državam, se pa od njih razlikuje po vrednosti trga na prebivalca. Slovenski trg je še najbolj primerljiv z Madžarskim, od leta 2005 pa tudi trgu onkoloških zdravil v Združenem kraljestvu. Pri umeščanju novih zdravil, ki bi jih lahko opredelili kot tarčna onkološka zdravila, in ob upoštevanju kupne moči v posamezni državi pa se Slovenija umešča ob bok Nemčije, Italije in Madžarske.

Nova zdravila predstavljajo vedno večje izzive zdravstvenim sistemom, ki iščejo nova ravnotežja med zagotavljanjem najnovejših pridobitev bolnikom ter zmožnostjo proračunov. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij je področje zdravstva, ki se pospešeno razvija in skuša postaviti načine racionalnega ter na izsledkih temeljčega odločanja.

Ključne besede: onkologija, rak, zdravila, dostopnost

Abstract: In the period 1997-2006 a progressive increase of the oncology drug market can be seen in selected European countries and with this also the accessibility of patient to the these drug therapies. Slovenia follows the growth trend in other countries, hower the countries differe in regards to the actual value of money spent per capita. The Slovenian oncology drug market is the most similar to the Hungarian market, and from 2005 on to United Kingdom market. In regards to the uptake of new oncology drugs that could be represented by the name targeted oncology durgs and taking into accoutn the purchasing power of individual countries, Slovenia in similar to Germany, Italy and Hungary.

New drugs represent a growing challenge for health care systems, which are in a search of new balance between assurance of new technologies to patients and limitiations of their budgets. Health technology assesment is an area of health that is fast developing and is trying to define new ways of rationale and evidence based decisions.

Key words: oncology, cancer, drugs, accessibility

1 Uvod

Relativno kratko preživetje in nizka kakovost življenja bolnikov z rakom zahtevata hitro in zadostno umeščanje novih, učinkovitih in varnih strategij zdravljenja. Zdravljenje z novimi onkološkimi zdravili pa običajno pomeni izrazito povišanje stroškov zdravljenja. To pomeni povečano finančno breme za omejene zdravstvene proračune, kar lahko vodi v zmanjšano dostopnost bolnikov do novih zdravil. Dostopnost bolnikov in zdravstvenih sistemov do novih onkoloških zdravil lahko vsaj posredno vrednotimo s prodajnimi podatki in analizo trga, poleg tega pa tudi z opredelitvijo časa prihoda zdravil na trg in s količino njihove uporabe.

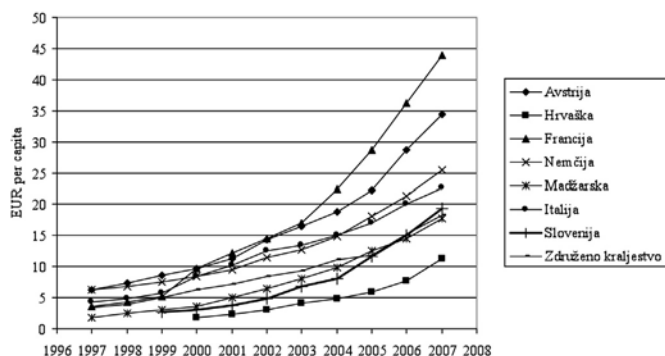
2 Trg onkoloških zdravil

Oceno trga onkoloških zdravil lahko opravimo s pomočjo podatkov o prodaji, ki jih pridobimo na ravni veleprodaj. V analizo smo vključili dve kategoriji Anatomo-terapevtsko-kemične klasifikacije in sicer

»Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)« (ATC=L01) in »Endokrino zdravljenje« (ATC=L02) in sicer za obdobje 1997-2007. Podatke o prodaji za Slovenijo in Hrvaško smo pridobili iz sistema PharmMis (1), za ostale države pa iz IMS Midas zbirke podatkov (2).

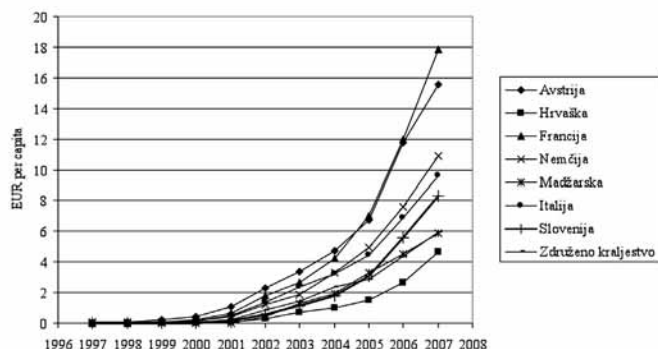
V obdobju 1997-2007 vidimo progresivno rast trga onkoloških zdravil v večini izbranih držav. Slovenija po samem trendu rasti sledi drugim evropskim državam, se pa od njih razlikuje po vrednosti trga na prebivalca. Slovenski trg je še najbolj primerljiv z Madžarskim, od leta 2005 pa tudi trgu onkoloških zdravil v Združenem kraljestvu. Največjo vrednost onkoloških zdravil na prebivalca imajo v Franciji, ki ji sledi Avstrija, najmanjšo pa na Hrvaškem. Rast trga za obdobje 1997-2007 je prikazano na sliki 1.

Trg onkoloških zdravil je v obdobju 1999 do 2007 v Sloveniji naraščal bistveno hitreje kot trg vseh zdravil. (3) Slika 2 tako primerja relativno rast trga onkoloških zdravil (ATC=L01&L02) glede na predhodnje leto s povprečno rastjo vseh zdravil skupaj.



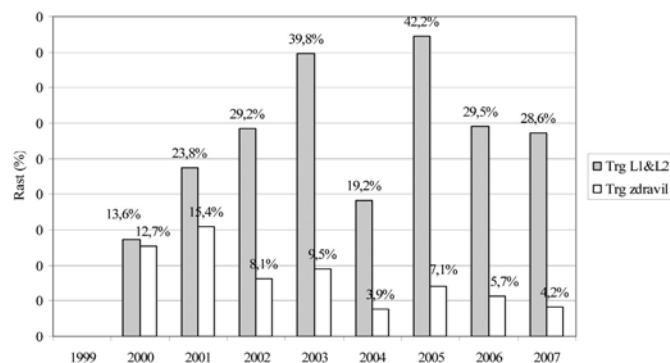
Slika 1: Trg onkoloških zdravil (ATC=L01&L02) v izbranih evropskih državah za obdobje 1997- 2007, izraženo v EUR per capita.

Figure 1: Market of oncology drugs (ATC=L01&L02) in the selected European countries from 1997 to 2007, expressed in EUR per capita.



Slika 3: Trg tarčnih onkoloških zdravil v izbranih evropskih državah za obdobje 1997- 2007, izraženo v EUR per capita.

Figure 3: Market of targeted oncology drugs (ATC=L01&L02) in the selected European countries from 1997 to 2007, expressed in EUR per capita.



Slika 2: Primerjava rasti trga onkoloških zdravil (ATC=L01&L02) ter povprečne rasti vseh pripravkov skupaj. Rast je podana kot delež rasti prodaje po veleprodajni ceni določenega leta in kategorije glede na predhodnje leto. Podatki so povzeti iz PharmMIS zbirke podatkov.

Figure 2: Comparison of market increase of oncology drugs (ATC=L01&L02) towards the overall drug market. The market increase is valued in wholesale prices of a particular year compared to the previous year. Data was obtained from the PharmMIS database.

2 Tarčna onkološka zdravila

S pojmom tarčna onkološka zdravila opisujemo zdravila z delovanjem na tarče, ki se drugače izražajo (kvantitativno ali kvalitativno) v neoplastičnih celicah v primerjavi z normalnimi celicami. (4) Tarčna zdravila so na ta način visokoselektivna in imajo potencial večje učinkovitosti in varnosti od »klasičnih« onkoloških zdravil, zato bolnika bistveno manj obremenjujejo z neželenimi učinki. (5) Takšna zdravila se vedno bolj uveljavljajo pri zdravljenju raka, za zdravstvene sisteme pa predstavljajo nov izziv na področju financiranja. Na sliki 3 so predstavljene razlike v trgih tarčnih onkoloških zdravil za izbrane evropske države. (1, 2)

Raziskovalci Fakultete za farmacijo smo pred kratkim (februar 2008) objavili raziskavo na temo dostopnosti tarčnih onkoloških zdravil v Sloveniji in izbranih evropskih državah. (6) Raziskava je bila opravljena za obdobje od prve uporabe v eni izmed izbranih držav do konca leta 2005. Države s katerimi smo primerjali Slovenijo so bile: Avstrija, Francija, Italija, Nemčija, Švedska, Švica in Združeno kraljestvo. Raziskava je vključila tarčna onkološka zdravila, ki so imela prvo uporabo v eni izmed izbranih držav pred koncem leta 2005. Prodajni podatki so bili uporabljani kot nadomestni kazalec dejanske uporabe zdravil. Dostopnost do tarčnih onkoloških zdravil je bila ovrednotena s časom vstopa zdravila v zdravstveni sistem, z rastjo uporabe zdravila po vstopu v zdravstveni sistem in z uporabo zdravila ob koncu leta 2005.

2.1 Ključni izsledki raziskave Fakultete za farmacijo

V raziskavo so bila zajeta tarčna zdravila, ki so bila v primerjanih državah registrirana pred letom 2005. Na tem mestu navajamo učinkovino, zaščiteno ime zdravila ter vrsto raka, za katerega je bilo zdravilo registrirano pred letom 2005: alemtuzumab (MabCampath®, levkemija), bevacizumab (Avastin®, rak debelega črevesa), bortezomib (Velcade®, multipli mielom), cetuksimab (Erbix®, rak debelega črevesa in danke), erlotinib (Tarceva®, rak pljuč), ibritumomab tiuksetan (Zevalin®, ne-Hodgkinov limfom), imatinib mesilat (Glivec®, levkemija), rituksimab (Mabthera®, ne-Hodgkinov limfom), trastuzumab (Herceptin®, rak dojke).

Čas vstopa tarčnih onkoloških zdravil v Sloveniji je bil v večini primerov podoben času vstopa (<0,5 oz. 0,75 leta) v ostalih izbranih državah, razen v primeru: alemtuzumaba (3,25 leta po prvem vstopu, ki pa je imel visoka uporaba ob samem vstopu l. 2005), rituksimaba (3,25 leta po prvem vstopu, ki pa je imel visoko rast uporabe) in trastuzumaba (1,5 leta kasneje, ki pa je imel skokovit porast uporabe po tretjem kvartalu l. 2003). Vstop imatinib mesilata je bil v Sloveniji, poleg Francije in Švice, med prvimi. V Sloveniji pa je značilna nizka rast uporabe po vstopu.

V nadaljevanju so posebej opisana zdravila, ki so vstopala v eno izmed držav šele z letom 2004 oz. kasneje. S tem je bila možnost njihove uporabe manjša od 2 let v obdobju analize. Cetuksimab je imel v Sloveniji nizko rast uporabe, ki je bila primerljiva s Švedsko. Najnižja rast je bila v Združenem kraljestvu. Erlotinib je imel nizko uporabo ob vstopu, ki je bila primerljiva z Združenim kraljestvom. Bortezomib je imel v Sloveniji visoko uporabo ob vstopu, a ni imel pomembne rasti v nadaljevanju, kar je primerljivo z Združenim kraljestvom. Bevacizumab je imel v Sloveniji nizko rast uporabe, ki je bila primerljiva z Združenim kraljestvom. Ibritumomab tiuksetan se v Sloveniji, podobno kot tudi v Franciji, Švici in Združenem kraljestvu, ni uporabljal do konca leta 2005.

Ob koncu leta 2005 je bila uporaba bevacizumaba, erlotiniba, imatinib mesilata in rituksimaba najnižja med izbranimi državami, uporaba bortezomiba in cetuksimaba druga najnižja (le nekoliko višja od uporabe v Združenem kraljestvu) in uporaba alemtuzumaba in trastuzumaba ne med najnižjimi, a še vedno pod povprečjem izbranih držav.

2.2 Razlogi za razlike v uporabi

Potencialni razlogi za razliko v uporabi bi bile lahko razlike med državami in sicer: v bremenu bolezni, kupni moči, alokaciji virov za

zdravstvo, prioriteti bolezenskih področij (zdravstvenih stanj), poziciji farmakoterapije v klinični praksi v primerjavi s kirurgijo in radioterapijo ter organizaciji zdravstvenega sistema.

Za Slovenijo je bila v obdobju analize v večini primerov značilna relativno visoka smrtnost glede na relativno nižjo pojavnost posameznih kategorij rakov v primerjavi z ostalimi državami (*relativno veliko breme bolezni*). Še posebno značilna je bila asinhronost med pojavnostjo in smrtnostjo pri raku dojke, kar bi bil lahko tudi eden izmed razlogov za večjo rast uporabe trastuzumaba v primerjavi z drugimi učinkovinami. Stopnja umrljivosti ter stopnja pojavnosti sta za izbrane evropske države prikazani v preglednici 1 in 2. (7)

V tem primeru pa ne gre zanemariti tudi razpoložljivost dokazov o učinkovitosti v primeru adjuvantne terapije s trastuzumabom I. 2003, dobre organizacija pacientov, empatije do pacientov ženskega spola za katere je bilo zdravilo namenjeno (rak dojke) ter rutinskega diagnostičnega testiranja (čezmerna izraznost HER2), ki je omogočala večjo učinkovitost zdravljenja.

Kupna moč lahko le deloma razloži razlike v uporabi med državami in sicer v primeru alemtuzumaba, rituksimaba in trastuzumaba, kjer je bila dostopnost v Sloveniji glede na kupno moč nad povprečjem izbranih držav.

Preglednica 1: Stopnja umrljivosti posameznih vrst raka (na 100,000 prebivalcev) v izbranih evropskih državah glede na podatke iz zbirke podatkov Globocan 2002.

Table 1: Mortality rates (per 100,000 inhabitants) of different types of cancer in selected European countries obtained from the Globocan 2002 database.

Država	rak dojke	rak debelega črevesa in danke	pljučni rak	limfom	multipli mielom	levkemija
Avstrija	20	33	42	6	4	8
Francija	19	29	44	8	4	8
Italija	20	30	57	9	4	9
Nemčija	22	37	48	7	5	9
Slovenija	20	32	49	6	4	7
Švedska	17	28	35	9	6	8
Švica	19	25	41	8	5	7
Združeno kraljestvo	22	29	60	8	4	7

Preglednica 2: Stopnja pojavnosti posameznih vrst raka (na 100,000 prebivalcev) v izbranih evropskih državah glede na podatke iz zbirke podatkov Globocan 2002.

Table 2: Incidence rates (per 100,000 inhabitants) of different types of cancer in selected European countries obtained from the Globocan 2002 database.

Država	rak dojke	rak debelega črevesa in danke	pljučni rak	limfom	multipli mielom	levkemija
Avstrija	57	64	47	15	6	11
Francija	68	57	45	15	6	13
Italija	64	66	65	18	8	14
Nemčija	68	77	52	14	6	13
Slovenija	48	57	54	12	4	9
Švedska	74	61	34	16	6	12
Švica	68	64	51	17	6	12
Združeno kraljestvo	69	61	67	16	7	12

Ravno tako razlik ne uspemo v celoti pojasniti s samo *alokacijo virov* za zdravstvo, saj je delež BDP, ki ga je Slovenija namenila zdravstvu v obdobju analize, znašal ca 8,8%, kar je bilo nekje v povprečju ostalih držav ter vmes med najnižjim deležem v Združenem kraljestvu (8,0% BDP) ter najvišjim deležem BDP, ki se je namenil zdravstvu v Švici (11,4% BDP).

Podatki o znatno višji rasti trga zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev (»onkološka zdravila«) glede na celoten trg vseh zdravil izključujejo možnost, da bi bilo področje onkologije depriviligirano v primerjavi z drugimi boleznimi.

Glede na vpetost v evropski prostor pa najverjetneje *ni pričakovati*, da bi obstajale znatne razlike v klinični doktrini, ki bi zdravljenje z zdravil postavljalo v podrejen položaj glede na kirurgijo in radioterapijo v primerjavi z izbranimi državami.

Glede na navedeno bi lahko razloge za razlike v uporabi tarčnih onkoloških zdravil iskali v kombinaciji zgoraj navedenih dejavnikov, poleg tega pa tudi v načinu umeščanja novih zdravil v slovenski zdravstveni sistem.

3 Povzetek okrogle mize strokovnjakov in pacientov na temo dostopnosti onkoloških zdravil

Okroglo mizo, ki je skušala pojasniti aktualna vprašanja vstopa novih onkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem ter njihove dostopnost bolnikom, je organizirala Katedra za socialno farmacijo, Univerza v Ljubljani- Fakulteta za farmacijo dne 8.5.2008. (8) Okrogle mize so se na udeležili predstavniki pacientov, strokovne javnosti, oblikovalcev zdravstvene politike in medijev.

Na tem mestu povzemamo razpravo panelistov ter ostalih udeležencev okrogle mize. Posamezni komentarji in predlogi ne odražajo nujno mnenja vseh panelistov oz. udeležencev okrogle mize.

3.1 Način odločanja o umestitvi zdravil v zdravstveni sistem:

Potrebno je vzpostaviti *sistemske kriterije* za odločanje o financiranju novih onkoloških zdravil. Sistemski kriteriji naj bodo transparentno zastavljeni. Z njimi naj bodo seznanjeni tudi bolniki.

- Potrebno je vzpostaviti *enoten način umeščanja zdravil* v zdravstveni sistem ter njihovega financiranja. To pomeni poenotenje odločanja o bolnišničnih zdravilih, ki se odvija v okviru Zdravstvenega sveta, ter o ambulantno predpisanih zdravilih, ki se odvija v Komisiji ZZS za razvrščanje zdravil.
- Odločanje o umestitvi novih onkoloških zdravil, ki se izvaja le enkrat letno, zavira dostop do bolnišničnih zdravil. Argument za enkrat letno odločanje o umestitvi teh zdravil v sistem naj bi bil pregled nad vsemi predlogi, ki so podani v izbranem letu. Smiselno bi bilo postaviti sistem, kjer bi se o *umestitvi novih zdravil odločalo dvakrat letno*, kakor že velja za ambulantno predpisana zdravila.

- Pri odločanju o financiranju bi bilo potrebno *ločiti onkološka zdravila med seboj glede na korist*, ki jo lahko vrednotimo s podaljšanjem preživetja ipd.
- Umeščanje tarčnih zdravil bi se moralo izvajati *po eni strani hitro* in brez večjih zamikov po registraciji, po drugi strani pa s *postopno in nadzorovano rastjo uporabe* v skladu s pridobljenimi kliničnimi izkušnjami ter dodatnimi informacijami o učinkovitosti in varnosti zdravila.

3.2 Financiranje novih onkoloških zdravil

- *Cene novih onkoloških zdravil so nenormalno visoke*, kar posledično otežuje njihovo financiranje.
- Zaradi vse večjih izdatkov zdravstvene blagajne širitve programov ter uvajanje novih zdravstvenih programov ob dosedanji *stopnji financiranja* ne bodo možne.
- *Samoplačništvo ne sme biti način financiranja* dragih onkoloških zdravil v Sloveniji.
- Potencialne širitve programov in uvedbe novih programov bodo zahtevale umik oz. *omejitev predpisovanja že obstoječih zdravil*-realokacijo sredstev iz manj na bolj smiselne programe.
- V razmislek je bil podan predlog o ustanovitvi *posebnega sklada za financiranje tarčnih onkoloških zdravil*.

3.3 Upravljanje sistema, klinične prakse ter nadzor nad uporabo zdravil:

- Potrebno je izvesti *profesionalizacijo upravljanja zdravstva* in ločiti zdravstvo od zdravstvene politike.
- Tarčna onkološka zdravila bi morala dajati le za to *usposobljeno osebje*.
- ZZS bi morala zagotoviti *centraliziran sistem nadzora uporabe tarčnih onkoloških zdravil* po posameznih bolnišnicah.

3.4 Raziskave klinične učinkovitosti, farmakoepidemiologija, farmakoekonomika ter raziskave organiziranosti zdravstvenega sistema:

- Smiselno bi bilo izvajati večje število *kliničnih raziskav*, ki bi omogočile pridobitev izkušenj ter dodatnih informacij za informirano umeščanje zdravil v zdravstveni sistem. Pri tem bi bilo potrebno vzpostaviti sistem, ki bi nosilcem dovoljenja za promet z zdravilom omogočal konstruktivno planiranje aktivnosti in interes po izvajanju in financiranju takšnih študij.
- Za informirano umeščanje zdravil bi bile potrebne *farmakoekonomske in farmakoepidemiološke raziskave*. Izsledki farmakoekonomskih raziskav trenutno še nimajo večje vloge pri odločanju o umestitvi zdravil v zdravstveni sistem.
- Trenutno primanjkuje *raziskav organiziranosti zdravstvenega sistema*.

3.5 Državni program in prioritete v zdravstvu:

- Potrebno bi bilo čimprej sprejeti in izvajati državni program nadzora raka.
- Pomemben dejavnik za definiranje prioritete zdravstvenih programov bi morali biti bolniki. Upoštevati bi bilo potrebno vse bolnike in ne samo onkološke.

4 Vrednotenje zdravstvenih tehnologij

Nova zdravila predstavljajo vedno večje izzive zdravstvenim sistemom, ki iščejo nova ravnotežja med zagotavljanjem najnovejših pridobitev bolnikom ter zmožnostjo proračunov. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij (ang. Health Technology Assessment) je področje zdravstva, ki se pospešeno razvija in skuša postaviti nove načine racionalnega ter na izsledkih temelječega odločanja. Del takšnega vrednotenja je tudi področje zdravstvene ekonomike oz. farmakoekonomike, kadar se obravnava področje zdravil. S pomočjo teh orodij se vrednoti dodatne koristi, ki jih nove tehnologije predstavljajo glede na obstoječe standarde zdravljenja v relaciji do dodatnih stroškov, ki jih novejša in dražja tehnologija običajno zahteva. Mejno razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, ki je še sprejemljiv za zdravstveni sistem, vsaj v nekaterih državah predstavlja eksplicitni kriterij pri umeščanju zdravil, v drugih državah pa mogoče le enega izmed možnih kriterijev odločanja. Nova merila Zdravstvenega sveta, ki so bila sprejeta v letu 2008, so postavila to vrednost na raven 30.000 EUR oz. 45.000 EUR za pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja po »palčnem« principu dvakratnika oz. trikratnika BDP na prebivalca. (9) Poleg arbitrarnega načina, so druge države mejne vrednosti postavile tudi na podlagi pregleda preteklih odločitev, preko vrednotenja mejne vrednosti alternativnih strategij obravnave končne ledvične odpovedi (t.i. dializni standard) ter z metodološkimi pristopi, kjer so v raziskave vključevali paciente, svojce, zdravstveno osebje oz. splošno populacijo.

Pred kratkim smo na Fakulteti za farmacijo izvedli raziskavo, ki je ovrednotila, koliko je splošna populacija pripravljena plačati za dodatno leto življenja. (10) Naključnemu vzorcu iz splošne populacije polnoletnih oseb smo poslali 1500 vprašalnikov s kontingenčnim vrednotenjem. Posameznike smo povpraševali o njihovi pripravljenosti plačevanja na novo, hipotetično onkološko zdravilo, ki podaljša življenje bolnikov z rakom za eno leto.

Povprečni mesečni znesek, ki ga je bila splošna populacija pripravljena plačevati, je znašal 12,04, kadar je bilo doživljenjsko tveganje za rakom 30% in korist zdravila eno dodatno leto življenja. V primeru, ko je bila korist zdravila tri dodatne mesece življenja, so bili posamezniki pripravljeni mesečno plačevati v povprečju 9,80 EUR, v primeru koristi

dodatnih let življenja pa 16,55 EUR. Ocenjena pripravljenost za plačilo za dodatno leto življenja je tako znašala 61.909 EUR, ko je bila korist zdravila tri dodatne mesece življenja. Ta vrednost se je spremenila na 19.921 EUR na dodatno leto življenja, ko je bila korist zdravila eno dodatno leto življenja, oz. 8.917 EUR na dodatno leto življenja, ko je bila korist zdravila tri dodata leta življenja.

5 Zaključek

Slovenija po samem trendu rasti trga onkoloških zdravil sledi drugim evropskim državam. Pri tem pa se bolniki soočajo s podobnimi izzivi kot v drugih državah. Ti zahtevajo iskanje novih in učinkovitih pristopov zagotavljanja optimalne in racionalne farmakoterapije ter dostopnosti zdravil bolnikom.

6 Literatura

1. Prodaja na ravni veleprodaje za Slovenijo v obdobju 1999-2007 ter za Hrvaško v obdobju 2000-2007. PharmMIS database, MIS Consulting d.o.o
2. Prodaja na ravni veleprodaje za Avstrijo, Francijo, Nemčijo, Italijo in Zdrženo v obdobju 1997-2007. IMS MIDAS, IMS Health. Norwalk, USA.
3. Kos M, Obradović M, Mrhar A, Zucchini- Godina J. Vstop novejših onkoloških zdravil slovenski zdravstveni sistem ter njihova dostopnost bolnikom. Zdrav Vestn 2007; (76): 529-538.
4. Rotea W, Everardo DS. Targeted drugs in oncology: New names, new mechanisms, new paradigm. American Journal of Health-System Pharmacy. 2003; 60: 1233-1243.
5. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. Nature Reviews Cancer. 2006; 6: 714-727.
6. Kos M, Obradović M, Mrhar A. Accessibility to targeted oncology drugs in Slovenia and selected European countries. European Journal of Cancer 44 (2008) 408-418
7. Globocan 2002. CancerMondial. URL: <http://www-dep.iarc.fr/> (Dostop: 7.4.2009)
8. Okrogla miza: »Vstop novih onkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem ter njihova dostopnost bolnikom« na Fakulteti za farmacijo 8. maja 2008. URL: <http://www.sf.ffa.uni-lj.si/> (Dostop: 10.4.2009)
9. Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji. Zdravstveni svet, Ministrstvo za zdravje RS. 3.9.2008. URL: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/ZS_IN_RS_K/Postopek_-_uvodni_del.pdf (Dostop: 10.4.2009)
10. Obradović M, Mrhar A, Kos M. Willingness to pay for a life-year gained from the societal perspective. Doktorat Obradović M. Fakulteta za farmacijo, 2009.

Državni presejalni programi za raka

National cancer screening programs

Maja Primic - Žakelj, Mateja Krajc, Vesna Zadnik

Povzetek: Izhodišče: Presejanje za raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s preprostimi preiskavami med ljudmi, ki še nimajo nobenih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Vsakemu pozitivnemu testu morajo slediti diagnostične preiskave. Svet Evropske zveze je državam članicam leta 2003 priporočil, da uvedejo presejanje za raka dojke, materničnega vratu in debelega črevesa in danke kot organiziran populacijski program. Le takšni programi zagotavljajo zadostno udeležbo ciljnih skupin prebivalcev, s tem pa zmanjšanje umrljivosti za rakom. Dodaten pogoj za uspeh je kakovost vseh postopkov, vključno s pravočasnim in kakovostnim zdravljenjem pri presejanju odkritih sprememb. Do leta 2007 je pretežni del držav Evropske zveze uvedel ali pa pripravlja te presejalne programe.

Stanje v Sloveniji: V Sloveniji je zaenkrat utečen populacijski presejalni program za raka materničnega vratu (Program ZORA). Presejalna programa za raka dojke (Program DORA) in za raka debelega črevesa in danke (Program SVIT) sta še v fazi zagona.

Abstract: Background: Cancer screening is a public health intervention, where simple tests are used across a healthy population in order to identify individuals who have disease, but do not yet have symptoms. Diagnostic examination must follow every positive test. In 2003, The Council of the European Union recommended member states to implement population based screening programs for breast cervical and colorectal cancer. Only such an approach can achieve sufficient participation of the target population, thereby reducing mortality from cancer. In addition, appropriate quality assurance at all levels with timely and quality assured treatment of screen detected cancers is indispensable for screening to be a success. Till 2007, many of the member states implemented or are starting to implement population based cancer screening.

The situation in Slovenia: In Slovenia, cervical cancer screening is the only implemented population based program, while breast (DORA program) and colorectal cancer screening (SVIT program) programs are in the stage of development.

1 Uvod

Rak je skupno ime za nekaj sto malignih bolezni, ki so po svetu, pa tudi v Sloveniji, različno pogoste. Bolnikov z njimi je povsod iz leta v leto vedno več, pa tudi med vzroki smrti so v razvitem svetu in v Sloveniji na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja. Pomembno mesto pri obvladovanju raka ima sekundarna preventiva, ki je namenjena čim prejšnjemu odkrivanju raka ali predrakavih sprememb. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje večine rakov uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji razvoja.

Čim prejšnjo diagnostiko pri že zaznavnih kliničnih znakih imenujemo zgodnje odkrivanje (1). Za odkrivanje nekaterih vrst raka pa so na voljo bolj ali manj preproste preiskave, testi, s katerimi se da pri ljudeh, ki še nimajo nobenih težav, ugotoviti, ali je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz "screening", v slovenščini pa se uveljavlja prevod presejanje, saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki bi lahko bili bolni. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave (1).

Presejanje je lahko individualno, na pobudo posameznikov ali zdravnikov. Slaba stran individualnega presejanja je, da je večinoma tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del ljudi, zato je

njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh majhen. Za zmanjšanje umrljivosti je treba pregledati pretežni del (vsaj 70 %) ciljne skupine prebivalstva, kar je mogoče doseči z organiziranim, populacijskim presejanjem. Na preiskave sistematično vabimo skupine ljudi bodisi z osebnimi vabili bodisi z oglaševanjem v sredstvih javnega obveščanja.

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger (2): bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem, zdravljenje mora biti uspešno, na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko pri presejanju odkritih sprememb in za njihovo zdravljenje, preiskava mora biti zanesljiva, cenovno ugodna, preprosta za izvedbo in za preiskovance sprejemljiva; za javnozdravstveni učinek je pomembno, da se večina povabljenih odzove vabilu na preiskavo.

Iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih mnogi sploh ne bodo zboleli ali umrli za rakom, ima tudi svojo slabo stran: če drugega ne, lahko povzroči zaskrbljenost ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna ali boleča. Kot večina preiskav v medicini imajo tudi presejalne nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Njihov delež je sicer majhen, vendar če je rezultat napačno negativen, lahko preiskovancu nepravilno zagotovimo, da je zdrav, pa ima v resnici že začetno bolezen. Napačno pozitivni rezultati pa povzročajo po nepotrebnem zaskrbljenost in bremenijo zdravstveni sistem z nepotrebnimi nadaljnimi preiskavami. Prav zato je v

presejanju pomembna čim večja kakovost, ki zagotavlja kar najmanjši delež napačnih izvidov.

2 Priporočila Sveta Evropske zveze o presejanju za raka

Decembra 2003 je Svet Evropske zveze sprejel priporočila o presejanju za raka, ki obvezujejo države članice, da uvedejo priporočene presejalne programe za raka in čez najkasneje 4 leta poročajo o njihovi uvedbi (3). Priporočila Sveta Evropske zveze se nanašajo na implementacijo presejalnih programov, registracijo in upravljanje s podatki, nadzor, izobraževanje in uvajanje novih presejalnih testov.

Pri implementaciji so priporočili državam, naj uvedejo le tiste populacijske presejalne programe, za katere je znanstveno potrjeno, da zmanjšajo umrljivost za rakom. Ker je za uspeh programa pomembna vrhunska kakovost vseh postopkov, naj bodo programi organizirani v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti. Udeleženci programov morajo biti seznanjeni z vsemi prednostmi in pomanjkljivostmi presejanja. Pri odločanju o uvedbi presejalnih programov na državni ali regijski ravni naj države upoštevajo breme bolezni in zdravstvene zmožljivosti, ki so na voljo, možne stranske učinke presejanja in njegove stroške ter izkušnje iz raziskav in pilotnih projektov.

Za vodenje organiziranih presejalnih programov naj države zagotovijo centraliziran informacijski sistem in poskrbijo, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je udeležba čim večja. Posebej je treba paziti na to, da je presejanje enako dostopno vsem skupinam prebivalstva, pri čemer je treba upoštevati tudi posebne potrebe nekaterih skupin.

V skladu z zakonskimi predpisi o varovanju osebnih podatkov je treba zbirati in obdelati vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalne preiskave in diagnostičnih preiskav. Redno je treba spremljati in nadzirati kazalce uspešnosti programa in o njih seznanjati javnost in osebje, ki sodeluje pri presejanju.

Posebno pozornost je treba nameniti dodatnemu usmerjenemu izobraževanju osebja, ki sodeluje pri presejanju, saj mora biti ustrezno usposobljeno, da lahko zagotavlja čim kakovostnejše presejanje.

Svet Evropske zveze je priporočil državam, da v organiziranih presejalnih programih uporabijo naslednje teste:

1. pregledovanje celic v brisu materničnega vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Začne naj se med 20. in 30. letom starosti, ne pa prej ali kasneje;
2. mamografski pregled za odkrivanje raka dojke pri ženskah v starosti 50–69 let v skladu z Evropskimi priporočili o zagotavljanju kakovosti (3);
3. test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri moških in ženskah, starih 50–74 let.

Za vse druge preiskave pa so strokovnjaki menili, da še ni dovolj dokazov, da bi jih uporabili v populacijskih presejalnih programih; izvajajo naj se samo kot raziskovalni programi, ki morajo šele ovrednotiti vpliv tovrstnih preiskav na zdravje prebivalstva.

3 Presejanje za raka v državah Evropske zveze

V skladu s priporočili Sveta so sodelavci Evropske komisije v drugi polovici leta 2007 opravili raziskavo med vsemi članicami Evropske zveze o tem, v kolikšni meri izpolnjujejo priporočila o presejanju (4). Izkazalo se je, da je bilo do tedaj populacijsko presejanje za raka dojk v starosti 50–69 let že uveljavljeno v 11 državah, v 11 so programe uvajali, v večini preostalih pa je bil ženskam na voljo vsaj preventivni mamografski pregled.

Čeprav je pregledovanje celic v brisu materničnega vratu za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb najdlje uveljavljena vrsta presejanja za raka, pa je imelo leta 2007 utečene populacijske programe samo 7 držav, v večini preostalih (razen dveh) pa so imeli vsaj priporočila o tem, kdaj naj se ženske udeležujejo preventivnih pregledov (4).

Populacijsko presejanje za raka debelega črevesa in danke se šele uvaja, zato je na tem področju še največ razlik med državami, tudi v tem, katero preiskavo uporabljajo kot presejalno. Ponekod so se odločili za endoskopsko preiskavo (kolonoskopijo ali fleksibilno sigmoidoskopijo), čeprav je za presejanje priporočen test za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu. Prve evropske smernice za zagotavljanje kakovosti še niso dokončane, tako da na ravni Evrope zaenkrat še ni enotnih priporočil. Organizirane presejalne programe je v letu 2007 uvajalo 12 držav (4).

4 Presejanje za raka v Sloveniji

V Sloveniji je zaenkrat utečen populacijski presejalni program za raka materničnega vratu (Program ZORA). Presejalna programa za raka dojke (Program DORA) in za raka debelega črevesa in danke (Program SVIT) sta še v fazi zagona.

Program ZORA: Rak materničnega vratu je ena od redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Preiskavo celic v brisu materničnega vratu sta že leta 1941 opisala Papanicolaou in Traut, zato se imenuje tudi test PAP. Preiskava se je v 50. letih prejšnjega stoletja začela uveljavljati kot presejalna za odkrivanje predrakavih sprememb pri na videz zdravih ženskah, bodisi kot sestavni del rednih ginekoloških pregledov (npr. v Sloveniji) ali kot del preventivnih programov, kjer bris lahko odvzame tudi drugo zdravstveno osebje, npr. splošni zdravniki (v Angliji) ali medicinske sestre (na Finskem).

Spremljanje zbolewnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu v Evropi in drugod po svetu je pokazalo, da je uspešnost pri zmanjševanju bremena te bolezni različna. Odvisna je od tega, koliko žensk prihaja na redne preglede in kakšni so postopki za zagotavljanje kakovosti od odvzema brisa do njegovega pregleda, in od tega, kako obravnavajo ženske s predrakavimi spremembami. Primerjava incidence in umrljivosti med državami zahodne in vzhodne Evrope nakazuje, da so razlike predvsem posledica različnih organizacijskih pristopov do reševanja tega problema.

Čeprav so bili v Sloveniji že leta 1960 uvedeni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom brisa materničnega vratu za odkrivanje predrakavih sprememb, tj. individualno ali oportunistično presejanje, (neorganiziran program), ni kakovosti celotnega presejalnega

postopka, od odvzema brisa do njegovega pregleda v laboratoriju, nihče sistematično spremljal, prav tako niso bila vzpostavljena merila, po katerih bi bilo mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, diagnostična obravnava žensk pa je bila kljub strokovnim priporočilom neuskajana. Te pomanjkljivosti je bolj ali manj odsevala tudi incidenca raka materničnega vratu, ki jo od leta 1950 spremlja Register raka Republike Slovenije (RRS). V Sloveniji so začeli uvajati redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme brisa materničnega vratu na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki. Učinkovitost preventivnih pregledov se je pokazala z zmanjševanjem zbolewnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu. Po podatkih RRS se je letna incidenca manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se je začela znova večati in je leta 1997 dosegla vrh (23,1/100.000, 241 novih primerov). Incidenca se je večala predvsem med ženskami, mlajšimi od 54 let.

Neučinkovitost dotedanjega sistema preventivnih ginekoloških pregledov naj bi izboljšal organiziran presejalni program, ki je po začetni pilotni fazi v ljubljanski in obalni zdravstveni regiji stekel na državni ravni leta 2003. Državni program ZORA (po črkah iz naslova programa – Zgodnje Odkrivanje predRAKavih sprememb materničnega vratu; poslej: DP ZORA) je bil vzpostavljen zato, da bi zmanjšali zbolewnost in umrljivost za rakom materničnega vratu v Sloveniji. Program ima za cilj povečati delež žensk v ciljni starostni skupini od 20 do 64 let, ki se udeležujejo rednih presejalnih pregledov brisa materničnega vratu, na najmanj 70 %, tudi s pisnimi vabil tistim, ki se teh pregledov same ne udeležujejo. Za pošiljanje vabil ženskam, ki so si že izbrale svojega ginekologa (t. i. »opredeljenim ženskam«), a v določenem intervalu (3 leta) same ne pridejo na pregled, so zadolženi ginekologi, neopredeljenim pa jih pošilja Register ZORA. Ta deluje tudi kot varnostni mehanizem: vabila pošilja vsem ženskam ustrezne starosti, ki v štirih letih nimajo registriranega izvida. Ker mora vsak organizirani program stremeti tudi k vrhunski kakovosti vseh postopkov, so bile tudi za vse postopke programu ZORA izdelane smernice za zagotavljanje kakovosti. Poleg smernic so bile pripravljene tudi zakonske podlage, ki so jih potrdili ustrezni državni organi (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Pomemben dosežek programa je vzpostavitev centralnega informacijskega sistema (Registra ZORA) na Onkološkem inštitutu Ljubljana v službi Epidemiologija in register raka, v katerem se zbirajo vsi izvidi brisov materničnega vratu in izvidi patohistoloških preiskav iz vseh slovenskih laboratorijev za ginekološko citopatologijo. Skupaj s podatki Registra raka RS omogoča spremljanje stopnje pregledanosti, presejalnega in morebitnih diagnostičnih postopkov. Predpogoj za ta sistem pa je bila prvič doslej standardizirana dejavnost laboratorijev za ginekološko citopatologijo, kar omogoča spremljanje dela laboratorijev. Do leta 2003, odkar spremljamo rezultate večine laboratorijev, take ocene sploh niso bile dosegljive. Sprememba terminologije citoloških sprememb leta 2006 naj bi dodatno prispevala k boljšemu ločevanju bolj od manj nevarnih sprememb v brisu materničnega vratu. Eden od razlogov za razlike med laboratoriji je bil, da do leta 2006 v Sloveniji ni bilo organiziranega enotnega izobraževanja za presejalce. Spremembe v brisu so tako subtilne, da ni čudno, da jih laboratoriji ocenjujejo različno in po svojih merilih. V

letu 2006 je bila na Onkološkem inštitutu Ljubljana s pomočjo kanadske učiteljice ustanovljena *Šola za presejalce*.

V dobrih treh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje RMV se je v ciljni skupini žensk, zajetih v program ZORA (od 20 do 64 let), povečala stopnja pregledanosti (delež žensk z najmanj enim izvidom BMV v zadnjih treh letih) na ciljno vrednost, 70 %. Pregledanost je zadovoljliva le do 50. leta starosti, ko je ogroženost žensk največja, premajhna pa je pri starejših, med 50. in 64. letom. Več skrbi bo treba posvetiti tudi regijskim razlikam in povečati odziv tam, kjer je še vedno premajhen (12, 13).

Podatki Registra raka za Slovenijo kažejo, da se incidenca RMV zmanjšuje; leta 2007 je bilo registriranih 151 novih primerov, kar je za 23 % manj kot leta 2003. Incidenca je manjša predvsem v najbolj ogroženi skupini žensk med 35. in 49. letom starosti, pri katerih je tudi največ patoloških izvidov brisov materničnega vratu (13).

Program DORA: Podobno kot drugod v razvitem svetu je tudi v Sloveniji rak dojke najpogostejši rak pri ženskah. V zadnjih letih zbolijo v Sloveniji letno več kot 1000 žensk (14). Čeprav se preživetje bolnic izboljšuje, pa ostaja rak dojke pri ženskah na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka (14). Eden od razlogov je zagotovo ta, da je pri nas premalo boleznih odkrite v omejenem stadiju, ko je zdravljenje najuspešnejše. Zato stroka že več kot 10 let opozarja, da je stanje mogoče izboljšati le z organiziranim, populacijskim presejalnim programom z mamografijo (15).

Leta 2004 je Zdravstveni svet sprejel in potrdil Predlog za uvajanje programa organiziranega presejanja za raka dojke v Sloveniji in Onkološkemu inštitutu Ljubljana poveril pripravo strokovnih in organizacijskih temeljev za državni program in za izvedbo projekta presejalnega programa. Program DORA, kot smo ga poimenovali po zgledu programa ZORA, je bil dokončno organizacijsko zastavljen s pomočjo evropske svetovalne skupine januarja 2007, Zdravstveni svet pa je dopolnitve potrdil marca 2007. Program predvideva centralno vodenje, dva presejalno–diagnostična centra v Ljubljani in Mariboru in dodatne mobilne presejalne enote.

Načrt programa DORA sledi Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju (4). V skladu s temi smernicami so ključni elementi kakovostnega presejalnega programa za raka dojke ustrezna izobraženost in strokovna usposobljenost multidisciplinarnega tima, ki sodeluje v presejanju in diagnostiki, predvsem radiologov in radioloških inženirjev, patologov, kirurgov, medicinskih sester in administrativnega osebja. Za mamografske naprave so predpisani parametri tehnične kakovosti, ki jih je treba preverjati dnevno. Vse mamografske slike neodvisno odčitavata po dva radiologa; s tretjim, nadzornim, pa se na posebnem sestanku skupaj odločijo, kakšen naj bo postopek pri ženski, pri kateri sta prva dva odčitovalca zapisala različen izvid. Če je potrebna diagnostična obravnava, je vključen multidisciplinarni tim. Za program smo vzpostavili poseben informacijski sistem – aplikacijo DORA, ki omogoča redno spremljanje kazalcev kakovosti programa in nemoten potek dela. Ciljna populacija žensk, ki jo vsaki dve leti vabimo na presejalno mamografijo, je stara 50–69 let. S posebnimi metodami promocije programa skušamo pri njih doseči ustrezno odzivnost. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami, kar je tudi končni cilj programa DORA.

Glavne novosti in prednosti, ki jih med zdravstvene storitve prinaša presejalni program DORA, so ločena obravnava simptomatskih in zdravih žensk, ki prihajajo na presejalno mamografijo, ločen način financiranja in uvedba plačevanja po številu opravljenih mamografij in odčitavanj ter uvedba mobilnih enot. Novost je tudi digitalna mamografija v presejanju in centralizacija organizacije - osebje, stalno zaposleno v presejanju, je pod enotnim strokovnim in organizacijskim nadzorom. Pomembna je še uvedba dnevnega preverjanja tehnične kakovosti digitalnih mamografskih aparatov.

V letu 2007 je bil vzpostavljen prvi presejalni in diagnostični center na Onkološkem inštitutu Ljubljana, program pa je začel delovati v mestni občini Ljubljana. Poteka tako, da ženska dobi tri tedne pred naročenim pregledom pisno vabilo. Ko pride na pregled, jo v presejalnem centru sprejme zdravstveni administrator, radiološki inženir pa opravi presejalno mamografijo. Če je rezultat mamografije pozitiven, opravi odgovorni radiolog dodatne preiskave, ki so lahko neinvazivne (povečava, kompresija, druge projekcije, ultrazvočni pregled) in/ali invazivne (debeloigelna biopsija). Odgovorni radiolog mora biti izkušen v mamografskem odčitavanju in v vseh metodah nadaljnje diagnostike, za kar mora opraviti predpisan program usposabljanja. Radiolog odčitovalec mora letno odčitati najmanj 5000 presejalnih mamografij. Nadaljnja obdelava v okviru programa DORA poteka zaenkrat v presejalno-diagnostičnem centru na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ko bo presejanje steklo v vsej Sloveniji, pa bo imel to nalogo tudi center v Mariboru (UKC Maribor). Osrednjo vlogo pri presejanju ima ženska. Kakršna koli komunikacija z njo poteka tako, da ne povzroča posredne ali neposredne škode. Pomembno je, da so ženske seznanjene s koristmi in tveganji presejanja. Informacije, ki jih ženska prejme, morajo biti uravnotežene, iskrene, primerne, utemeljene na z dokazi podprti medicini, dosegljive, spoštljive in prirejene individualnim potrebam, kjer je to le mogoče. Ženske zato poleg vabila prejemajo tudi zgibanko, v kateri sta razložena potek in namen presejanja, na voljo pa je tudi telefonska številka, kamor lahko pokličejo za spremembo datuma pregleda ali za dodatna pojasnila.

Program DORA je poslal prva vabila na presejalni pregled marca 2008. Odziv vabljenih žensk je dober; presejalnega pregleda se v prvem letu udeležilo 66 % od vseh naročenih žensk. Program je stekel brez večjih tehničnih ovir in je dobro pripravljen, kar je potrdila tudi evropska strokovna komisija, ki je pred začetkom preverila organiziranost programa pred presejalnim slikanjem prve ženske in med samim potekom dela. Nadaljnje širjenje programa je odvisno predvsem od novih investicij za opremo, pa tudi razpoložljivosti usposobljenega osebja.

Program SVIT: Program je namenjen odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb in začetnega raka debelega črevesa in danke. V zadnjih letih zbolijo za rakom debelega črevesa in danke več kot 1200 Slovencev. Po pogostosti je ta bolezen pri obeh spolih skupaj na drugem mestu med vsemi rakavimi boleznimi, takoj za kožnim rakom in je zato pomemben javnozdravstveni problem. Ta je še bolj pereč zato, ker danes pretežni del teh rakov odkrivajo v razširjenem stadiju, ko so možnosti zdravljenja bistveno manjše, kot če je bolezen odkrita v omejenem stadiju, ko še ni zasevkov v bezgavkah ali oddaljenih organih. Po podatkih Registra raka RS je petletno relativno preživetje bolnikov, diagnosticiranih v omejenem stadiju, več kot 92-odstotno; žal je v tem stadiju odkritih le nekaj več kot 12 % vseh primerov (16).

Prikrita krvavitev v blatu je lahko zgodnji znanilec morebitnih resnih sprememb v debelem črevesu in danki, številne raziskave pa so pokazale, da redno pregledovanje blata v starosti 50–74 let, pri pozitivnih pa dodatna kolonoskopija in zdravljenje odkritih sprememb, zmanjšajo umrljivost za tem rakom med preiskovanci za najmanj 16 % (17). Za ta presejalni program smernice za zagotavljanje kakovosti v Evropski zvezi še pripravljajo, trenutno pa države uporabljajo različne pristope, od klasičnega testa gvajak do preiskave s fleksibilnim sigmoidoskopom ali kolonoskopom (4). Program SVIT, ki ga vodijo in koordinirajo v Zdravstvenem domu Ljubljana, bo vsako drugo leto povabil moške in ženske, stare 50–69 let, da po predhodnem pisnem soglasju doma dvakrat vzamejo vzorec blata in ga pošljejo v centralni laboratorij programa SVIT. Tam bodo opravili preiskavo na prikrito krvavitev po imunokemični metodi, vsi pozitivni pa bodo opravili kolonoskopijo in če bo treba, bodo usmerjeni na zdravljenje (18).

5 Sklep

Uvajanje populacijskih organiziranih presejalnih programov za raka je kompleksen in dolgotrajen proces, za katerega je potrebna strokovna in politična podpora. Izkušnje drugih držav, pa tudi naše kažejo, da je za učinkovito pripravo in izvedbo vsakega populacijskega presejalnega programa potreben določen čas, ponekod tudi 10 let in več. Poleg neposredne izvedbe je za vsak program namreč treba usposobiti primerno število osebja, ga povezati v multidisciplinarno time, izdelati računalniško podporo za spremljanje in ocenjevanje programa, jo povezati z registri raka in zagotoviti primerno opremo ne le za presejanje, ampak tudi zdravljenje v presejanju odkritih sprememb. V Sloveniji je vsaj eden od priporočenih presejalnih programov, program ZORA, že utečen, čeprav ga je treba nenehno dopolnjevati in izpopolnjevati; upamo, da bosta kmalu v večjem obsegu zaživela tudi programa DORA in SVIT.

6 Literatura:

1. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
2. Wilson JMG, Junger JJ. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968:34.
3. Commission of the European Communities: Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Official Journal of the European Union 2003; L327/34.
4. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
4. von Karsa L, Anttila A, Ronco G et al. Cancer screening in the European Union. Luxembourg: European Commission; 2008.
5. Kirar-Fazarinc I, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A et al. Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA. 4. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut-Register ZORA, 2005.

6. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A et al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut-Register ZORA, 2005.
7. Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007.
8. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. Ur I RS 2001; 68: 7033-8.
9. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. Ur I RS 2004; 128: 15312-3.
10. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur I RS 2002; 33: 3122-9.
11. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur I RS 2000; 65: 8093-129.
12. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.
13. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009 (v tisku).
14. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka republike Slovenije, 2008. Dostopno na: <http://www.onko-i.si/rrs>.
15. Primic-Žakelj M, Krajc M, Maučec-Zakotnik J. Presejanje za raka dojk – kje smo danes. Radiol Oncol 2006; 40 (Suppl 1): S25-30.
16. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana 2009 (v tisku).
17. Boyle P, Levin B eds. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. Dostopno na: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/>
18. Štern B ed. Program Svit: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Ljubljana: Zdravstveni dom, Enota preventive CINDI, 2008.

Akutna bolečina v klinični praksi

Acute pain in clinical praxis

Gorazd Požlep

Izveček: Bolečina je eden najpogostejših razlogov za obisk zdravnika. Bolečino je pred začetkom zdravljenja potrebno ovrednotiti, na voljo imamo različne lestvice. Bolečino moramo zdraviti vzročno. Na voljo imamo številne nefarmakološke kot tudi farmakološke načine lajšanja bolečin. Končni cilj je jakost bolečine pod 3 po vizualno analogni lestvici.

Ključne besede: akutna bolečina, lajšanje akutne bolečine, ocenjevanje bolečine

Abstract: Pain is one of the main reasons for visiting a doctor. Before we start to treat pain, we have to evaluate it, with one of the many pain scales. The best way to treat pain is to remove its cause. We can treat the pain in many different ways, by using medicaments, or with some other techniques. Our main goal in acute pain treatment is to achieve pain score below 3 onVAS.

Key words: acute pain, acute pain treatment, pain measurement

1 Uvod

Bolečina je še vedno eden od najpogostejših vzrokov za obisk zdravnika. Mednarodno združenje za proučevanje bolečine (IASP) jo je opredelilo kot »neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali pogojno poškodbo tkiva ali opisana z značilnostmi takšne okvare«.

Najboljše zdravljenje bolečine je seveda tisto, ki je vzročno, kljub temu pa ob vzročnem zdravljenju pogosto uporabljamo tudi simptomatske metode za lajšanje bolečine.

Kadar bolečina nastane hitro in traja kratek čas, govorimo o akutni bolečini, ki ima svoj biološki smisel. Opozarja nas na škodljivo dogajanje v organizmu ali njegovi neposredni okolici in ima varovalni učinek.

Če pa bolečina ostane prisotna več kot tri ali celo šest mesecev, potem govorimo o kronični bolečini. Pogosto izgubi svoj pravi smisel, pridružijo se ji še znaki anksioznosti in depresivnosti, kar stanje samo še poslabša. Lahko se razvije kronični bolečinski sindrom, ki je zelo rezistenten na zdravljenje. Zato je zelo pomembno, da akutno bolečino lajšamo in s tem preprečimo razvoj kronične bolečine (1,2,3).

2 Akutna bolečina

Je tista bolečina, ki traja od nekaj dni pa do nekaj tednov, vsekakor pa ne več kot tri mesece. Največkrat ima nek jasen sprožilni dejavnik, ko sprožilnega dejavnika ni več, tudi bolečina ponavadi postopoma postaja manj močna, dokler ne izgine.

Povprečna pojavnost akutne bolečine bi naj znašala okoli 5% in bi naj bila nižja od pojavnosti kronične bolečine, ki znaša okoli 20%.

Akutno bolečino lahko lajšamo na različne načine, pogosto so enostavni načini lajšanja kljub dokazani učinkovitosti premalokrat uporabljeni. Med njih štejemo enostavne postopke kot so na primer masaža, segrevanje,

hlajenje, pa tudi TENS (transkutana elektrostimulacija), akupunktura, magnetoterapija...

V razvitem svetu akutno bolečino najpogosteje lajšamo z zdravili. Svetovna zdravstvena organizacija je že pred skoraj dvajsetimi leti izdelala tristopenjsko lestvico za zdravljenje bolečin z zdravili. Na prvi stopnji najdemo paracetamol in nesteroidna protivnetna zdravila. Na drugi stopnji so šibki opiodi, ki jih po potrebi kombiniramo z neopiodi, na tretji stopnji, ki pokriva najmočnejšo bolečino pa so močni opiodi, ponovno pa se lahko kombinirajo z neopiodi, to je z zdravili iz prve stopnje. Kljub temu da to lestvico danes mnogi označujejo kot zastarelo, se še vedno uporablja (1,2,5,7).

3 Vrste akutne bolečine

Akutna bolečina je najpogosteje nociceptivna bolečina. Nocicepcija je proces zaznavanja bolečinskih dražljajev, v širšem smislu pomeni tudi prevajanje le teh od mesta nastanka na periferiji, preko hrbtenjače do centralnih struktur (hipotalamus, možganska skorja). V teh višjih strukturah se nociceptivni dražljaj interpretira kot bolečina.

Na periferiji imamo različne receptorje, ki so specializirani, da se odzovejo na različne tipe draženja (toplo, hladno, dotik...). Posebna skupina receptorjev pa se odzove na stimulacijo le, če je ta prekomerna, torej potencialno škodljiva (noksa je vsak za organizem potencialno škodljiv dražljaj). Zato se ti receptorji imenujejo nociceptorji. Sposobni so zaznavati bolečinske dražljaje. Gre za A delta, tanke mielinizirane in še tanjše C živčne končiče, ki niso obdani z mielinsko ovojnico. Prisotni so tako na telesni površini, kot tudi v globlje ležečih tkivih. Med tipične primere akutne bolečine spadajo: bolečina po operacijah, po poškodbah, ledvične kolike, biliarne kolike, zobobol, bolečina ob vnetjih, ob porodu, bolečina ob akutnem miokardnem infarktu in druge vrste ishemične bolečine (1,3,7).

4 Delitev akutne bolečine

Kadar bolečina prihaja iz telesne površine, govorimo o somatski bolečini, za razliko od visceralne, ki izhaja iz notranjih tkiv in organov. Delimo jo lahko tudi po jakosti, kadar je vrednost po VAL do 3 govorimo o šibki bolečini, pri vrednostih med 3 in 6 govorimo o srednje močni bolečini, nad 7 pa je bolečina močna. Po mehanizmu nastanka pa je bolečina lahko nociceptivna ali pa nevropatična (3).

5 Vrednotenje bolečine

Bolečino se do neke mere da izmeriti, seveda pa so rezultati vedno subjektivni in odvisni od sodelovanja bolnika. V nekaterih bolnišnicah in ambulantah se bolečina redno ocenjuje in tudi beleži v medicinsko dokumentacijo. Prizadevamo si, da bi bolečino danes vrednotili kot peti vitalni znak. Za ocenjevanje akutne bolečine je primerna vizualno analogna lestvica (VAL). Lestvica (tabela 1) je 11 stopenjska, položena horizontalno, na levi strani se prične z ničlo, ki pomeni stanje brez bolečine, desno se konča z deset, ki predstavlja najhujšo možno bolečino, ki si jo ocenjevalec lahko zamišlja. Bolnik pri VAL-u bolečine ne ocenjuje s številko. Na hrbtni strani merilca je narisana daljica brez numerične lestvice, kjer bolnik pokaže točko za katero meni, da ustreza njegovi trenutni bolečini. Merilec obrnemo in odčitamo številko, ki ustreza bolnikovi bolečini. Obstajajo tudi numerične lestvice, pri katerih se bolnik odloča med nič in sto, pa tudi različne opisne lestvice (1, 2, 7).

Tabela 1: Lestvica za ocenjevanje akutne bolečine

Lestvica za ocenjevanje bolečine										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Brez bolečine		blaga		srednja		močna		zelo močna		neznosna

6 Zdravljenje bolečine - nabor zdravil za lajšanje akutne bolečine

Bolečino lajšamo, dokler je bolnik ne oceni z 3 ali manj po vizualno analogni lestvici. Ko ocenjujemo bolečino, moramo to storiti tako v mirovanju (statična bolečina), kot tudi pri različnih aktivnostih (dinamična bolečina).

Pot vnosa zdravila v organizem je lahko različna. Najpogosteje bolniku predpišemo analgetik v obliki tablet, kadar pa ga zaradi kakršnega koli razloga ne more zaužiti peroralno, mu zdravilo lahko damo rektalno, podkožno, intramuskularno, intravensko, pred večjimi operacijami pa tudi po epiduralnem katetru. V zadnjem času se odločamo tudi za dajanje lokalnih anestetikov neposredno v področje, kjer je bil narejen operativni poseg, preko katetrov, ki jih kirurg vstavi že med operativnim posegom (1,3,7).

Lajšanje blage akutne bolečine

Po večini priporočil, bi naj bolečino pričeli lajšati s paracetamolom. Pri blagi do srednje močni bolečini, je njegov učinek primerljiv standardnemu odmerku nesteroidnih antirevmatikov ali celo morfina. Da dosežemo tako dober učinek je potrebno aplicirati 1g na štiri ure, nekateri avtorji pa priporočajo, da začnemo z 2 gramoma, še posebej, če ga damo rektalno.

Nesteroidni analgetiki delujejo tako, da zavirajo sintezo prostaglandinov, ki nastajajo pri vnetju pa tudi po poškodbah. So primerni za lajšanje srednje močne bolečine in kot kombinacija z drugimi analgetiki pri lajšanju močne akutne bolečine. Žal njihovo uporabo omejujejo neželeni učinki na prebavilih, ledvicah in tudi srcu. Ob primerni izbiri bolnikov in pravilnem dajanju, je neželenih učinkov relativno malo. Ne smemo pa pozabiti, da gre za ena izmed najpogostejše predpisanih zdravil, zato število neželenih učinkov vseeno ni majhno.

Koksibi so ob prihodu na trg veliko obetali. Kazalo je, da bomo dobili nesteroidne analgetike z mnogo manj neželenimi učinki. Žal se je izkazalo, da se ob njihovi dolgotrajni uporabi lahko pojavijo tromboembolični zapleti, zato so jih večino umaknili iz tržišča. Glede na pojav neželenih učinkov po letu in pol rednega jemanja, se mnogim ta odločitev zdi precej nenavadna. V zadnjem času pa koksibi ponovno pridobivajo svoje mesto pri lajšanju akutne bolečine (2,3,5,6,7).

Lajšanje močne akutne bolečine

Opioidi so zdravila, ki se največkrat uporabljajo za lajšanje srednje močnih in močnih bolečin. Vežejo se na opioidne receptorje, ki se nahajajo predvsem v centralnem živčevju in preprečijo prenos bolečinskih impulzov iz periferije proti centralnemu živčnemu sistemu. Tudi opioidi imajo kar precej neželenih učinkov (tabela 2).

Tabela 2: Neželeni učinki opioidov

Slabost	Morfin
Bruhanje	Piritramid
Depresija dihanja	Fentanil
Sedacija	Tramadol
Zastoj urina	Buprenorfon
Zmanjšana gibljivost črevesa	Oksikodon
Motnje kognitivnih funkcij	Hidromorfon
Motnje spanja	
Srbenje	

Tabela 4: Pogosto uporabljeni opioidi

Kljub neželenim učinkom se uporabi opioidov le težko izognemo kadar moramo lajšati močne bolečine. Najpogosteje jih dajemo peroralno, intravensko, včasih tudi intramuskularno. Zadnjemu načinu se izogibamo, saj je boleč, absorpcija iz mišice pa je včasih zelo nepredvidljiva, kar ima lahko za posledico zakasnjeno analgetično delovanje.

Idealno je, če pri močni akutni bolečini opioidni analgetik dajemo v rednih časovnih intervalih in ne »po potrebi«. S tem preprečimo preveliko nihanje koncentracije analgetika v krvi, kar bi imelo za posledico obdobja premajhne koncentracije analgetika in posledično slabe analgezije, takoj po aplikaciji analgetika pa prevelike koncentracije analgetika in močno izražene neželene učinke (5,7).

7 Akutni miokardni infarkt kot primer močne akutne bolečine

Bolečina, ki se pojavi v sklopu akutnega miokardnega infarkta (AMI) je lahko zelo močna, bolniki jo označijo tudi z 10 po VAL lestvici. Je pa tudi res, da 10% do 25% bolnikov bolečin ob nastopu AMI sploh nima.

Pogosto so to bolniki s sladkorno boleznijo. Bolečino najpogosteje opišejo kot stiskajočo in hkrati pekočo, bolniki so potni, pogosto jih je tudi strah. V vseh priporočilih za zdravljenje AMI je med analgetiki na prvem mestu morfin. Ima prijeten sedativen učinek, zmanjša strah in umiri prekomeren simpatičen odgovor, ki je lahko škodljiv. Dajemo ga počasi titrirano, ampulo razredčimo na 10 ml, ob počasnem injiciranju intravensko, bolnik ocenjuje svojo bolečino po VAL lestvici. Ponavadi je potrebno aplicirati med 10mg in 20 mg morfina, da dosežemo primerno analgezijo. Zaradi slabosti, ki se pojavi ob AMI, dodatno pa jo poslabša še morfin, je potrebno dodati še antiemetik (4).

8 Zaključek

Akutna bolečina je znak, da se v našem telesu ali njegovi okolici dogaja nekaj, kar nam lahko škodi. Zato ima akutna bolečina svoj varovalni namen. Kljub temu pa jo moramo lajšati. Če je le možno, jo lajšamo vzročno, včasih tudi simptomatsko. Akutno bolečino največkrat lajšamo z zdravili, ne smemo pa pozabiti tudi na druge, nefarmakološke načine lajšanja. Končni cilj je jakost bolečine, ki ne presega 3 po vizualno analogni lestvici.

9 Literatura

1. Wall PD, Melzack R (Eds) (1999). Textbook of Pain. 4th ed. ,Edinburgh: Churchill Livingstone.
2. Australian and New Zealand College of Anaesthetist and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management, Scientific Evidence; Second Edition 2005.
3. Basbaum A, Bushnell C. Pain. Basic Science Mechanisms; Pain 2002-An updated Review Iasp Press 2002
4. Fields HB, Martin JB. Pain Patophysiology and Management. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al.(Eds). Harrison's Principles of Internal medicine, 14th ed. New York: Mc Graw Hill.
5. Omoigui S. The anaesthesia drugs handbook, 2nd ed. 1995, Mosby.
6. Sinatra S.R.Acute Pain Management and Acute Pain Services; in Neural Blockade in clinical anaest. and management of pain, 3rd.ed. 1998, 793-837: Lippincott-Raven.
7. Pamela E. Maxintyre, Stephan A. Schlug. Acute pain management a practical guide. Saunders, Elsevier, 3rd edition 2007.

NSAR in paracetamol: izzivi in pasti?

NSAID and paracetamol: challenges and pitfalls

Igor Locatelli, Mihaela Tršinar, Aleksander Stepanovič

Povzetek: Paracetamol in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) se uporabljajo za lajšanje blagih oblik bolečin. Čeprav je paracetamol manj učinkovit od NSAR je zaradi večje varnosti prva izbira pri analgetični terapiji. Kljub temu pa je paracetamol potencialno nevarna učinkovina, saj se pri previsokih odmerkih (nad 4 g dnevno) pojavijo resni neželeni učinki na jetra s potencialno smrtnim izidom. Po drugi strani pa imajo NSAR dodatno protivnetno delovanje, kar je dobrodošlo pri zdravljenju tistih bolečinah, ob katerih nastajajo tudi vnetni procesi. Njihova uporabnost pa je okrnjena zaradi pojavnosti resnih neželenih učinkov na prebavilih in srčno-žilnem sistemu. S poznavanjem podrobnega mehanizma vzroka za pojav neželenih učinkov NSAR in proučevanjem vplivov različnih dejavnikov na pojavnost neželenih učinkov lahko opredelimo situacije, ko je aplikacija NSAR popolnoma varna, ali povezana z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov, ki ga lahko zmanjšamo z dodatno terapijo, ali pa je kontraindicirana. V članku je predstavljena optimizacija kliničnih izidov pri zdravljenju blage akutne bolečine z zdravili.

Ključne besede: Akutna bolečina, paracetamol, NSAR, nesteroidne protivnetne učinkovine.

Abstract: Paracetamol and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are used for treatment of mild acute pain. Despite better efficacy observed for NSAIDs in comparison to paracetamol, the later is the drug of choice as it is characterized as a very safe drug. However, serious and potentially fatal adverse effects on liver can occur when using daily doses above 4 g. On the other hand, NSAIDs also have an antiinflammatory effect that has some additional benefit in the treatment of pain caused by inflammation. Despite this, serious gastrointestinal and cardiovascular adverse effects are the cause of limited use of NSAIDs. Several studies were performed in which the mechanism of these adverse effects was proposed and factors for higher risk for developing these adverse effects were evaluated. Consequently, three different situations for NSAID administration were discussed. Completely safe NSAID use, contraindicated use, and conditionally safe use, where the risk is reduced if co-administration of other drugs is implemented. In this article the optimization of clinical outcomes for the pharmacological treatment of mild acute pain is presented.

Key words: Acute pain, paracetamol, acetaminophen, NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

1 Uvod

Verjetno je bila ravno akutna bolečina tisto zdravstveno stanje, ki je botrovalo k temu, da je pračlovek z izostrenim čutom za opazovanje in eksperimentiranje ugotovil, da zaužitje nekaterih snovi lahko bolečino odpravi in izboljša počutje. Smo pa zaradi dosedanjega razvoja znanosti in tehnologije deležni vedenja o delovanju teh snovi, poimenovanih analgetiki, vse tja do molekulskega nivoja. S strani svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je bila za odpravo bolečin definirana tristopenjska analgetična lestvica, ki za odpravo blagih bolečin (prva stopnja) predlaga uporabo ne-opioidnih analgetikov. Med takšne analgetike sodijo paracetamol ter nesteroidne protivnetne oz. antirevmatične učinkovine (NSAR), kamor po mehanizmu delovanja spada tudi prvi uporabljeni analgetik – acetylsalicilna kislina v visokih odmerkih (ASK). Vsi ti analgetiki pa se uporabljajo tudi pri zdravljenju hujših oblik bolečin, in sicer kot dopolnilna terapija (1).

Kljub kopici dognanj na področju razvoja in uporabe analgetikov pa zdravljenje bolečine z zdravili lahko, paradoksalno, povzroči novo bolečino, saj se zaradi dolgotrajnega jemanja zdravil s NSAR lahko pojavijo bolečine v trebuhu, ki jih kasneje največkrat diagnosticiramo kot ulkusna bolezen. Tudi paracetamol zaradi svoje potencialne hepatotoksičnosti v prevelikih odmerkih ni nič manj problematičen.

Kako torej odpraviti akutno bolečino na najpogosteje uporabljeni način, to je z aplikacijo zdravil z NSAR ali paracetamolom, ne da bi s tem povzročili nastanek nove bolečine? Sta gastrointestinalna toksičnost in hepatotoksičnost edini pasti? Na kaj mora biti oseba, ki je podkovana z znanjem o zdravilih, pozorna in kaj mora ukreniti, da bo zapletov pri uporabi teh zdravil čim manj?

2 Uporaba paracetamola pri akutni bolečini

O uporabi, učinkovitosti in varnosti paracetamola ter njegovih interakcijah z drugimi učinkovinami je bilo pred nekaj leti že veliko napisanega tudi v slovenski literaturi (2-5). V nadaljevanju bodo izpostavljene ključne točke predhodnih pregledov, podrobneje pa bodo zaznamovana nekatera nova dognanja povezana z zdravljenjem bolečine s paracetamolom in njegovim delovanjem.

Paracetamol je učinkovit analgetik in antipiretik brez protivnetnega delovanja. Na voljo je v farmacevtskih oblikah za peroralno in rektalno aplikacijo. Se hitro absorbira iz prebavnega trakta in se obsežno presnavlja v jetrih v neaktivne konjugate z glukuronsko in sulfonsko kislino. V telesu poteka tudi oksidacija paracetamola z encimi iz družine

citokromov P450 (CYP). Oksidacija paracetamola z izoencimom CYP2E1 vodi do nastanka toksičnega metabolita, N-acetil-p-benziknonimina (NAPKI), ki povzroča nekrozo jetrnih celic in tudi ledvičnih tubulov. Pri tej oksidativni poti presnove paracetamola so verjetno udeleženi tudi drugi izoencimi iz družine CYP, med njimi ima največjo vlogo CYP3A4. Pri terapevtskih odmerkih paracetamola se običajno 5% paracetamola pretvori v ta metabolit, katerega nastala količina je dovolj majhna, da se v celoti reducira z glutationom do netoksičnega konjugata. (6). Odmerjanje v skladu z navodili - maksimalni dnevni odmerek pri odraslem človeku je 4 g, pri čemer mora biti razmah med posameznimi odmerki vsaj 4 ure - le redko povzroča neželene učinke. Pri prekoračitvi maksimalnih dnevnih odmerkov pa se lahko pojavijo resni neželeni učinki ali celo smrt zaradi jetrne okvare.

2.1 Povezava med farmakokinetiko (FK) in farmakodinamiko (FD) paracetamola

Povezava med plazemsko koncentracijo učinkovine in kliničnim učinkom nam omogoča opredeliti bistvene dejavnike, ki vplivajo na časovni potek kliničnega učinka nekega zdravila, ki je največkrat različen med posameznimi skupinami ljudi. S pomočjo pristopa, ki je osnovan na farmakokinetičnem – farmakodinamičnem (FK-FD) modeliranju paracetamola, so opredelili vpliv različnega odmerjanja paracetamola na potek analgetičnega učinka. Časovni potek plazemskih koncentracij paracetamola ne sledi časovnemu poteku analgetičnega učinka paracetamola. Zakasnitev maksimalnega analgetičnega učinka za maksimalnimi plazemskimi koncentracijami (centralni prostor), ki se dosežejo od 0,5 do 1 ure po peroralni aplikaciji, je približno 1 ura (7). Tak odnos med koncentracijo in učinkom lahko opišemo z modelom prostora učinka, kjer prostor učinka največkrat predstavlja koncentracije učinkovine na mestu delovanja – torej koncentracije v biofazi. Pri paracetamolu lahko koncentracije v biofazi opredelimo s koncentracijami v cerebrovaskularni tekočini, zamik v časovnem poteku učinka pa nastane zaradi prehoda paracetamola na mesto delovanja. Ta zamik opišemo s razpolovnim časom ekvibracije med centralnim prostorom in prostorom učinka. S FK-FD modelom lahko opredelimo parametre, ki vplivajo na hitrost nastanka maksimalnega analgetičnega učinka, kar je pri vsaki analgetični terapiji bistvenega pomena. Tako so ugotovili, da je razpolovni čas ekvibracije krajši pri otrocih v primerjavi z odraslimi, kar pomeni, da se pri otrocih analgetični učinek hitreje doseže (7). Krajši čas nastopa analgetičnega učinka pri terapiji s paracetamolom dosežemo z zvečanjem začetnega (prvega) odmerka paracetamola ter zvečanjem hitrosti absorpcije paracetamola (6,7). Hitrost absorpcije je odvisna tako od farmacevtske oblike kot tudi od fizioloških pogojev (6):

- pri rektalni aplikaciji je počasnejša kot pri peroralni,
- pri peroralnih oblikah lahko hrana bistveno zmanjša hitrost absorpcije.

2.2 Zastrupitev s paracetamolom

Po podatkih iz Registra zastrupitev R Slovenije med letoma 2001 in 2005 je med zdravili, s katerimi so se odrasli ljudje zastrupili z namenom samomorilnosti, paracetamol zasedel 12. mesto (8). Delež bolnikov zastrupljenih s paracetamolom z namenom samomorilnosti,

je relativno majhno (4%), vendar je zelo verjetno, da bi se število zastrupitev močno povečalo, če bi bila prodaja paracetamola omogočena tudi izven lekarn (2,4).

Pri akutni zastrupitvi se klinični znaki hepatotoksičnosti (spremenjene vrednosti biokemičnih kazalcev jetrne funkcije, npr. povečana aktivnost serumskih transaminaz, podaljšan protrombinski čas) pokažejo šele po 2 do 4 dneh. Intenziteta je odvisna od zaužitega odmerka. Enkratni odmerek, ki povzroči zastrupitev pri odraslih ljudeh, je med 10 in 15 g. Nastanek hepatotoksičnosti je povezan z izrabo tkivnih zalog glutationa, kar privede do kumulacije toksičnega metabolita NAPKI, ki povzroča nekrozo jetrnih celic. Glutacion je tripeptid sestavljen iz cisteina, glutamata ter glicina. Majhna količina cisteina v jetrnih celicah v primerjavi s količino ostalih dveh aminokislin je omejujoči faktor pri hitrosti obnove izrabljenih zalog glutationa. Aplikacija N-acetilcisteina kot specifičnega antidota pri zastrupitvah s paracetamolom poveča zaloge izrabljenega glutaciona v jetrnih celicah, saj je N-acetilcistein donor cisteina ter posledično prekurzor glutaciona (9,10). N-acetilcistein je brez recepta dostopen v obliki zrnca za peroralno raztopino (Fluimukan®), urgentno pa ga običajno aplicirajo intravensko in sicer 6-12 ur po zaužitju prevelikega odmerka paracetamola. Prednost intravenske aplikacije pred peroralno je v hitrejšem dosegu učinka ter lažjem dajanju pri bolnikih, ki bruhaajo, saj N-acetilcistein pri zelo velikih odmerkih povzroča slabost (9). Pri akutni zastrupitvi s paracetamolom je priporočeni prvi odmerek peroralno apliciranega N-acetilcisteina 140 mg/kg telesne mase (cca. 10 g) in nato še 17 odmerkov po 70 mg/kg na vsake 4 ure – skupaj 3 dni. Odmerek intravensko apliciranega N-acetilcisteina pa je 150 mg/kg telesne mase v obliki kratkotrajne infuzije (15 – 60 min), nakar sledi 4-urna infuzija s hitrostjo 12,5 mg/kg na uro, za tem pa še 16-urna infuzija s hitrostjo 6,25 mg/kg na uro (9).

Aplikacija N-acetilcisteina do 12 ur po zaužitju prekomernega odmerka paracetamola popolnoma zaščiti bolnika pred poškodbami jeter (11). V tem času pa se prvi klinični znaki zastrupitve še sploh ne pojavijo. Znak povečanega tveganja za poškodbo jeter je močno povišana plazemska koncentracija paracetamola, ki jo začnejo spremljati 4 ure po zaužitju večjega odmerka paracetamola. Če je plazemska koncentracija paracetamola 4 ure po zaužitju prevelikega odmerka večja od 150 µg/mL, obstaja povečano tveganje za pojav poškodb jeter (Rumack-Matthew nomogram) (9). Tudi aplikacija N-acetilcisteina v kasnejšem obdobju (npr. več kot 24 ur po zastrupitvi) zmanjša tveganje za pojav zapletov zaradi hepatotoksičnosti, vendar je potrebno bolniku skrbno spremljati bolnikovo jetrno funkcijo; protrombinski čas ter aktivnosti serumskih transaminaz (ALT in AST) (9,11).

Toksičen metabolit NAPKI pa ne nastaja samo v jetrnih celicah, temveč tudi v ledvičnih tubulih. Čeprav se pri hudih zastrupitvah s paracetamolom običajno poleg hepatotoksičnosti pojavi tudi nefrotoksičnost, je mehanizem nastanka toksičnega metabolita v jetrih malenkostno različen kot pri ledvicah. Nastanek NAPKI v ledvicah verjetno ni povezan samo z aktivnostjo CYP2E1, temveč tudi z aktivnostjo encima prostaglandin-endoperoksid sintazo (PGES) (10). Na to nakazuje tudi dejstvo, da se nefrotoksičnost lahko pojavi tudi neodvisno od hepatotoksičnosti. Očitno je količina nastanka toksičnega metabolita v ledvicah do neke mere neodvisna od količine nastale v jetrih. Prav tako se lahko ledvična odpoved pojavi že pri nižjih odmerkih paracetamola in ni odvisna od odmerka. Tudi vloga N-acetilcisteina kot

antidota za zmanjševanje toksičnosti na ledvici še ni povsem potrjena. Vsekakor velja, da je bolnikom pri zastrupitvah s paracetamolom potrebno spremljati tudi ledvično funkcijo (12).

Pri nekaterih ljudeh lahko pride do pojava resnih neželenih učinkov tudi ob jemanju paracetamola v priporočenih odmerkih. Dejavniki tveganja so (13):

- predhodna jetrna ali ledvična odpoved,
- kronično uživanje prekomernih količin alkohola zaradi indukcije izoencima CYP2E1,
- sočasno jemanje učinkovin, ki inducirajo izoencima CYP2E1 ter CYP3A4,
- stradanje oz. močno zmanjšan vnos hrane zaradi zmanjšanih zalog glutaciona,
- Gilbertov sindrom.

Pri teh ljudeh jemanje paracetamola ni priporočljivo oziroma je odmerek paracetamola potrebo zmanjšati.

2.3 Farmakokinetične interakcije s paracetamolom

Glavna in najpomembnejša farmakokinetična interakcija paracetamola z ostalimi sočasno apliciranimi učinkovinami je interakcija z učinkovinami, ki so induktorji izoencima CYP2E1 in ostalih encimov iz družine CYP. Med temi sta najpomembnejša izoniazid ter fenitoin, sledijo pa še rifampicin, karbamazepin in barbiturati. Mehanizem te interakcije temelji na povečani hepatotoksičnosti paracetamola zaradi povečanega nastanka toksičnega metabolita NAPKI. Ta interakcija ima pomen le pri predhodnem dolgotrajnem jemanju omenjenih učinkovin. Ravno obraten učinek – torej zmanjšanje nastanka toksičnega metabolita – pa se zgodi, ko se omenjene učinkovine začne jemati ob predhodnem kroničnem jemanju paracetamola, saj je prvi učinek teh učinkovin zaviranje encimov CYP in šele kasneje začne prevladovati indukcijski učinek (2,3).

Podobno tudi uživanje alkohola vpliva na metabolizem paracetamola. Kronično uživanje večjih količin alkohola povzroči zmanjšanje zalog glutaciona v jetrnih celicah ter indukcijo jetrnih encimov, med drugim tudi izoencima CYP2E1, kar oboje poveča tveganje za pojav hepatotoksičnosti pri sočasnem jemanju paracetamola. Pri akutni zastrupitvi z alkoholom pa le-ta zavira encim CYP2E1, kar sicer deluje protektivno, vendar le dokler se etanol ne izloči iz telesa (14,15).

3 Uporaba NSAR pri akutni bolečini

Nesteroidni antirevmatiki so skupina učinkovin z analgetičnim, antipiretičnim in protivnetnim (antirevmatičnim) delovanjem. Slednji učinek je posledica njihovega perifernega delovanja; po tem se tudi razlikujejo od paracetamola. NSAR delimo v dve skupini; neselektivni zaviralci ciklooksigenaze (COX) oz. klasični NSAR ter selektivni zaviralci COX-2 oz. koksibi, ki so novejša skupina učinkovin. Nekateri klasični NSAR izkazujejo v *in vitro* pogojih večjo afiniteto do COX-1 kot do COX-2, npr. ketoprofen, naproksen in ibuprofen. Po drugi strani pa drugi klasični NSAR v pogojih *in vitro* izkazujejo večjo afiniteto do COX-2 kot do COX-1, npr. nabumeton, nimesulid, etodolak in meloksikam, vendar ne spadajo v skupino selektivnih zaviralcev COX-2, za katere je

potrjeno, da tudi v terapevtskem koncentracijskem območju, torej *in vivo*, selektivno zavirajo samo COX-2. Rezultati *in vitro* raziskav selektivnosti COX-2 inhibicije so namreč zelo različni in so odvisni od metode, s katero se afiniteta določi. (16-17).

V Registru zdravil RS so navedene naslednje učinkovine, ki po mehanizmu delovanja (zaviranje encima COX) spadajo v skupino NSAR:

- M01AB: diklofenak, etodolak, indometacin,
- M01AC: meloksikam,
- M01AE: deksketoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, oksaprozín,
- M01AH: celekoksib, etorikoksib, parekoksib, valdekoksib (prodaja umaknjena I. 2005),
- M01AX: nabumeton, nimesulid,
- N02BA: acetilsalicilna kislina (ASK), ki je ireverzibilni zaviralec COX-1.

Nekaj podatkov povezanih z uporabo NSAR je podanih v preglednici 1.

3.1 Neželeni učinki NSAR na prebavni trakt

Najpogostejši neželeni učinek neselektivnih zaviralcev COX so učinki na prebavni trakt. V blagi obliki se kažejo kot dispepsija. Dolgotrajno jemanje neselektivnih NSAR lahko privede do erozij ter razjed na želodcu ali dvanajstniku z možnim pojavom resnih zapletov; kot so perforacija, krvavitev in obstrukcija (PKO). Neželeni učinki na prebavni trakt so bolj izraženi pri višjih odmerkih NSAR (20). Niso vsi NSAR enako škodljivi; terapijo z ASK (protibolečinska terapija), naproksenom in ketoprofenom so povezali z največjim tveganjem za pojav krvavitev v zgornjem prebavnem traktu tudi pri nizkih odmerkih. Uporabo meloksikama in deksketoprofena so povezali s srednjim tveganjem, medtem ko so diklofenak, etodolak, nimesulid in ibuprofen učinkovine z nižjim tveganjem. V primerjavi s klasičnimi NSAR imajo selektivni zaviralci COX-2 manjšo pojavnost neželenih učinkov na prebavni trakt (17). Mehanizem vzroka pojava neželenih učinkov na prebavi trakt pri neselektivnih zaviralcih COX je moč pojasniti z njihovim perifernim zaviranjem izoencima COX-1, zaradi česar se zmanjša produkcija citoprotektivnih prostaglandinov v želodcu. Ti prostaglandini imajo namreč protisekrecijsko in zaščitno vlogo sluznice v prebavnem traktu (21). Njihova produkcija pa ni motena pri uporabi selektivnih zaviralcev COX-2, saj ta izoencim ni konstitutivno prisoten v prebavilih. Kljub temu pa so selektivni zaviralci COX-2 kontraindicirani pri že razviti ulkusni bolezni, saj je COX-2, ki je inducibilen, prisoten na mestu poškodbe sluznice prebavnega trakta in predstavlja sekundarno linijo obrambe. Tako bi aplikacija selektivnih zaviralcev COX-2 tudi poslabšala stanje ulkusne bolezni.

Dejavniki tveganja, ki pri jemanju teh NSAR povečajo možnost resnih PKO zapletov ulkusne bolezni, so:

- zaplet ulkusne bolezni v preteklosti (razmerje obetov 13,5),
- uporaba več različnih NSAR (razmerje obetov 9),
- visok odmerek NSAR (razmerje obetov 7),
- sočasno zdravljenje z antikoagulantni (razmerje obetov 6,4),
- ulkusna bolezen v preteklosti (razmerje obetov 6,1),
- starost nad 70 let (razmerje obetov 5,6),
- sočasno zdravljenje s kortikosteroidi (razmerje obetov 2,2).

Preglednica 1: Nekateri podatki povezani z odmerjanjem NSAR pridobljenih iz posameznih povzetkov glavnih značilnosti zdravil (SPC) (18).

Table 1: Some data related to NSAIDs dosing regimens collected from the Summary of product characteristics (SPC) of each drug (18).

Učinkovina	Odmerjanje	Maksimalni dnevni odmerek	Jemanje s hrano	Načini aplikacij(-e)	$t_{1/2}$ ⁽¹⁹⁾
celekoksib	200 mg 1x/dan	400 mg	ni potrebno	PO	8-12 h
etorikoksib	30-60 mg 1x/dan	120mg	ni potrebno	PO	22 h
parekoksib	20-40 mg 2-3x/dan	80 mg	/	IV ali IM	22 min
diklofenak	50-75 mg 1-2x/dan (IR, duo) 75 oz. 100 mg 1x/dan (SR)	150 mg	ni potrebno ^d DA (za SR)	PO (IR, SR), REC, IM, LO, LT	1-2 h
etodolak	300-600 mg 2x/dan	1200 mg	DA	PO (IR, SR)	7 h
meloksikam	7,5-15 mg 1x/dan	15 mg	DA	PO, REC, IM	13-20 h
naproksen	275-550 mg 1-3x/dan ^a 375-500 mg 1-2x/dan ^b	1650 ^a (875 ^{a,c}) mg 1500 ^b mg	ni potrebno	PO	12-15 h
ibuprofen	200-400 mg 2-4x/dan	2400 (1200 ^c) mg	DA	PO	2-2.5 h
ketoprofen	50 mg do 4x, 100 mg 2x/dan (IR) 150 ali 200 mg 1x/dan (SR)	200 mg	DA	PO (IR, SR), REC, IV, IM, LT	2 h
deksketoprofen	12,5 mg do 6x, 25 mg 3x/dan	75 mg	ni potrebno	PO, IV, IM	1.7 h
nimesulid	100 mg 2x/dan	200 mg	DA	PO	3,2-6 h
ASK	500-1000 mg do 4x/dan	4000 mg	DA ^d	PO	20 min

ASK; acetilsalicilna kislina, PO; peroralno, IR; hitro sproščanje, SR; podaljšano sproščanje, REC; rektalno, IV; intravensko, IM; intramuskularno, LT; lokalno transdermalno, LO; lokalno okularno, $t_{1/2}$; razpolovni čas eliminacije,

^a za natrijev naproksenat,

^b za naproksen,

^c za samozdravljenje,

^d pri gastrorezistentnih oblikah je nujno jemanje pred obrokom, na prazen želodec.

3.1.1 Preprečevanje neželenih učinkov NSAR na prebavila

Zaviralci protonске črpalke (ZPČ) učinkovito preprečujejo in zdravijo razjede želodca in dvanajstnika ter lajšajo dispeptične težave pri bolnikih, ki jemljejo neselektivne NSAR. Z zaviranjem protonске črpalke v steni želodca, zmanjšajo izločanje želodčne kisline. V študijah so se izkazali za učinkovitejše od placeba in H₂ antagonistov. Z dvigom pH želodčnega soka je zmanjšano tudi nastajanje pepsina iz pepsinogena. Zaradi lažje odločitve o uvedbi ZPČ ob zdravljenju z neselektivnimi NSAR bolnike glede na dejavnike tveganja za pojav neželenih učinkov na prebavila razvrstimo v tri skupine (21,22):

- bolniki z majhnim tveganjem:
 - sem uvrščamo bolnike brez dejavnikov tveganja,
- bolniki s povečanim tveganjem:
 - starejši bolniki (> 70 let),
 - bolniki z ulkusno boleznijo v preteklosti,
 - bolniki, ki prejemajo visoke odmerke NSAR,
- bolniki, ki jemljejo majhen odmerek acetilsalicilne kisline oz. druge antiagregacijske učinkovine, kortikosteroide ali prejemajo antiokoagulantno zaščito,
 - bolniki z velikim tveganjem:
 - bolniki z zapletom ulkusne bolezni v preteklosti.

Večina dejavnikov tveganja je med seboj primerljivih. Izjema so bolniki z zapletom ulkusne bolezni v preteklosti, pri katerih je tveganje veliko. Starost bolnika je relativni dejavnik tveganja. Tveganje je povečano pri starosti nad 70 let, pri tistih starih med 65 in 70 let pa se za zaščito odločamo individualno. Veliko bolnikov jemlje poleg NSAR, ki ga predpiše zdravnik, še kak drug NSAR, ki ga kupijo v lekarni. V ZDA je takih bolnikov okoli 40 %. Zato je potrebna natančna anamneza o zdravilih, ki se dobijo brez recepta. Okužba s bakterijo *H. pylori* je pomemben dejavnik tveganja za nastanek zapletov na zgornjih prebavilih. Ker je testiranje vseh bolnikov pred uvedbo zdravljenja z NSAR nemogoče, je smiselno testiranje in eventualna eradikacija bakterije pri tistih z ulkusno boleznijo v preteklosti.

Terapijo z ZPČ uvedemo za preprečevanje neželenih učinkov NSAR na prebavila in sicer glede na prisotnost dejavnikov tveganja in sočasno jemanje nizkega odmerka acetilsalicilne kisline (Preglednica 2). Sočasno jemanje neselektivnih NSAR in nizkih odmerkov ASK pa ne prinaša kardiovaskularnih koristi, če se aplicirajo istočasno (3). Na primeru interakcije ASK in ibuprofena so namreč ugotovili, da ibuprofen kot reverzibilni inhibitor COX-1 alosterično prepreči kovalentno vezavo ASK na COX-1 v trombocitih ter s tem izniči antiagregacijsko delovanje ASK. Zato so predlagali časovni zamik pri aplikaciji teh dveh učinkovin, in sicer na vsaj 0,5 urno zakasnitev aplikacije ibuprofena za zadnjim odmerkom ASK oz. 8 urno zakasnitev aplikacije ASK za zadnjim odmerkom ibuprofena (3, 23).

Preglednica 2: Priporočena terapija z NSAR pri bolnikih z različnim tveganjem za pojav neželenih učinkov na prebavila glede na predhodno antiagregacijsko terapijo z ASK (21,22).

Table 2: Recommended use of NSAID according to previous treatment with low-dose aspirin for patients with different risk of serious gastrointestinal adverse effects (21,22).

	Bolniki z majhnim tveganjem	Bolniki s povečanim tveganjem	Bolniki z visokim tveganjem
brez ASK	zaščita z ZPČ ni potrebna	neselektivni NSAR + ZPČ ali zaviralec COX-2	zaviralec COX-2 + ZPČ
ASK-AG	zaščita z ZPČ ni potrebna	neselektivni NSAR + ZPČ	zdravljenje z NSAR ni priporočljivo

ASK; acetilsalicilna kislina, AG; antiagregacijska terapija, ZPČ; zaviralec protonske črpalke.

3.2 Neželeni učinki NSAR na srčno-žilni sistem

Mehanizem vzroka pojava trombotičnih zapletov pri selektivnih zaviralcih COX-2 je moč razložiti ravno s selektivnostjo zaviranja izoencima COX-2, ki je inducibilni encim, katerega aktivnost se na periferiji lokalno poveča na samem mestu vnetnega procesa. Zaradi zaviranja tega encima se zmanjša sinteza PGE₂ in PGI₂. Slednji zavira agregacijo trombocitov. Po drugi strani pa agregacijo trombocitov spodbuja tromboksan A₂, ki nastaja v trombocitih z izoencimom COX-1. Pri aplikaciji NSAR z večjo afiniteto do COX-2 kot do COX-1 se poruši ravnovesje med zaviranjem in spodbujanjem agregacije trombocitov v korist slednjega (24). To pa lahko vodi do pojava nevarnih trombotičnih zapletov.

Po umiku rofekoksiba s trga 1. 2004 zaradi povečanega tveganja za pojav trombotičnih dogodkov, kot sta miokardni infarkt ter možganska kap, je Evropska agencija za zdravila (EMA) začela intenzivno zbirati podatke o srčno-žilni varnosti ostalih NSAR, tudi neselektivnih zaviralcev COX. Podatki zbrani s strani Odbora za zdravila za humano uporabo (CHMP) namreč nakazujejo na to, da selektivno zaviranje COX-2 ni bistveni dejavnik pri pojavu trombotičnih dogodkov. Ugotovili so, da je jemanje visokih odmerkov *neselektivnih* NSAR tudi povezano s povečanim tveganjem za nastanek trombotičnih dogodkov. Konkretno so za etorikoksib, ketoprofen, diklofenak in ibuprofen podali oceno povečanega tveganja za pojav trombotičnih dogodkov, če se dalj časa jemljejo v visokih dnevni odmerkih; to je 90 mg za etorikoksib, 200 mg za ketoprofen, 150 mg za diklofenak ter 2400 mg za ibuprofen. Pri nižjih odmerkih pa je uporaba teh učinkovin relativno varna (25,26). Pri uporabi naproksena v odmerku 1000 mg/dan je bilo tveganje za pojav trombotičnih dogodkov bistveno manjše kot pri selektivnih zaviralcih COX-2.

Pri ljudeh, ki imajo povečano tveganje za pojav trombotičnih dogodkov (ishemična bolezen srca ter srčno-žilne in možganske žilne bolezni), se uporaba NSAR ne priporoča. Izjema je naproksen. Le-ta se lahko uporablja tudi pri teh ljudeh, vendar le če nimajo povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov na prebavni trakt (22, 27). Hudo srčno popuščanje je kontraindicirano z jemanjem vseh NSAR (tudi naproksena). Za varno uporabo NSAR z vidika neželenih učinkov na srčno-žilni sistem so vključena še naslednja priporočila s strani CHMP (25,26):

1. pri zdravljenju z NSAR, ki se izdajajo brez recepta, je potrebno bolnika še posebej opozoriti na nevarnost pojava resnih neželenih učinkov pri prekoračitvi priporočenega dnevnega odmerka za samozdravljenje,

2. pri predpisovanju zdravila z NSAR naj se upošteva celotni varnostni profil, ki je opisan v povzetku glavnih značilnosti zdravil,
3. uporabljaj naj se najnižji učinkovit odmerki v najkrajšem možnem trajanju zdravljenja, ki je potrebno za lajšanje simptomov,
4. preklon na drugi NSAR naj se ne zgodi brez predhodne ocene celotnega varnostnega profila takšne spremembe terapije.

3.3 Neželeni učinki NSAR na ledvica

Vsi NSAR vplivajo na delovanje ledvic tako, da posredno preko zaviranja sinteze prostaglandinov spreminjajo renalno hemodinamiko (premer krvnih žil v ledvicah). Tudi selektivni zaviralci COX-2 imajo tu enak učinek, saj je izoencim COX-2 v ledvicah konstitutivno prisoten. Vpliv NSAR na spremenjeno delovanje ledvic (blaga akutna ledvična odpoved) se zgodi dokaj pogosto, vendar le redko privede do kliničnih znakov ledvične odpovedi (npr. pojav edemov).

Škodljive vplive NSAR na ledvica je mogoče razložiti z vpletanjem NSAR v proces glukuronidacije mediatorjev arahidonske kisline (prostaglandini, leukotrieni in ostali). Vpliva na renalno hemodinamiko nimajo samo prostaglandini, temveč tudi ostali mediatorji arahidonske kisline (npr. leukotrieni), ki delujejo vazokonstriktivno. Pri aplikaciji NSAR sinteza teh mediatorjev ni zavirana, ker njihova sinteza poteka z drugimi encimi – pri leukotrieni je to lipooksigenaza. Večina NSAR ali njihovih metabolitov se v telesu glukuronidira, zato so to spojine, ki so potencialni zaviralci UDP-glukuronozil transferaz (UGT). Verjetno pride pri uporabi NSAR do zaviranja glukuronidacije prostaglandinov in leukotrienov. Po drugi strani pa zaradi zaviranja sinteze prostaglandinov nastaja več leukotrienov. Ker se le-ti obenem tudi počasneje presnavljajo, se njihova količina poveča. Posledično se lahko poruši homeostaza renalne hemodinamike, kar se lahko kaže kot blaga akutna ledvična odpoved (28). Zaradi neželenih učinkov NSAR na renalno hemodinamiko, se njihova uporaba pri ljudeh s hudo ledvično odpovedjo ne priporoča.

4 Primerjava učinkovitosti neopioidnih analgetikov pri akutni bolečini

Učinkovitost terapije z analgetiki se ocenjuje s pomočjo parametra NNT (ang. number needed to treat), ki je definiran kot število ljudi, ki jim je potrebno dati nek analgetik, da vsaj eden izmed njih doseže zmanjšanje občutenja bolečine za 50% v primerjavi s placebom. Na

primer, če je vrednost NNT enaka 4 za paracetamol, to pomeni, da na vsake 4 bolnike vsaj eden izmed njih občuti zmanjšanje bolečine za vsaj 50%. Ostali trije pa lahko tudi doživijo značilen upad bolečine (npr. za 30 ali 40 %), vendar te informacije NNT ne zajema. Drugi parameter, s katerim lahko ocenimo učinkovitost analgetikov, je zmanjšanje vrednosti na desetstopenjski analogni lestvici za ocenjevanje bolečine (VAS - visual analog scale) za več kot 1,3 mm (29).

Paracetamol v odmerku 500 ali 1000 mg velja za analgetik prvega izbora pri zdravljenju blage do zmerne akutne bolečine (29). Med posameznimi učinkovinami znotraj skupine NSAR ni bistvene razlike v učinkovitosti. Podatki o vrednostih NNT pri akutni pooperativni bolečini (preglednica 3) kažejo, da je analgetični učinek 1000 mg paracetamola primerljiv s 600 mg ASK ter 220 mg naproksena ter 200 mg ibuprofena. Močnejši analgetični učinek izkazujejo zdravila s 500 mg naproksena, 400 mg ibuprofena ter 50 mg diklofenaka (30).

Večanje optimalnih odmerkov NSAR, v primeru ko je akutna neregulirana bolečina še vedno prisotna, te bolečine ne bo zmanjšalo, poleg tega se bo povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov. Tudi kombinacija dveh različnih NSAR analgetičnega učinka ne poveča, lahko pa poslabša varnost terapije (31). Rešitev za odpravo srednje hude bolečine je kombinacija paracetamola s šibkimi opioidi, npr.

Preglednica 3: Vrednosti NNT za enkratni odmerek paracetamola in nekaterih najpogosteje uporabljenih NSAR za blaženje akutnih bolečin (30).

Table 3: NNTs for single dose paracetamol and other commonly prescribed NSAIDs used for treatment of acute pain (30).

Učinkovina:	NNT [95% CI]
paracetamol 1000 mg	4,6 [3,8 – 5,4]
ASK 600 mg	4,4 [4,0 – 4,9]
naproksen 220 mg	3,4 [2,4 – 5,8]
ibuprofen 200 mg	3,7 [2,9 – 4,9]
naproksen 500 mg	2,7 [2,3 – 3,3]
ibuprofen 400 mg	2,7 [2,5 – 2,9]
diklofenak 50 mg	2,7 [2,4 – 3,1]

tramadolom.

NNT; število ljudi, ki jim je potrebno dati nek analgetik, da vsaj eden izmed njih doseže zmanjšanje občutenja bolečine za 50% v primerjavi s placebom ASK; acetilsalicilna kislina, 95%CI; 95% interval zaupanja.

5 Zaključek

Paracetamol je zdravilo izbora za zdravljenje blage do zmerne akutne bolečine, predvsem zaradi ugodnega profila varnosti. Pri terapevtskih odmerkih so neželeni učinki zelo redki. Po drugi strani so NSAR bolj učinkoviti analgetiki v primerjavi s paracetamolom in se uporabljajo, ko paracetamol ne zmanjšuje (več) občutka bolečine. Vendar se pri NSAR resni neželeni učinki lahko pojavijo tudi pri terapevtskih odmerkih, in sicer pri ljudeh z dejavniki tveganja za razvoj resnih neželenih učinkov NSAR, torej pri ljudeh z ulkusno boleznijo ali srčno-žilnimi boleznimi. V teh primerih so NSAR lahko tudi kontraindicirani. Bolnike je potrebno na neželene učinke NSAR še posebej opozoriti pri izdaji ibuprofena in

natrijevega naproksenata. V primeru, ko zaradi večje stopnje akutne bolečine obe terapiji odpovesta, je kombinacija paracetamola z šibkimi opioidi naslednja izbira.

6 Literatura

- Waterfield J. Non-opioid analgesics: prescribing rationale and uses. *Nurse prescribing* 2008; 6: 496-501.
- Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol - učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vestn* 2005; 56: 229-240.
- Tršinar M. Samozdravljenje glavobola. *Farm Vestn* 2007; 58: 45-57.
- Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah. *Farmakon* 2007; 26: 1.
- Mlinarič A. Interakcije med najpogosteje uporabljanimi analgetiki in drugimi zdravili. *Farmakon* 2005; 25: 2.
- Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, Tomioka S, Matsumoto Y, Ohe Y. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Acetaminophen Analgesia in Japanese Patients with Chronic Pain. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 157-161.
- Gibb IA, Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Arch Dis Child* 2008; 93: 241-247.
- Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 39-45.
- Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *N Engl J Med* 2008; 359: 285-292.
- Bessems JGM, Vermeulen NPE. Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches. *Crit Rev in Toxicol* 2001; 31: 55-138.
- Jones A. Over-the-counter Analgesics. A Toxicologic Perspective. *Am J Ther* 2002; 9: 245-257.
- Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *J Med Tox* 2008; 4: 2-6.
- Lubel JS, Angus PW, Gow PJ. Accidental paracetamol poisoning. *MJA* 2007; 186: 371-372.
- Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse Drug Interactions Involving Common Prescription and Over-the-Counter Analgesic Agents. *Clin Ther* 2007; 29: 2477-2497.
- Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesth* 2008; 18: 915-921.
- Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; 78: 96-110.
- Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 233-252.
- www.zdravila.net
- Davies NM, Skjoldt NM. Choosing the Right Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug for the Right Patient. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 377-392.
- Laport JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Saf* 2004; 27: 411-420.

21. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 157-169.
22. Jones R, Rubin G, Berenbaum F, Scheiman J. Gastrointestinal And Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med* 2008; 121: 464-474.
23. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2006-4.
24. Waksman JC, Brody A, Philips SD. Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs ad Cardiovascular Risk: Are They Safe? *Ann Pharmacother* 2007; 41:1163-1173.
25. EMEA: Public CHMP assessment report. Medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.emea.europa.eu/htms/human/-opinion-gen/nsaids06.htm> (dostopno 10.4.2009)
26. Koprivšek J. Poročilo Evropske agencije za zdravila (EMA) po končani znanstveni oceni srčno-žilne varnosti neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID). *Farmakon*; 26: 5-7.
27. Chan FKL, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2908-2918.
28. Knights K, Tsoutsikos P, Miners JO. Novel mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 399-408.
29. Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician* 2005; 71: 913-918.
30. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: 1-2.
31. Phero JC, Becker DE, Dione RA. Contemporary trends in acute pain management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 209-216.

Šibki opioidi: med NSAR in morfinom?

Weak opioids: between NSAIDs and morphine?

Petra Jančar

Povzetek: Tramadol je šibek centralno delujoči opioid, ki deluje protibolečinsko na dva načina: z inhibicijo prenosa bolečine in z inhibicijo percepcije bolečine. Največji protibolečinski učinek ima O-demetil tramadol (metabolit M1), ki ima največjo afiniteto do μ -opioidnega receptorja. Tramadol lahko uporabljamo pri srednje močni ali močni, akutni ali kronični bolečini. Uporaben je pri bolnikih, pri katerih so nesteroidni antirevmatiki kontraindicirani ali niso več učinkoviti. Ima manjši vpliv na depresijo dihanja in peristaltiko gastrointestinalnega trakta kot močni opioidi. Tramadol je varen in učinkovit šibek opioidni analgetik.

Ključne besede: Tramadol, šibki opioidi, akutna bolečina

Abstract: Tramadol is a weak centrally acting opioid with a dual mechanism of action: inhibition of pain transmission and pain perception. The most active metabolite is O-desmethyl tramadol (tramadol metabolite M1) which has the highest affinity for the μ -opioid receptor. Tramadol can be used for modest or severe pain, which can be acute or chronic. It can be used in patients who have a contraindication for the treatment with nonsteroid anti-inflammatory drugs, or when nonsteroid anti-inflammatory drugs do not offer enough pain relief. Tramadol has less potential for respiratory depression and impairment of gastrointestinal peristalsis than strong opioids. Tramadol is a safe and efficient opioid analgesic.

Key words: Tramadol, weak opioids, acute pain

1 Uvod

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je šibke centralno delujoče opioidne analgetike (tramadol, dihidrokodein, kodein, dekstropropoksifen) uvrstila na drugo stopnjo analgetične lestvice. Ta razdelitev je nastala iz povsem praktičnih razlogov in ne zato, ker bi se šibki opioidi od močnih razlikovali po mehanizmu delovanja. Razlika med skupinama je predvsem v tem, da je največji dnevni odmerek šibkih opioidov opredeljen, njihovo predpisovanje in izdaja pa ne zahtevata posebnega režima. V Sloveniji je najpogosteje uporabljan predstavnik te skupine analgetikov tramadol, zato bodo v prispevku predstavljene njegove lastnosti in posebnosti.

2 Mehanizem delovanja tramadola

Tramadol uvrščamo v skupino šibkih centralno delujočih opioidnih analgetikov. Tramadol deluje protibolečinsko z zaviranjem prenosa bolečine in z zaviranjem občutenja bolečine. Znani so trije mehanizmi analgetičnega učinka tramadola in njegovih metabolitov (1). Na sinapsi se tramadol veže na μ -opioidni receptor in tako prepreči prehod bolečinskega dražljaja v možgane. Tramadol se veže tudi na descendentne antinociceptivne nevrone in prepreči ponovni privzem noradrenalina in serotonina. Ta prenašalca sta odgovorna za prenos protibolečinskih signalov po odvodnih inhibitornih poteh na periferijo. Na ta način tramadol zmanjša občutenje bolečine (2).

Posamezni metaboliti in enantiomere tramadola imajo različno afiniteto do posameznih receptorjev, zato tudi svoj protibolečinski učinek

izražajo po različnih mehanizmih (Tabela I). Tramadol deluje na μ -opioidni receptor s 6000-krat manjšo afiniteto kot morfin. Do κ in δ opioidnih receptorjev tramadol nima afinitete. M1 metabolit tramadola (O-demetil tramadol) ima do μ -opioidnega receptorja 300-krat večjo afiniteto kot tramadol. Na ponovni privzem serotonina ima največji vpliv (+)-tramadol. Tramadol zavira ponoven privzem noradrenalina s kompetitivnim zaviranjem transportnega sistema noradrenalina v sinapsi. Največji vpliv na ta mehanizem ima (-)-tramadol (1).

Tabela I: Mehanizem delovanja enantiomer oz. metabolitov tramadola.

Table I: Mechanism of action of tramadol enantiomers or metabolites.

	(+)-tramadol	(-)-tramadol	(+)-M1 (O-demetil tramadol)
μ opioidni receptor	☺		☺☺
serotonin	☺		
noradrenalin		☺	

3 Farmakokinetika tramadola

Absorbcija

Po peroralni aplikaciji se tramadol absorbira hitro in skoraj v celoti. Najvišja koncentracija v plazmi (c_{max}) po aplikaciji 100 mg tramadola je bila 300 $\mu\text{g/l}$ dosežena v 2 urah. Plazemska koncentracija in AUC

(površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa) naraščata linearno pri odmerkih od 50 do 400 mg. Delež absorbirane učinkovine je skoraj 100%, biološka uporabnost enkratnega odmerka je 20 – 30% nižja zaradi metabolizma prvega prehoda. Po večkratni aplikaciji biološka uporabnost naraste na skoraj 100%, ker pride do saturacije encimov metabolizma prvega prehoda. Po intramuskularni injekciji se tramadol hitro in skoraj popolno absorbira. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže v 1 uri, najvišja koncentracija po aplikaciji 100 mg tramadola je bila 360 µg/l (1).

Oblike s podaljšanim sproščanjem (Tabela II) zagotavljajo terapevtsko koncentracijo tramadola v plazmi 12 ur. Biološka uporabnost oblik s prirejenim sproščanjem je skoraj enaka oblikam s takojšnjim sproščanjem. Čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi je podaljšan na 5 ur, najvišja koncentracija v plazmi je 140 µg/l, zato ta zdravila niso primerna za lajšanje prebijajoče bolečine. Stacionarno stanje pri aplikaciji oblik s prirejenim sproščanjem dosežemo po 48 urah, torej lahko šele takrat ovrednotimo primernost uporabljenega odmerka. Takrat je biološka uporabnost 87%. Nihanje koncentracije v plazmi je v stacionarnem stanju zmanjšano iz 121% pri oblikah s takojšnjim sproščanjem na 66% pri oblikah s podaljšanim sproščanjem (1, 3).

Tabela II: Glavne farmakokinetične lastnosti tramadola v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem ali podaljšanim sproščanjem (Povzeto po Mattia et al) (3).

Table II: Main pharmacokinetic data of immediate and sustained release tramadol (Modified from Mattia et al) (3).

	tramadol IR	tramadol SR
sproščanje	takojšnje	13 – 25% po 30 min 55 – 75% po 4 h ≥80% po 8h
biološka uporabnost	70%	70%
nastop učinka [h]	2	4
t_{max} [h]	2	5
c_{max} [µg/l]	300	140
trajanje učinka [h]	1 – 9	12
stacionarno stanje [h]	30 – 36	48
$t_{1/2}$ [h]	5 – 6	

* Razlaga okrajšav: IR – takojšnje sproščanje, SR – podaljšano sproščanje, t_{max} – čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi, c_{max} – najvišja plazemska koncentracija, $t_{1/2}$ – razpolovni čas eliminacije

Distribucija

Tramadol se hitro razporedi po telesu. Volumen distribucije po peroralni aplikaciji je 300 l, kar kaže na veliko razporeditev v tkiva. Največ tramadola se razporedi v pljuča, vranico, jetra, ledvice in možgane. Na plazemske proteine se veže približno 20% tramadola. Najvišjo koncentracijo v centralnem živčnem sistemu tramadol doseže 10 minut po peroralni aplikaciji, njegov najpomembnejši metabolit O-demetil tramadol pa po 20 do 60 minutah. Tramadol prehaja tudi placento in majhen delež preide v materino mleko, zato ga med nosečnostjo in dojenjem ne smemo uporabljati (1).

Metabolizem in eliminacija

Glavne poti metabolizma tramadola so N- in O-demetilacija in konjugacija O-demetiliranega metabolita. Enajst metabolitov nastane z reakcijami metabolizma prve faze. Dvanajst metabolitov pa je konjugatov (metabolizem drugega reda) – 7 glukoronidov in 5 sulfatov. Glavni metaboliti so M1 (O-demetil tramadol) in njegovi konjugati, M5 (O,N-didemetil tramadol) in njegovi konjugati in M2 (N-demetil tramadol). O-demetilacija tramadola v metabolit M1 je počasna: čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi ($t_{max}(M1)$) je za 1,4 ure daljši od tramadola, najvišja koncentracija ($c_{max}(M1)$) pa je samo 25% najvišje koncentracije tramadola. Po večkratni aplikaciji oblike tramadola s podaljšanim sproščanjem postane čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi enak. Razpolovni čas M1 je skoraj enak razpolovnemu času tramadola. Do akumulacije metabolitov v telesu ne pride (1, 3, 4).

Tramadol se večinoma (90%) izloča skozi ledvica, 30% se ga izloči nespremenjenega. Razpolovni čas eliminacije tramadola je 5 – 6 ur. Metaboliti se tako kot tramadol izločajo skozi ledvica (1, 3).

Vpliv genetike na učinkovitost tramadola

Glavna metabolična pot tramadola je O-demetilacija tramadola v metabolit M1, ki je farmakološko aktiven. Reakcijo katalizira citokrom CYP2D6 in poteka stereoselektivno. *In vivo* študije so pokazale, da pri ljudeh z manjšo aktivnostjo encima CYP2D6 nastane manj metabolita M1, najvišja koncentracija v plazmi metabolita M1 je pomembno nižja, kar pomeni manjši protibolečinski učinek tramadola. To posledično vodi v večjo in večkratno potrebo po odmerkih za prebijajočo bolečino. Slabih presnavljalcev encima CYP2D6 je med belo raso približno 5%. Njihov gen za citokrom CYP2D6 ima vsaj dva alela nefunkcionalna, medtem ko imajo ljudje z normalno aktivnostjo encima CYP2D6 vsaj en funkcionalen alel (1, 5).

4 Zdravljenje s tramadolom

Tramadol uporabljamo za zdravljenje srednje močne in močne bolečine, ko nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in paracetamol niso dovolj učinkoviti (3). Uporabljamo ga pri akutni bolečini (postoperacijska bolečina, travmatska bolečina, abdominalna bolečina, porodna bolečina, pediatrična bolečina) in pri kronični bolečini (bolečina pri bolnikih z rakom, nevropatska bolečina, osteoarthritis, mišično-skeletna bolečina) (1).

Tramadol uporabljamo tudi takrat, ko so (NSAR) in selektivni CO₂ inhibitorji kontraindicirani ali jih bolniki slabo prenašajo. Izbira tramadola namesto NSAR (Tabela III) je primernejša pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Ob uporabi tramadola je pri teh skupinah bolnikov nevarnost za pojav življenja ogrožujočih neželenih učinkov manjša (2).

Za protibolečinski učinek tramadola je v največji meri odgovoren njegov metabolit M1. Učinek zato nastopi s časovnim zamikom, ki nastane pri metabolizmu tramadola in prehodu metabolita v centralni živčni sistem. Po iv aplikaciji 100 mg tramadola doseže največji analgetični učinek po 3 urah in traja 6 ur (1).

Tramadol je na voljo v peroralnih oblikah s takojšnjim sproščanjem (kapsule, kapsule) in v oblikah s podaljšanim sproščanjem (tablete).

Tabela III: Prednosti in slabosti tramadola v primerjavi z NSAR in močnimi opioidi.

Table III: Advantages and disadvantages of tramadol as compared to NSAIDs and strong opioids.

TRAMADOL vs NSAR	
prednosti	slabosti
<ul style="list-style-type: none"> Lahko uporabljamo pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali hipertenzijo Lahko uporabljamo pri bolnikih z nevarnostjo za razvoj ulkusa Lahko uporabljamo pri bolnikih z večjo nevarnostjo krvavitev 	<ul style="list-style-type: none"> Lahko zlorabljam
TRAMADOL vs MOČNI OPIOIDI	
prednosti	slabosti
<ul style="list-style-type: none"> Manj možnosti za zasvojenost in toleranco Manj nevaren za razvoj respiratorne depresije Manj pogost pojav zaprtja Nima posebnega režima izdaje 	<ul style="list-style-type: none"> Pogostejši pojav slabosti in bruhanja Definiran maksimalni dnevni odmerek: z višanjem odmerka se poveča pojav neželenih učinkov

* Razlaga okrajšav: NSAR – nesteroidni antirevmatiki, NSAID – nonsteroid anti-inflammatory drugs

Na voljo so rektalne farmacevtske oblike (svečke) in parenteralne oblike (ampule) za intravensko, subkutano ali intramuskularno aplikacijo. Oblike s podaljšanim sproščanjem so primerne predvsem za zdravljenje kronične bolečine, saj je za te oblike značilno 12-urno sproščanje učinkovine, stalna koncentracija učinkovine v krvi in aplikacija na 12 ur, kar izboljša compliance bolnikov (3).

Ekvianalgetično je učinek 100 mg tramadola primerljiv učinku 20 mg morfina (Tabela IV). Pri bolnikih z jetno okvaro ni jasno, ali s tramadolom dosežemo zadosten protibolečinski učinek. Možen je tudi podaljšani čas eliminacije. Zato priporočajo uporabo drugih analgetikov (1).

Tabela IV: Primerjava odmerkov tramadola in morfina.

Table IV: Tramadol and morphine dosage comparison.

Morfin (mg)		tramadol (mg)	
PO	PR	PO	PR
30	10	150	100
60	20	300	200
90	30	450	300
120	40		400
130	50		500

5 Tramadol v kombinaciji

Pri zdravljenju bolečine se lahko poslužujemo tudi kombiniranega zdravljenja z dvema ali več analgetiki, ki imajo različen mehanizem delovanja, farmakokinetične lastnosti in profil neželenih učinkov. Tramadol je pri nas na voljo v kombinirani farmacevtski obliki s paracetamolom (37,5 mg tramadola, 325 mg paracetamola). Učinkovini delujeta sinergistično, saj imata različen mehanizem delovanja. Z uporabo kombiniranega pripravka dosežemo boljši

protibolečinski učinek kot pri uporabi posamezne učinkovine, čeprav sta odmerka obeh učinkovin nižja kot v običajnih enokomponentnih pripravkih. Protibolečinsko delovanje bo pri uporabi kombinacije nastopilo hitreje kot pri uporabi samega tramadola. Protibolečinski učinek pa bo trajal dlje kot traja učinek pri uporabi ene ali druge učinkovine posamezno. Najpogostejši neželeni učinki kombinacije tramadol/paracetamol so slabost, omotica, bruhanje, somnolenca in srbenje. Maksimalni priporočeni dnevni odmerek kombinacije tramadol/paracetamol je 8 tablet na dan (6).

6 Odmerjanje tramadola

Pri uvajanju terapije s tramadolom je odmerek treba zviševati postopoma (titrirati), dokler ne dosežemo ustreznega protibolečinskega učinka. S počasnejšim titriranjem je manjša pojavnost neželenih učinkov slabosti, bruhanja, vrtoglavice in omotice, ki so prisotni največkrat ob začetku jemanja tramadola in na katere se ob daljšem času jemanja razvije toleranca (7). Priporočeno je največ 50-odstotno zvišanje odmerka po 24 urah. Poleg redne terapije mora imeti bolnik predpisan tudi tramadol po potrebi (50 mg) za prebijačo bolečino. Pri višanju odmerkov tramadola v oblikah s podaljšanim sproščanjem je treba upoštevati daljši čas (48 ur), ki je potreben za doseg stacionarnega stanja.

Priporočen maksimalni odmerek tramadola je 400 mg/dan. Zgornje meje učinkovitosti pri tramadolu niso dokazali. Učinkoviti so tudi odmerki do 600 mg/dan. Pri višjih odmerkih lahko pričakujemo tudi večji analgetični učinek, vendar uporaba višjih odmerkov ni priporočena, ker se poveča nevarnost specifičnih in nespecifičnih neželenih učinkov.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro oziroma pri bolnikih na hemodializi je treba odmerjanje tramadola prilagoditi, tako odmerek kot tudi interval, saj je razpolovni čas lahko do 2-krat daljši (Tabela V). Odmerni interval naj bo 12 ur. Bolnik naj prejme največ 200 mg tramadola na dan (1, 8).

Tabela V: Odmerjanje tramadola pri ledvični in jetni odpovedi.

Table V: Tramadol dosing in kidney and liver disease.

LEDVIČNA ODPOVED	
GFR > 30 mL/min	normalen odmerek
GFR < 30 ml/min	- odmerni interval: 12 ur - maksimalni dnevni odmerek: 200 mg
JETRNA ODPOVED	
predvidno, opazovanje morebitnega predoziranja	

* Razlaga okrajšav: GFR – hitrost glomerulne filtracije.

Pri prenehanju uporabe tramadola lahko nastopi abstinenčni sindrom. Temu se lahko izognemo s postopnim ukinjanjem zdravljenja, in sicer na 24 ur razpolovimo odmerek. Znaki abstinenčnega sindroma so lahko: anksioznost, potenje, nespečnost, okorelost, bolečina, slabost, tremor, driska, ježenje dlak in redko halucinacije (9).

7 Neželeni učinki tramadola

Pogosti neželeni učinki tramadola so slabost, omotica, vrtoglavica, zaspanost, utrujenost, potenje, bruhanje, glavobol in suha usta. Neželeni učinki, ki se pojavijo pri manj kot 1% bolnikov, so somnolenca,

hipotenzija, rdečica obraza, bolečine v želodcu, zaprtje, slabost z bruhanjem, sedacija, hemodinamske motnje, motnje spanja, srbenje, abdominalne bolečine, diareja, tahikardija in lokalna iritacija na mestu aplikacije zdravila (1, 3, 9).

Najpogostejša neželena učinka sta **slabost in bruhanje**, ki sta pogostejša na začetku jemanja tramadola in ob njegovi kronični uporabi ponehata. Neželeni učinek je posledica zaviranja ponovnega privzema serotonina (+)-tramadola. S postopnim uvajanjem zdravljenja s tramadolom je tudi pojav slabosti in bruhanja manjši (1, 3).

Konvulzije se pojavijo pri manj kot 1% bolnikov, ki jemljejo tramadol. Incidenca je večja pri bolnikih, ki uživajo alkohol ali zdravila, ki znižajo prag za konvulzije, bolnikih, ki so preživeli možgansko kap ali poškodbo glave ali bolnikih, ki so kako drugače nagnjeni h konvulzijam (1, 10). Tramadol ima v terapevtskih odmerkih zelo malo do nič vpliva na dihalni, imunski in srčnožilni sistem in na gibljivost prebavnega trakta (3). V primerjavi z morfinom ima manj bolnikov težave z zaprtjem. Tramadol z učinkom na μ opioidni receptor vpliva tudi na dihanje, vendar je malo verjetno, da bi pri terapevtski uporabi povzročil klinično pomembno depresijo dihanja. Do depresije dihanja lahko pride predvsem ob uporabi prevelikih odmerkov oziroma pri bolnikih, pri katerih odmerjanje ni prilagojeno ledvični funkciji. Na hemodinamiko tramadol nima klinično pomembnega učinka (1).

8 Zastrupitev, zasvojenost in zloraba tramadola

Pri zastrupitvi s tramadolom se pojavijo naslednji nevrološki znaki: letargija, slabost, mioza, tahikardija, agitacija, konvulzije, koma, hipertenzija, respiratorna depresija in acidoza. V večini primerov toksičnosti tramadola so bolniki poleg tramadola prejeli še druga zdravila z inhibitornim delovanjem na centralnoživični sistem ali uživali alkohol (11).

Pri uporabi tramadola je nevarnost pojava odvisnosti in tolerance minimalna. Tramadol zlorabi manj kot 1 oseba na 100.000 uporabnikov, navadno poleg tramadola zlorabljajo še druge substance (alkohol). Tramadol ima majhen potencial za zlorabo, saj ne povzroči takih učinkov kot morfin. Tramadol tudi ni klasificiran kot narkotik (1).

9 Kontraindikacije tramadola

Uporaba tramadola je kontraindicirana pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilo, pri akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali, analgetiki ali opioidi, pri bolnikih, ki prejema zaviralce MAO (nevarnost konvulzij in serotoninskega sindroma), pri bolnikih z nezadostno zdravljeno epilepsijo (nevarnost konvulzij) in pri nadomestnem zdravljenju odvisnosti od mamil (nevarnost ponovnega zagona odvisnosti) (12, 13).

10 Interakcije tramadola

Do interakcij lahko pride med tramadolom in učinkovinami, ki so inhibitorji (npr. fluoksetin) ali induktorji (npr. karbamazepin) encimov, predvsem encima CYP2D6. Med tramadolom in kumarinskimi derivati niso odkrili klinično pomembnih interakcij. Ob sočasni uporabi tramadola in opioidov lahko pride do večjega analgetičnega učinka, lahko pa tudi do akutne opioidne tolerance. Zato sočasne uporabe

tramadola z opioidi ne priporočamo. Pri sočasni uporabi antiemetikov (npr. ondansetrona) je lahko protibolečinski učinek tramadola zmanjšan (1, 14). Največkrat je posledica interakcije, ne glede na njen mehanizem, serotoninski sindrom.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom je iatrogena motnja, stanje prevelike aktivnosti serotonina. Stanje je lahko posledica terapevtske uporabe SSRI (selektivni zaviralci privzema serotonina), preodmerjanja, abstinencnega sindroma ali interakcije dveh ali več serotonergičnih učinkovin. Lahko je tudi posledica prevelike sinteze ali prepočasne razgradnje serotonina. Sindrom se kaže v treh kliničnih spremembah: kognitivni, živčnomišični in avtonomni. Pride lahko do zmedenosti, delirija, agitacije, vznemirjenosti, mišičnih spazmov, hiperpireksije, čezmernega znojenja, tahikardije, nihanja krvnega tlaka, midriaze, slabosti ali diareje. Simptomi se pogosto pojavijo dve uri po povečanju nivoja serotonina v sinapsi. Nevarnost pojava serotoninskega sindroma je večja pri bolnikih, ki jemljejo dve zdravili, ki povišata nivo serotonina v sinapsi. Poleg tramadola so take učinkovine še: triptani, antidepresivi, antiepileptiki, antipsihotiki, šentjanževka itd. S serotoninskim sindromom pa je povezan tudi CYP2D6 in njegova sposobnost metabolizma. Prevalenca kliničnega sindroma ni jasna. Po prvem opisu sindroma v petdesetih letih se je število primerov povečalo predvsem zaradi povečane porabe in razvoja selektivnih zaviralcev privzema serotonina. Vedno večja prevalenca pa je verjetno posledica tudi bolj doslednega poročanja o zastrupitvi. Nekateri so mnenja, da sindrom velikokrat ni diagnosticiran, 85% zdravnikov naj bi o sindromu ne bilo poučenih (15, 16).

11 Sklep

Tramadol se je izkazal kot dobra alternativa drugim opioidom za zdravljenje različnih stanj akutne in kronične bolečine. Njegova prednost pred ostalimi opioidi je v tem, da je manj nevaren za razvoj depresije dihanja, da povzroča manj zaprtja in je manj nevaren za razvoj zlorabo in odvisnost. Tramadol je zelo uporaben predvsem pri bolnikih s slabšo kardiorespiratorno funkcijo, pri starejših, pri bolnikih po operacijah toraksa in abdomna in po pediatričnih operacijah. Primeren je tudi za uporabo pri starejših bolnikih, pri bolnikih z ledvično odpovedjo in kadar NSAR oziroma selektivni CO₂ inhibitorji niso več učinkoviti.

12 Literatura

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43 (13): 879-923.
2. Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. Ther Clin Risk Manag 2007; 3 (5): 717-723.
3. Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. Minerva Anesthesiol 2005; 71: 565-584.
4. Systemically administered analgesic drugs. In: Acute pain management: scientific evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and faculty of pain management, 2005: 41-42, 89.
5. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. Clin Pharmacol Ther 2007; 81 (3): 429-444.

6. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (3): 374-380.
7. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (1): 88-93.
8. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG et al. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill 2001, 590.
9. McEvoy GK. American hospital formulary service – drug information 2002. American society of health-system pharmacists 2002, 2082-2083.
10. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR et al. Tramadol and seizures: A surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (12): 1223-1431.
11. Ellenhorn MJ, Schonwald G, Ordog J et al. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. Williams and Wilkins 1997, 446.
12. Tramal. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopano preko www.zdravila.net, aprila 2009.
13. Tramadol. <http://www.drugs.com/pro/tramadol.html>. Dostopano aprila 2009.
14. Tramadol. Stockley's drug interactions. http://www.medicines-complete.com/mc/stockley/_current/search.htm?n=50&i=tramadol. Dostopano aprila 2009.
15. Lamoure J. How common or significant is serotonin syndrome? *Medscape pharmacists* 2008.
16. Prator BC. Serotonin syndrome. *J Neurosci Nurs* 2006; 38 (2): 102-105.

Morfin in fentanil: uporaba pri akutni bolečini?

Morphine and fentanyl: use in acute pain?

Janez Toni, Lea Knez

Povzetek: Bolečina pomembno zmanjša kvaliteto življenja bolnika, zato jo je potrebno ustrezno obravnavati. Farmacevti se kot zdravstveni delavci vsakodnevno srečujemo z bolniki, ki za lajšanje bolečine prejemajo opioide, zato lahko pomembno prispevamo k izboljšanju urejenosti bolečine. Pri izdaji teh zdravil moramo vedno preveriti, ali je bolečina pri bolniku urejena ter ali so pričakovani neželeni učinki teh zdravil zadovoljivo obvladani. Seveda pa moramo, da bi lahko to priložnost v največji meri izkoristili, imeti ustrezna strokovna znanja. Ta prispevek je prvi korak na poti pridobivanja teh znanj. V njem bomo najprej predstavili vlogo opioidov v usmeritvah za zdravljenje bolečine, predpise katerih bomo nato skušali razložiti na podlagi farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti posamezne učinkovine.

Ključne besede: bolečina, zdravljenje bolečine, opioidi, morfin, neželeni učinki

Abstract: Pain has a detrimental effect on patient quality of life, thus its good control is essential. As healthcare professionals, pharmacists meet patients treated with opioids every day, and may have an important role in assuring good pain control in these patients. When dispensing opioid drugs, patients should be asked about their level of pain control as well as consulted about the possible adverse effects of these drugs and their treatment. This level of pharmaceutical care can be achieved only by pharmacists with adequate competences in pain management. This article is the first step towards the needed theoretical basis: the role of opioids in the treatment of pain is presented and the guidelines recommendations are reinforced with the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of these drugs.

Key words: pain, pain treatment, opioids, morphine, adverse drug event

1 Bolečina

Bolečina je neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva. Bolečina ima lahko več možnih vzrokov in se lahko izraža v različnih oblikah. Zelo pogosta je pri bolnikih z rakom. Prisotna je pri približno eni četrtini bolnikov z novo diagnosticirano rakavo boleznijo in pri treh četrtinah bolnikov z napredovalo obliko raka (1). Z upoštevanjem sedanjih smernic zdravljenja lahko dosežemo zadovoljivo lajšanje bolečine pri več kot 80% bolnikih z rakom (1, 2, 3). Žal, kljub temu še vedno velik delež bolnikov z rakom nima urejene bolečine (2).

Bolečina pri bolnikih z rakom je navadno kronična, pojavljajo pa se lahko prehodna poslabšanja bolečine, kar označujemo s pojmom prebijajoča bolečina (4). Prebijajoča bolečina se pojavlja pri velikem odstotku bolnikov z rakom, po nekaterih literarnih podatkih pri 90% bolnikih (4, 5).

Cilji zdravljenja bolečine so, da v najkrajšem možnem času dosežemo odsotnost hujših bolečin, čim manj neželenih učinkov zdravil in izboljšanje kakovosti življenja (1). Urejenost bolečine temelji na subjektivni oceni bolnika, ki jo ta poda s pomočjo vizualne analogne lestvice (VAL), kjer oceni jakost bolečine s številko od nič do deset. Bolečina je urejena, če je njena jakost po VAL tri ali manj, oziroma če bolečina nima pomembnega vpliva na kakovost bolnikovega življenja (1).

2 Vloga opioidov pri lajšanju bolečine

Svetovna zdravstvena organizacija je izdelala tristopenjsko lestvico zdravljenja bolečine. Bolečino najprej zdravimo z neopioidnimi analgetiki (paracetamol in nesteroidni antirevmatiki, v nadaljevanju NSAR). Če ta zdravila niso učinkovita, preidemo na šibke opioide (tramadol, kodein) in v primeru neučinkovitosti naprej na močne opioide (morfin, oksikodon, hidromorfon, fentanil, buprenorfin in nekateri drugi). Med močnimi opioidi je zdravilo izbora morfin (6).

Zakaj opioidi delujejo analgetično?

Osnovni mehanizem delovanja opioidov je agonistično delovanje na opioidnih receptorjih. Opioidi delujejo na μ -, δ - in κ -, ϵ - in σ - opioidnih receptorjih, ki se nahajajo v vseh delih živčnega sistema: v perifernih živčnih končičih, hrbtenjači in možganih (10). Analgetični učinek nastopi preko agonističnega delovanja na vseh opioidnih receptorjih, pri čemer je najbolj pomembno delovanje na μ -receptorje (2, 7).

Zdravljenje bolečine z močnimi opioidi pri bolnikih z rakom se razlikuje od zdravljenja pri ostalih bolnikih. Pomembna razlika je v odmerku močnih opioidov, ki pri bolnikih z rakom ni omejen s priporočenim največjim dnevnim odmerkom (1, 9).

Zakaj pri zdravljenju bolnikov z rakom z močnimi opioidi ni omejitve odmerka v smislu priporočenega največjega dnevnega odmerka?

Osnovni mehanizem delovanja opioidov je agonizem na opioidnih receptorjih. Dolgotrajna uporaba opioidov vodi k razvoju tolerance, kar pomeni, da za dosego enakega analgetičnega učinka potrebujemo višje odmerke opioidov. Ravno zaradi pojava tolerance na opioide pri njihovi uporabi pri bolnikih z rakom ne poznamo največjega dnevnega odmerka. Pri ustreznem uvajanju močnih opioidov in večanju odmerkov ne pride do preodmerjanja niti pri zelo velikih odmerkih. Izjema temu pravilu so delni agonisti opioidnih receptorjev (buprenorfin), kjer moramo zaradi nastopa t.i. plato učinka upoštevati največji dovoljeni dnevni odmerek (buprenorfin, transdermalni obliž, največ 105 µg/h) (10).

Druga pomembna razlika je v izbiri zdravil za prebijajočo bolečino, kjer se pri bolnikih z rakom priporoča uporaba močnih opioidov, pri bolečini, ki ni posledica tumorske bolezni, pa NSAR (1, 9). Teh razlik se moramo zavedati tudi v naši vsakdanji praksi, saj lahko njihovo neupoštevanje vodi do napačnega svetovanja. V nadaljevanju se bomo osredotočili na uporabo opioidov pri zdravljenju bolečine pri bolnikih z rakom.

3 Vloga opioidov pri lajšanju bolečine pri bolnikih z rakom

Močni opioidi imajo pomembno vlogo pri zdravljenju bolečine pri bolnikih z rakom. Kot smo že omenili, je morfin zaradi obsežnih kliničnih izkušenj, nizke cene in široke dostopnosti zdravilo izbora (2). Morfin je tudi edina učinkovina, ki je v Sloveniji dostopna v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem, prirejenim sproščanjem in v parenteralni farmacevtski obliki.

Bolnik, ki ima redno predpisan opioid zaradi kronične bolečine, mora imeti vedno predpisan tudi opioid, ki ga vzame ob prebijajoči bolečini. Prvo zdravilo je zaradi boljše compliance navadno v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem (*dolgodelujoči opioid*), drugo zdravilo pa mora zagotoviti čim hitrejši nastop učinka in je zato v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (*kratkodelujoči opioid*) (1, 4, 5).

Zakaj je predpis zdravila za prebijajočo bolečino omejen na časovni interval (npr. največ ena tableta na 1 uro) in ne s številom tablet?

Prebijajoča bolečina v povprečju traja 30 minut. Pojavi se lahko v zvezi z neko dejavnostjo (gibanje, hranjenje, nega) ali pa nepričakovano. Ob pojavu jo želimo kar se da hitro lajšati. Morfin v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem začne delovati v 30 minutah po zaužitju. Tako lahko šele po pol ure ocenimo, ali je zdravilo za prebijajočo bolečino učinkovalo ali ne. Če bi bil predpis omejen z določenim številom tablet dnevno, bi lahko bolnik v roku prve pol ure, pred nastopom učinka, zaužil celodnevni odmerek zdravila za prebijajočo bolečino, kar bi z veliko verjetnostjo vodilo v preodmerjanje (4, 7).

3.1 Uvajanje zdravljenja z močnimi opioidi

Pri uvajanju zdravljenja z opioidi želimo ugotoviti odmerek opioida, ki bo optimalno lajšal bolečino pri posamezniku (11).

To dosežemo s postopnim uvajanjem opioida (*titracija*). Zdravljenje začnemo z morfinom v peroralni farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (11). Začetni odmerek izberemo na podlagi bolnikovega splošnega stanja in morebitne predhodne analgetične terapije. Če bolnik predhodno ni bil zdravljen s šibkimi opioidi, zdravljenje začnemo z morfinom v odmerku 10 mg na štiri ure. Pri starejših, oslabeledih bolnikih ali bolnikih s hudo ledvično okvaro lahko začetni odmerek razpolovimo ali podaljšamo interval jemanja. Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s šibkimi opioidi, lahko zdravljenje začnemo tudi po drugem načinu, in sicer s predpisom morfina v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem v odmerku, ki je primerljiv z odmerkom predhodno predpisanih šibkih opioidov. Pri tem se moramo zavedati, da to lahko podaljša čas za dosego urejenosti bolečine (4, 13).

Zakaj moramo morfin v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem predpisati na štiri-urne intervale?

Morfin v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem doseže vrh analgetičnega učinka v dveh do treh urah. Razpolovni čas eliminacije morfina je dve do tri ure, sam učinek morfina torej traja tri do šest ur. štiriurni interval uporabljajo v klinični praksi, ker pri večini bolnikov vzdržuje koncentracije morfina, ki zagotavljajo konstantni analgetični učinek.

Pri obeh načinih uvajanja je potrebno predpisati še ustrezen odmerek morfina v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem za jemanje po potrebi, ob pojavu prebijajoče bolečine. Odmerek opioida za prebijajočo bolečino določimo na podlagi redno predpisanega dnevnega odmerka morfina, in sicer v razponu od 5 do 15% tega odmerka (4, 13).

3.2 Nastop in trajanje analgetičnega učinka

Nastop in trajanje analgetičnega učinka posameznega opioida sta odvisna tako od uporabljene učinkovine, njenih farmakokinetičnih lastnosti in farmacevtske oblike. Pri uvajanju so zgoraj omenjene lastnosti optimalne pri morfinu. Pri uvajanju pričakujemo nastop učinka v prvih 30 minutah, polni učinek pa dosežemo šele čez 24 ur. Odmerka ne smemo večati prej kot v 24 urah. Če odmerke povečujemo pred iztekom tega intervala, je večja verjetnost, preodmerjanja (4, 7, 10).

Zakaj pri enkratnem jemanju morfina v obliki s takojšnjim sproščanjem ne dosežemo enakega maksimalnega učinka kot pri dolgotrajnem jemanju morfina?

Kot povedano, polni učinek morfina tako pri enkratnem kot večkratnem jemanju nastopi v dveh do treh urah. Vendar je dosežen maksimalni učinek morfina pri enkratnem jemanju nižji kakor pri večkratnem jemanju, ker pri enkratnem jemanju ne pride do vzpostavitve stacionarne koncentracije učinkovine v plazmi oziroma v centralnem živčnem sistemu. Stacionarne koncentracije učinkovine v plazmi se praviloma vzpostavijo po štirih do petih razpolovnih časih učinkovine, kar pri morfinu lahko zaradi razlik med posamezniki znaša tudi 24 ur.

Pri uporabi zdravil s podaljšanim sproščanjem ali v obliki transdermalnih obližev pa je čas za dosego polnega učinka praviloma daljši in je to tudi potrebno upoštevati. Naj še enkrat poudarimo, da teh zdravil ne uporabljamo pri uvajanju terapije pri opioidno naivnih bolnikih.

Kdaj nastopi učinek, kdaj polni učinek in koliko časa traja učinek pri zdravljenju z opioidi v obliki transdermalnih obližev?

Po aplikaciji obliža prehaja učinkovina preko kože v podkožje, kjer nastane depo učinkovine. Učinkovina nato iz depoja prehaja v krvni obtok in naprej v CZS. Zaradi depoja je med aplikacijo obliža in nastopom analgetičnega učinka zamik šest do 12 ur (7). Maksimalne stacionarne koncentracije učinkovine v plazmi pri fentanilu nastopijo po 16 do 24-ih urah, pri buprenorfinu pa 12 do 24-ih urah (2). Zaradi zakasnelega nastopa učinka je potrebno obliž aplicirati hkrati z zadnjim odmerkom opioida v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem, ker le tako zagotovimo pokritost bolečine (12).

Po odstranitvi obliža s fentanilom serumske koncentracije učinkovine padejo na polovico po približno 17-ih urah, z razponom od 13 do 25 ur. Pri buprenorfinu je zaradi večje lipofilnosti ta čas še daljši, in sicer povprečno 30 ur, z razponom od 22 do 36 ur. To pomeni, da fentanil in buprenorfin učinkujeta tudi po odstranitvi obliža in zato bolnik ne sme dobiti opioida v obliki s prirejenim sproščanjem prej kot v 12 urah. Iz prej omenjenih razlogov ta omejitev ne velja za aplikacijo transdermalnega obliža (12, 14, 15).

3.3 Prilaganje odmerkov

Učinkovitost analgetične terapije je potrebno spremljati dnevno. To je še posebno pomembno pri uvajanju terapije z opioidi. Ob bolnikovi visoki oceni bolečine (VAL > 3) in pogosti potrebi po zdravlilu za prebijačo bolečino (več kot trikrat dnevno) je potrebno odmerek redno in po potrebi predpisanega zdravila zvečati. Odmerek redno predpisanega zdravila povečamo za 30% do 50%, v izjemnih primerih tudi za 100%. Ustrezno moramo povečati tudi odmerek zdravila za prebijačo bolečino (2). Ponovno je potrebno poudariti, da pri uvajanju morfina v obliki s takojšnjim sproščanjem odmerkov ne povečujemo prej kot v 24 urah.

Zakaj lahko pri preodmerjanju z opioidi pride do inhibicije dihalnega centra?

Agonistično delovanje opioidov na μ_2 -receptorje povzroča glavni želeni učinek, t.i. analgezijo, in druge učinke na dihanje, ki so lahko želeni ali

neželeni. Zaviranje dihalnega centra je posledica vezave opioidov na μ_2 -receptorje. Zaviranje dihalnega centra je pomemben in resen znak preodmerjanja opioidov, nastop katerega je pri pravilnem uvajanju in povečevanju odmerkov opioidov le malo verjeten. Zaradi zaviralnega delovanja opioidov na dihalni center je njihova uporaba kontraindicirana pri bolnikih z dihalno insuficienco. Zaradi tega učinka pa lahko opioide, običajno v nižjih odmerkih, uporabljamo v nekaterih primerih tudi za lajšanje dispneje (7, 8).

3.4 Zaključek uvajanja, prehod na obliko s prirejenim sproščanjem in kasnejše prilaganje odmerkov

Ko z uvajanjem ugotovimo odmerek morfina, potreben za ureditev bolečine pri bolniku, preidemo iz uporabe oblike s takojšnjim sproščanjem na uporabo oblik s podaljšanim sproščanjem. Ugotovljen optimalni celokupni dnevni odmerek morfina razdelimo na dva odmerka morfina v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem. Kot že povedano, bolnik mora imeti poleg omenjenega zdravila vedno predpisan morfin v obliki s takojšnjim sproščanjem, ki ga vzame ob pojavu prebijačo bolečine. Ob neurejeni bolečini, odmerek redno predpisanega opioida povečamo glede na celokupno dnevno uporabo opioida v preteklem dnevu. To izračunamo tako, da seštejemo odmerek vseh opioidov prejetih v preteklem dnevu (4, 13).

3.5 Rotacija opioidov

Iz različnih razlogov kot so neučinkovitost izbranega zdravila, moteči neželeni učinki, nedostopnost učinkovine v želeni farmacevtski obliki, itd. se lahko odločimo za zamenjavo zdravljenja z morfinom za drugo učinkovino (rotacija opioidov). Pri tem je potrebno upoštevati terapevtsko primerljivost odmerkov posameznih opioidov (ekvivalenčni odmerki) (Preglednica 1) in celokupni dnevni odmerek znižati za 30%. Odmerka ni potrebno znižati, če ima bolnik hude bolečine.

Zakaj imajo različni opioidi v enakih odmerkih različne analgetične učinke?

Preglednica 1: Terapevtsko primerljivi odmerki šibkih in močnih opioidov (1, 11).

Table 1: Comparative doses of weak and strong opioids (1, 11).

morfin	tramadol	dihidrokodein	kodein	oksikodon	hidromorfon	fentanil	buprenorfin
per os	per os	per os	per os	per os	per os	TDS	TDS
30 mg	150-200 mg	120 mg	100 mg		4 mg	12,5 µg/h	
60 mg	300 mg	240 mg	200 mg	30 mg	8 mg	25 µg/h	35 µg/h
90 mg					12 mg	37,5 µg/h	
120 mg	600 mg			60 mg	16 mg	50 µg/h	52,5 µg/h
150 mg					20 mg	62,5 µg/h	
180 mg				90 mg	24 mg	75 µg/h	70 µg/h
210 mg					28 mg	87,5 µg/h	
240 mg				120 mg	32 mg	100 µg/h	105 µg/h

Opomba: Vrednosti v poševnem tisku predstavljajo največje dovoljene dnevne odmerke. TDS pomeni transdermalni sistem.

Footnote: Values in italics represent the maximum daily doses. TDS stands for transdermal system.

Zaradi različne afinitete posameznih opioidov in njihovih metabolitov do posameznih opioidnih receptorjev. Enako učinkovitost lahko dosežemo z uporabo terapevtsko primerljivih odmerkov (Preglednica 1). Pri rotaciji opioidov moramo upoštevati tudi razlike v pojavnosti neželenih učinkov, metabolizmu in izločanju (2, 11).

Zakaj moramo pri rotaciji opioidov preračunane primerljive odmerke zmanjšati?

Razvoj tolerance na učinke opioidov je bil že predhodno omenjen. Domneva se, da se toleranca na učinke razlikuje med posameznimi učinkovinami. To pojasnjuje, zakaj je lahko določen opioid v terapevtsko primerljivem odmerku bolj učinkovit od drugega. Zaradi tega je pri rotaciji opioidov potrebno terapevtsko primerljivi odmerki novega opioida znižati za 30 %.

3.6 Prilagajanje odmerka pri okvarjeni ledvični ali jetrni funkciji

Zdravljenje z opioidi moramo pri okvarjeni ledvični ali jetrni funkciji prilagoditi, in sicer glede na uporabljeno učinkovino in njene farmakokinetične lastnosti, pri čemer ne smemo pozabiti na poti izločanja aktivnih metabolitov. Prilagoditev odmerka oziroma intervala odmerjanja temelji na pozornem spremljanju kliničnih znakov učinkovitosti in toksičnosti, kar onemogoča posploševanja teh ukrepov.

Pri ledvični okvari je potrebno prilagoditi odmerke morfina, hidromorfona in oksikodona, pri čemer je uporaba hidromorfona in oksikodona opisana kot bolj varna. Fentanil in buprenorfin sta pri bolnikih z ledvično odpovedjo relativno varna za uporabo (10).

Pri jetrni okvari je potrebno prilagoditi odmerke oksikodona in morfina; odmerke oksikodona že pri blagi okvari, odmerke morfina pa pri hudi jetrni okvari. Fentanil je pri bolnikih z jetrno odpovedjo relativno varen za uporabo. Pri uporabi hidromorfona in buprenorfina pri jetrni okvari se priporoča natančno spremljanje kliničnih učinkov in morebitno znižanje odmerkov.

4 Neželeni učinki opioidov

Neželeni učinki opioidov so predvidljivi. Najbolj pogosti neželeni učinki so zaprtje, slabost in bruhanje, sedacija ter srbečica, ki so posledica osnovnega mehanizma delovanja opioidov. Na neželene učinke z izjemo zaprtja se razvije toleranca (1, 2). V nadaljevanju so opisani najbolj pogosti neželeni učinki opioidov in svetovani ustrežni ukrepi.

4.1 Zaprtje

Zaprtje je najpogostejši stranski učinek pri kronični uporabi opioidov, je sorazmeren velikosti odmerka in nanj se ne razvije toleranca (1, 16).

Kateri mehanizem delovanja je v ozadju nastopa zaprtja?

Zaprtje nastopi zaradi agonističnega delovanja na opioidne receptorje v živčnem sistemu gastrointestinalnega trakta (v nadaljevanju GIT), kar ima za posledico zmanjšanje peristaltike, sekrecije in krvnega pretoka v GIT, kar vodi v nastanek trdega, suhega blata (16). Ta mehanizem nastopa neželenega učinka, t.i. »leno črevo«, je osnova za farmakološko zdravljenje zaprtja.

Zaradi pogostosti zaprtja in vpliva na kvaliteto življenja je nujna preventivna uporaba odvajal. Z zdravljenjem zaprtja želimo doseči izločanje blata najmanj vsak drugi dan (16).

Pri preprečevanju zaprtja zaradi zdravljenja z opioidi so nefarmakološki ukrepi kot povečan vnos tekočin, prehrana bogata z vlakninami, fizična aktivnost, itd. pomembni, vendar ne zadostni. Vsak bolnik, ki ima kronično predpisane opioide, mora redno, večkrat dnevno prejemati tudi kontaktna odvajala (zdravila na osnovi sene, bisakodil). Uporaba ni časovno omejena kot v primeru njihove uporabe pri zaprtju drugih vzrokov. Samostojno zdravljenje z osmoznimi odvajali (laktuloza, laktitol) je neučinkovito, je pa smiselna njihova souporaba s kontaktnimi odvajali. Pri izdaji kontaktnih odvajal moramo bolnika opozoriti na čas nastopa učinka, ki je odvisen od farmacevtske oblike. Pri peroralni obliki učinek nastopi v šestih do 12-ih, pri rektalnih farmacevtskih oblikah pa v roku ene ure.

Pomembno izjemo zgoraj napisanemu preprečevanju in zdravljenju zaprtja predstavljajo bolniki z ileusom, pri katerih je uporaba kontaktnih odvajal kontraindicirana. Pri takih bolnikih je sicer tudi uporaba opioidnih analgetikov odsvetovana (1, 16).

4.2 Slabost

Slabost se pojavi pri četrtini bolnikov zdravljenih z opioidi (16).

Kateri mehanizem delovanja je v ozadju nastopa slabosti?

Slabost nastopi kot posledica neposredne stimulacije kemoreceptorske cone ter agonizma na opioidnih receptorjih v živčnem sistemu GIT, kar ima za posledico zmanjšanja peristaltike GIT oziroma povečanje vestibularne občutljivosti (16).

Slabost je običajno prehodnega značaja in je zato ne zdravimo preventivno. Ob pojavu slabosti lahko uporabimo eno izmed naslednjih zdravil: haloperidol, metoklopramid, zdravila iz skupine setronov, antihistaminikov ali kortikosteroidov. Naštetna zdravila so med seboj primerljiva glede učinkovitosti, upoštevati pa moramo razlike v profilu neželenih učinkov in njihovi ceni. Na podlagi strokovnega mnenja se v klinični praksi priporoča uporaba haloperidola (16).

4.3 Sedacija

Sedacija se pojavi pri 20% do 60% bolnikov in je značilno prisotna ob uvajanju zdravljenja z opioidi, kasneje pa se nanjo razvije toleranca (16). Sedacija je tudi eden izmed znakov preodmerjanja in je njen pomen v takem smislu potrebno tolmačiti skladno s spremembami v analgetični terapiji ali bolnikovem stanju.

4.4 Srbečica

Srbečica se pojavi pri največ desetini bolnikov, ki se zdravijo z opioidi. Je posledica sproščanja histamina, ki pa ni posledica alergijske reakcije. Uspešno jo zdravimo z antihistaminiki (16).

4.5 Vpliv na psihofizične sposobnosti

Podatki o vplivu opioidov na psihofizične sposobnosti so protislovni, saj nekatere raziskave potrjujejo ta vpliv, druge ga pri dolgotrajni uporabi zanikajo, nekatere raziskave pa celo poročajo o izboljšanju kognitivne funkcije pri dolgotrajni uporabi opioidov pri bolnikih, ki nimajo raka. To, da vpliv opioidov na psihofizične sposobnosti ne bi

smel biti vzrok za absolutno prepoved vožnje pri vseh bolnikih na kronični terapiji z opiodi, dokazujejo v tujini dostopna priporočila, ki v nekaterih primerih dovoljujejo izjeme (10). V Sloveniji trenutno velja za vse bolnike, ki prejemajo šibke ali močne opioide, absolutna prepoved upravljanja z vozili in stroji.

5 Sklep

Pri bolnikih z močno, kronično bolečino je uporaba opioidov popolnoma upravičena. Kot farmacevti moramo poznati princip zdravljenja tako kronične kot prebijajoče bolečine, potek titriranja, prilagajanja odmerkov in rotacije opioidov, prednosti in slabosti posameznih učinkovin in farmacevtskih oblik ter profil neželenih učinkov in njihovo zdravljenje. Farmacevti kot zdravstveni delavci imamo pred seboj priložnost za vključitev v zdravstveni tim pri obravnavi bolnika z bolečino, tako na primarni ravni zdravstva kakor tudi v bolnišničnem okolju. Zato moramo naše strokovno znanje ustrezno dopolniti in uveljaviti v klinični praksi v korist bolnika.

6 Literatura

1. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Zdrav Vestn 2008; 77: 7-12.
2. Cleary JF. The pharmacological management of cancer pain. Journal of palliative medicine. 2007; 10 (6).
3. De Leon-Casasola OA. Current developments in opioid therapy for management of cancer pain. Clin J Pain. Supplement. 2008; 24 (4) .
4. Lahajnar S, Salobir U. Titracija pravega dnevnega odmerka morfina in zdravljenje prebijajoče bolečine. Onkologija. 2002; VI (2).
5. Marcadante S, Russel KP. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: Clinical considerations. J Pain Symptom Manage 2001; 21: 144-150.
6. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>, dostop 14.4.2009.
7. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. Lippincott Williams & Wilkins 2005.
8. Watson M, Lucas C, Hoy Andrew, Back I. Oxford handbook of palliative care. Oxford University Press 2005.
9. Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. Zdrav Vestn 2007; 76: 381-7.
10. Davis M, Glare P, Hardy J. Opioids in cancer pain. Oxford University Press, 2005.
11. S Lahajnar. Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri bolniku z rakom (Povzetek posodobljenih priporočil). Onkologija. 2008; XII (1).
12. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. The lancet Oncology 2001; 2: 165-172.
13. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer. 2001; 84(5): 587-593.
14. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. Focus on transdermal fentanyl. Clin Pharmacokinet. 2000; 38 (1): 59-89.
15. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/>, dostop 16.4.2009.
16. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician. 2006; 74: 1347-54.

Toksičnost in zastrupitve s paracetamolom: Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kaj se lahko naučimo iz tega primera?

Paracetamol toxicity and poisoning: How effective is legislation in the United Kingdom and what could we learn from this case?

Lucija Peterlin Mašič, Aleš Mrhar

1 Uvod

Leta 2007 je bilo v Farmakonu predstavljenih nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu in ugotovitev zaradi katerih naj bi zdravila s paracetamolom ostala v lekarnah¹. Leta 2005 pa je bil v Farmaceutskem vestniku objavljen daljši pregledni članek, ki je skušal odgovoriti na vprašanje: paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? Paracetamol je ena najuspešnejših učinkovin, ki jih je bilo sploh kdaj na tržišču. Kljub temu, da je to zdravilo v nekaterih državah prosto dostopno v prodajalnah in bencinskih črpalkah, predstavlja njegova uporaba številna tveganja, ker se velikokrat namerno ali nenamerno jemlje v prekomernih odmerkih.

V Veliki Britaniji so leta 1998 sprejeli pravilnik o zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola na 16 g v lekarnah (32 tablet po 500 mg) ter na 8 g v prodajalnah in na bencinskih črpalkah (16 tablet po 500 mg). Tablete so pričeli pakirati v pretisne omote ter podali priporočilo o prodaji enega pakiranja na transakcijo. Kljub zmanjšanju velikosti pakiranja lahko farmacevt v lekarni po svoji strokovni presoji kadarkoli izda do 100 tablet hkrati, ne da bi kršil zakonodajo. Na navodila so pričeli tiskati izrecna opozorila o tveganju pri prekomernem odmerjanju in zastrupitvah s paracetamolom. Z omenjeno zakonodajo so želeli izboljšati varnost recepta prostih protibolečinskih zdravil.

Namen zakonodaje je bil zmanjšati namerno in nenamerno uporabo prekomernih odmerkov paracetamola. Cilj zmanjšanja velikosti pakiranja je bil omejiti dostopnost in posledično zaloge velikih količin paracetamola v domovih za namerne in nenamerne zastrupitve. Že na začetku je bila restrikcija deležna kritik, da bo to le malo prispevalo k rešitvi problema s paracetamolom, saj lahko uporabnik kupi dodatne zavoje zdravila čez cesto v drugi prodajalni. **Po desetih letih od uvedbe omenjene zakonodaje se postavlja vprašanje ali je ukrep o zmanjšanju velikosti pakiranja zdravil s paracetamolom zmanjšal**

število zastrupitev s paracetamolom in zmanjšal število smrtnih primerov zaradi prekomernih odmerkov paracetamola? V prispevku predstavljamo pregled literaturnih podatkov po letu 2005, ki opredeljujejo vplive zakonodaje o zmanjšanju velikosti pakiranja zdravil s paracetamolom.

Kljub dosedanjim vladnim ukrepom ostajaja paracetamol najpogostejši vzrok namernih in nenamernih zastrupitev v Veliki Britaniji ter predstavlja 48% vseh hospitalizacij zaradi zastrupitev ter med 100 in 200 smrtnih primerov letno. Prekomerni odmerki paracetamola so prav tako najpogostejši vzrok akutne jetrne odpovedi v Veliki Britaniji, kar predstavlja 60-65% vseh primerov jetrnih odpovedi. Prav tako so prekomerni odmerki paracetamola vodilni vzrok za akutno jetrno odpoved v Ameriki in večjem predelu Evrope.^{3,4}

Aplikacija paracetamola 150 mg/kg telesne teže pri odraslem človeku (11.5 g paracetamola pri 70 kg odraslem človeku oz. 23 tablet po 500 mg paracetamola) predstavlja veliko tveganje za hepatotoksičnost. Ukrepi pri zastrupitvah s paracetamolom vključujejo aplikacijo aktivnega oglja v prvi uri po zaužitju paracetamola in aplikacijo antidota *N*-acetilcisteina v prvih 8 do 10 urah po zaužitju, kar praktično zagotavlja popolno zaščito pred jetrno nekrozo in smrtjo.³

2 Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji?

V študiji, ki so jo opravili raziskovalci iz Imperial College London v sodelovanju z Nacionalnim statističnim uradom v Veliki Britaniji, so proučevali smrtnost pri zastrupitvah s paracetamolom v Angliji in Walesu med leti 1993 in 2004. Smrtnost se je iz povprečnih 212 smrtnih primerov na leto v petih letih pred uvedbo zakonodaje zmanjšala na povprečnih 154 smrtnih primerov v petih letih po uvedbi zakonodaje.

Vendar je potrebno to zmanjšanje smrtnosti ocenjevati v luči zmanjšanja smrtnih primerov, zaradi zastrupitev povzročenih tudi z ostalimi zdravili in tudi splošnega trenda zmanjševanja samomorov. V istem časovnem obdobju so se namreč pokazali podobni trendi zmanjševanja smrtnih primerov zaradi zastrupitev z acetilsalicilno kislino, antidepresivi in ostalimi zdravili s paracetamolom, četudi se predpisovanje oz. uporaba teh zdravil ni omejila. **Upravičeno se postavlja vprašanje ali je zmanjšanje smrtnosti povzročene s paracetamolom posledica uvedbe zakonodaje ali je to del splošnega trenda zmanjševanja smrtnosti, zaradi zastrupitev z zdravili?** Raziskovalci se zaradi premalo dokazov bolj nagibajo k naključni kot vzročni povezavi med zakonodajo o uvedbi zmanjšanja velikosti pakiranja in številom smrtnih primerov povzročenih s paracetamolom.⁵

Ali so zaključki opravičeni?⁶ Opravljenih je bilo več raziskav o vplivu zakonodaje o zmanjšanju pakiranja na število smrtnih primerov in na resnost zastrupitev⁴. Na splošno rezultati študij kažejo majhne učinke zakonodaje, v nekaterih primerih so razlike signifikantne, v drugih pa ne. Dve študiji na Škotskem ne kažeta nobenega zmanjšanja smrtnosti zaradi zastrupitev s paracetamolom po uvedbi zakonodaje^{7,8}. Zaužitje 8 g paracetamola (maksimalna količina pakiranja v prodajalnah v Veliki Britaniji) redko povzroči toksične učinke in zaužitje 16 g (maksimalna količina pakiranja v lekarnah) redko povzroči smrtni izid. **Vzrok za majhno zmanjšanje smrtnih primerov zaradi zastrupitev s paracetamolom je verjetno bolj v implementaciji zakonodaje kot pa v pomankljivem konceptu.**⁶

Ko so na Irskem leta 2001 omejili velikost pakiranja na 6 g (12 tablet po 500 mg) ter omejili prodajo enega pakiranja na transakcijo, je prišlo do signifikantnega zmanjšanja števila namerno vzetih tablet pri enkratnem prekomernem odmerjanju.⁹ **Lahko sklepamo, da je regulativa o zmanjšanju pakiranja spremenila vzorec s paracetamolom povzročenih zastrupitev, vendar so spremembe mnogo manjše kot so pričakovali.**⁶

Učinki zakonodaje v Veliki Britaniji na pogostnost zastrupitev s paracetamolom so nejasni, zato z različnimi študijami poskušajo ugotoviti vpliv zakonodaje in trende v stopnji (resnosti) zastrupitev s paracetamolom. Po podatkih iz Guy's and St Thomas' centra za zastrupitve v obdobju od leta 1996 do 2004 na populaciji ostaja pogostnost (frekvenca) zastrupitev s paracetamolom relativno nespremenjena, če primerjamo obdobje pred uvedbo zakonodaje in po njej. Je pa opaziti signifikantno zmanjšanje v številu vzetih tablet (kar predstavlja indeks za stopnjo zastrupitve s paracetamolom) po letu 1998 iz 25 na 20 pri moških in iz 20 na 16 tablet pri ženskah. Po letu 1998 se je odstotek ljudi, ki so vzeli od 17 do 32 tablet zmanjšal iz 36% na 30% in posledično se je procent ljudi, ki so vzeli manj kot 16 tablet povečal iz 38% na 50%. Odstotek oseb, ki so vzeli od 33 do 100 tablet se je zmanjšal iz 25% na 19%. Prekomerno odmerjanje se ni spremenilo pri skupinah glede na starost in spol. Pri vrednotenju študije moramo upoštevati, da so podatki iz Guy's and St Thomas' centra za zastrupitve zelo pomemben vir, vendar moramo upoštevati pri podatkih o številu vzetih tablet, da gre tu za subjektivne ocene zastrupljenec, sorodnikov ali zdravnikov in da so številke vzetih tablet ponavadi mnogokratnik števila 5 (5, 20, 25 tablet) in ne mnogokratnik števila tablet, ki so v enem pakiranju (16 ali 32). Če je ta napaka konstanta tekom študije, potem naj ne bi vplivala na trend samih zastrupitev.¹⁰

Glavni namen restrikcije je bil zmanjšati velike zaloge paracetamola v domovih, saj je paracetamol dostopen doma vzrok za približno 50% akutnih zastrupitev s paracetamolom. **Študije kažejo, da se kljub zmanjšanju velikosti pakiranja in priporočilom o prodaji, zaloge paracetamola, ki jih imajo ljudje v domovih ni zmanjšala in predstavljajo pomemben vir za namerne zastrupitve.**¹⁰

V študiji, ki so jo opravili pri angleških študentih so skušali odgovoriti na vprašanja ali se intelektualci, kot so študenti, zavedajo tveganja pri uporabi paracetamola, kakšno mnenje imajo o protibolečinskih zdravilih in ali je to mnenje povezano z njihovo uporabo? V Veliki Britaniji so v luči promoviranja samozdravljenja določenih bolezenskih stanj, spremenili status mnogih zdravil prej dostopnih na recept, na bolj široko dostopna recepta prosta zdravila. V študijah so dokazali, da se ne le manj izobraženi ljudje ampak tudi intelektualci ne zavedajo tveganja pri uporabi šibkih analgetikov kot je paracetamol. Tako pomanjkanje zavedanja o tveganju, kot zakonodaja na drugi strani predstavljata tveganje za prekomerno odmerjanje. Skoraj vseh 291 sodelujočih angleških študentov je v zadnjem mesecu poročalo o simptomih, ki jih je kar dve tretjini študentov zdravila s šibkimi analgetiki. Med temi jih je šestina prekoračila maksimalni dnevni odmerek. Le 17% jih je odgovorilo, da obstaja tveganje pri kratkotrajni uporabi prekomernih odmerkov paracetamola, medtem ko jih je polovica odgovorila, da obstaja tveganje pri dolgotrajni prekomerni uporabi paracetamola.¹³

Rezultati med izobraženim delom populacije kažejo potrebo po previdnosti pri trenutnem spodbujanju in reklamiranju samozdravljenja. Če se ljudje ne zavedajo tveganja pri uporabi paracetamola in če verjamejo in mislijo, da so recepta prosta zdravila bolj varna in manj učinkovita, bodo verjetno kontaktirali zdravnike ali farmacevte šele potem, ko bodo imeli izkušnjo z neželenimi učinki in se ne bodo predhodno posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom. Študija je to dokazala, saj je kar šestina študentov v zadnjem mesecu prekoračila maksimalni dnevni odmerek paracetamola. Ta prekomerna uporaba paracetamola je le delček celotne slike nerazumevanja, saj se ljudje pogosto ne zavedajo, da prekoračijo priporočljiv odmerek tudi, ko uporabljajo več zdravil hkrati, ki lahko vsebujejo paracetamol. **Vsi ti rezultati kažejo, da se z modelom, kjer so recepta prosta zdravila dostopna le v lekarnah, lahko ljudi najbolje zavaruje pred mišljenjem, da so recepta prosta zdravila neškodljiva in brez tveganj.**¹²

3 Kakšno je stanje v Sloveniji?

Statistična poročila o predpisovanju zdravil v Sloveniji kažejo, da se je število izdanih receptov za paracetamol v letu 2004 zvišalo za 9 % v primerjavi z letom 2003². V letu 2005 se je zvišalo za 15% v primerjavi z letom 2004¹³. V letu 2006 pa se je zmanjšalo za 4% v primerjavi z letom 2005, vendar pa je v letu 2006 v primerjavi z letom 2005 kar za štirikrat porasla poraba kombinacije tramadola s paracetamolom¹⁴. Poraba paracetamola izdanega na recept se je od leta 2002 pa do leta 2006 povečala za 35 %¹⁴. Seveda pa se moramo zavedati, da je v tej statistiki zajet le paracetamol, ki se izdaja na recept, ne pa paracetamol, ki se ga izda brez recepta.

Problematika preodmerjanja s paracetamolom v Sloveniji ni izpostavljena. Ni znano, da bi v zadnjih letih zaradi preodmerjanja paracetamola ali acetilsalicilne kisline kdo umrl ali bil v neposredni življenjski nevarnosti. V letih od 2001 do 2006 so iz različnih bolnišnic v

Sloveniji prijavili 96 primerov zastrupitev s paracetamolom in 48 primerov zastrupitev z acetilsalicilno kislino¹⁵. V Sloveniji med zastrupitvami z zdravili prevladujejo zastrupitve z zdravili, ki delujejo na živčevje, predvsem benzodiazepini. V register zastrupitev je bilo v petih letih med leti 2001 in 2005 prijavljenih 1838 zastrupitev odraslih oseb. 1234 (67 %) bolnikov se je zastrupilo z zdravili, od tega je bilo 67 % žensk. 76 % bolnikov se je zastrupilo z zdravili v domačem stanovanju. 85 % bolnikov je zaužilo zdravila v samomorilne namene.¹⁶

Sicer pa pregled literaturnih podatkov po letu 2005 paracetamol dodatno toksikovigilanco bremeni, ker so objavljena poročila o nenadnih smrtih pri preodmerjanju zaradi možnih vplivov na kardiovaskularni sistem in ne zaradi odpovedi jeter.¹⁷

4 Sklep

Kaj se lahko naučimo na podlagi izkušenj iz Velike Britanije? Pri paracetamolu je zelo živo Paracelzusovo načelo: »Vse snovi so strupi; nobene ni, ki ni strup. Le odmerek loči strup od zdravila«. Paracetamol je varno zdravilo, če ga uporabljamo v pravnem odmerku; ni varnih zdravil, so samo varni načini uporabe. **Opravljene raziskave o vplivih zakonodaje pri paracetamolu kažejo na dodatne dokaze, da zmanjšana dostopnost, omejena količina zdravila in nadzor farmacevtov, vodi do zmanjšane števila namernih in nenamernih zastrupitev in smrtnih primerov.**

Izkazalo se je, da zdravila, ki so na voljo brez recepta ljudje dojemajo kot varna. Težje je vzpostaviti povezavo med zdravilom in opaženimi neželenimi učinki. Nad zdravili, ki se izdajajo na recept v lekarnah, ima farmacevt določen nadzor, lahko priporoča pravilno in varno uporabo in opozori na možna tveganja, medtem ko to ne drži za zdravila, ki so na voljo v specializiranih trgovinah in na bencinskih črpalkah.

Na podlagi predstavljenih dejstev je Komisija za zdravila I pri JAZMP v februarju 2008 sprejela sklep, da se ne odobri sprememba mesta izdaje zdravil s paracetamolom in nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami iz lekarn v specializirane prodajalne.

5 Viri:

1. Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah. *Farmakon* **2007** (26): 1-2.
2. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vest* **2005** (56): 229 - 240.
3. Lee W M. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* **2007** (46): 966-970.
4. Hawkins L C, Edwards J N, Dargan P I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom. *Drug Safety* **2007** (30): 465-479.
5. Morgan O W, Griffiths C, Majeed A. Interrupted Time-Series Analysis of Regulations to Reduce Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. *PLOS Medicine* **2007** (4): 654-659.
6. Buckley N A, Gunnell D. Does restricting pack size of paracetamol (acetaminophen) reduce suicides? *PLOS Medicine* **2007** (4): 612-613.
7. Gorman D R, Bain M, Inglis J H, Murphy D, Bateman D N. How has legislation restricting paracetamol pack size affected patterns of deprivation related inequalities in self-harm in Scotland? *Public Health* **2007** (121): 45-50.
8. Bateman D N, Gorman D R, Bain M, Inglis J H C, House F R, Murphy D. Legislation Restricting paracetamol sales and patterns of self-harm and death from paracetamol-containing preparations in Scotland. *Br J Clin Pharmacol* **2006** (62): 573-581.
9. Donohoe E, Walsh N, Tracey J A. Pack-size legislation reduces severity of paracetamol overdose in Ireland. *Ir J Med Sci* **2006** (175): 40-42.
10. Morgan O, Hawkins M L, Edwards N, Srce M, Frce P D. Paracetamol (acetaminophen) pack size restrictions and poisoning severity: time trends in enquiries to a UK poison centre. *J Clin Pharm Therp* **2007** (32): 449-455.
11. Greene S L, Dargan P I, Leman P, Jones A L. Paracetamol availability and recent changes in Paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med* **2006** (82): 520-523.
12. Reasons for the use of mild analgesics among English students. *Pharm. World Sci* **2008**, 30, 79-85.
13. Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2005. *Zdrav Vestn* **2006** (75): 253 -257.
14. Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2006. *Zdrav Vestn* **2007** (76): 487-492.
15. Možina M. Mnenje strokovnega kolegija centra za zastrupitve glede morebitnega tveganja prodaje OTC zdravil v specializiranih trgovinah. *JAZMP* **2007**, delovno gradivo Komisije za zdravila I.
16. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* **2008** (77): 39-45.
17. Singer P P, Jones G R, Bannach B G, Denmark L. *J Forensic Sci* **2007** (52): 992-994.

Vloga in ugled lekarniške službe

Lekarniška služba v Sloveniji danes in leta 2019

Andreja Čufar

1 Uvod

»Vsaka družba pozna funkcije in delovna mesta, katerih nosilci so, bodisi zaradi pomembnosti nalog, ki jih opravljajo, bodisi zaradi vpliva na javno mnenje, ki ga imajo, zelo na očeh javnosti. Javnost jih ocenjuje, hvali, kritizira, a tudi jemlje za vzor. Višje na družbeni lestvici pomembnosti oziroma vidnosti sta funkcija ali poklic posameznika, več takšnih ali drugačnih pravil velja zanj. Upoštevanje vseh teh pravil pri vsakodnevnih opravilih ni najbolj enostavna naloga že, če so povsem jasna. Pravne norme za opravljanje določenih funkcij in poklicev so zapisane in tako tudi jasne. Vsaka funkcija in poklic pa s sabo nosita dosti več kot zgolj tehnicistično izpolnjevanje obveznih pravnih norm. Razvile so se namreč tudi dodatne, moralne oziroma etične norme, ki plemenitijo posamezne funkcije in poklice, jim dajejo »dušo«. Te odločilno prispevajo k javnemu profiliranju vsakega poklica.« (1)

Ugled poklica temelji na poštenju in neoporečnosti opravljanja storitev ter zavzetosti za kakovost, na specializiranem strokovnem znanju, zavzetosti za delo in predanosti družbi. Te temeljne vrednote so običajno zapisane v poklicnih etičnih kodeksih, njihovo spoštovanje pa je podlaga za licenciranje. Zavedati se moramo, da za ugled še zdaleč ni dovolj navedene vrednote zgolj javno objaviti, jih promovirati. Potrebno jih je živeti in jih vgrajevati v vsako dejanje.

Temeljna vrednota poklica lekarnarja* skozi vsa zgodovinska obdobja je njegova osebna zavezanost, da bo delal pošteno in neoporečno na področju varovanja zdravja. Ta osebna zaveza lekarnarja, ki je zapisana tudi v kodeksu etike, se odraža v njegovih odnosih s pacienti, pa tudi z drugimi ljudmi, s katerimi pride v stik in za njih opravlja svoje storitve ter z njimi sklepa posle. Druga, nič manj pomembna vrednota je visoko specializirano znanje, ki se izraža skozi visoko kakovost izdelkov - zdravil in storitev lekarnarja.

Kombinacija etične zavezanosti in visoko specializiranega znanja, ki določata poklic lekarnarja, sodita med najpomembnejše gradnike ugleda, ki je skozi stoletja spremljal naš poklic. V sodobnem jeziku bi lahko rekli, da je profesionalni ugled zrcalo vrednot, vizije, poslanstva in ciljev lekarništva, ki so jih zastopali in predstavljali navzven lekarnarji s svojim delom in življenjem.

Z namenom doseganja visokih profesionalnih standardov se od lekarnarja pričakuje stalno strokovno izpopolnjevanje, poštenje in neoporečnost v odnosu do kolegov in sodelavcev ter do pacientov, vključevanje v strokovne organizacije, predvsem z vidika prenosa znanja na svoje mlajše kolege, pa tudi vključevanje v družbeno okolje

in politične procese lokalnega okolja, v katerem deluje. Vse to na koncu gradi ugled posameznika in poklica kot celote.

Na čustvenem nivoju je ugled visoka stopnja zaupanja, ki ga ima uporabnik v odnosu do ugledne osebe, ustanove. Zaupanje temelji na prepričanju o tem, da ima zaupanja vredna oseba znanje in sposobnosti, je dobronamerna, njena storitev pa je konstantna in konsistentna (stabilna, stalna, dolgoročna, vedno enaka).

2 Kaj je ugled?

Ugled se lahko nanaša na osebe, ustanove, lahko pa tudi na izdelke. Strokovnjaki s področja trženja opisujejo izgradnjo ugleda kot stopnjski proces, pri katerem pride najprej do prepoznavnosti, nato do izgradnje imidža, čemur sledi ugled. Imeti ugled lahko opišemo s pregovorom »Dober glas seže v deveto vas«. Nekaj ali nekoga, ki ima ugled, priporočim prijatelju.

Oseba ali ustanova je ugledna, kadar zanj veljajo določene značilnosti, kot so:

1. Biti nekaj posebnega

Za izgradnjo ugleda mora oseba ali ustanova družbi nuditi nekaj posebnega, nekaj, česar drugi nimajo.

2. Imeti vrednote

Ugled je tesno povezan z določenimi vrednotami, ki jih oseba (ustanova) izraža ne le z besedami, ampak predvsem z dejanji. Pri tem je zelo pomembno, da so vrednote jasno prepoznavne, da jih ni preveč in da oseba (ali zaposleni v podjetju) verjame vanje. Svojo vero in prepričanje v določene vrednote pa mora nato prenesti na uporabnike.

3. Biti pristen

Tako kot ponarejeni izdelki nimajo ugleda, tudi oseba (ustanova), ki ni pristna, ki prikriva svoj pravi obraz, ne more imeti ugleda ali pa ga slej ko prej izgubi.

4. Imeti empatijo

Upabnike je potrebno obravnavati osebno, z veliko stopnjo življenja v sistem vrednot posameznika. Tak pristop gradi lojalnost in zaupanje.

5. Imeti vizijo

Vizija je obveznost. Vizija pomeni imeti resničen namen, narediti svet boljše, pomeni pomagati uporabnikom, da živijo svoje sanje.

* za potrebe tega prispevka se izraz »lekarnar« uporabljaja in razume kot magister farmacije v lekarni.

6. Biti skrben

Vse je pomembno in vsakdo je pomemben. Ugledna oseba (ali ustanova) ima določen globlji, socialni pomen, teži k odličnosti ter ima in podpira trdna prepričanja. (2)

3 Blagovna/storitvena znamka (lekarne)

Blagovne znamke so nam, potrošnikom prvi kačipot pri izbiri blaga. S posamezno znamko namreč povezujemo določeno pričakovanje, lastnost, na primer visoko kakovost blaga glede na proizvajalca. V tem pogledu predstavlja z znamko označeno blago razmerje med stvarjo in osebo. Blagovne znamke zato pri potrošniku delujejo kot garancija za kakovost, ki jo zagotavlja določen proizvajalec.

Že v srednjem veku je bila uporaba označbe izdelovalca blaga obvezna, saj so cehovska pravila prepovedovala prodajo blaga, ki ga niso izdelali pripadniki ceha. V primeru morebitne neakovanosti blaga je bilo tako enostavno najti izdelovalca, za neakovanost blaga pa so bile predpisane stroge kazni. Način trgovanja znotraj ceha je preprečeval konkurenco, obenem pa je ceh nalagal svojim pripadnikom tudi visoke zahteve za kakovost izdelkov. Znamka je bila zato za izdelovalca sprva predvsem obveznost, ne pa sredstvo za pridobivanje dohodka. Šele z razširitvijo trgovine preko cehovskih okvirov je znamka začela pridobivati tudi pomen sredstva imetnika. Najboljši dokaz o tem, da je imela znamka že v tistem času določeno vrednost, pa je dejstvo, da so se že takrat našli ponarejevalci znamk, ki so si od prodaje blaga, označenega s ponarejenimi znamkami, obetali določene koristi. Označevanje blaga z znamko tako že iz zgodovinskih časov predstavlja zaščito pred neakovanostjo, čeprav gre pri tem bolj za subjektivno oceno kupca, kot pa za objektivno in pravno garancijo kakovosti. (3) Za označevanje lekarne se že iz zgodovinskih časov uporablja znak posode s kačo.

Ena izmed sodobnih opredelitev pojma »blagovna znamka« je: »Uspešna blagovna znamka je prepoznaven izdelek, storitev, oseba ali kraj, ki je nadgrajen tako, da kupec ali uporabnik zaznava zanj pomembne, posebne in trajne dodane vrednote, ki se kar najbolj ujemajo z njegovimi potrebami.« Poenostavljeno lahko rečemo, da je znamka sklop funkcionalnih in čustvenih vrednot. (4) Medtem ko se je zagotavljanje funkcionalnih vrednot mogoče naučiti ali jih celo posnemati, pa je zagotavljanje čustvenih vrednot mnogo bolj zahtevno, saj je neposredno povezano z osebnimi vrednotami izvajalcev. Uspešno zagotavljanje čustvenih vrednot je mogoče le takrat, kadar se vrednote znamke ali ustanove ujemajo z osebnimi vrednotami izvajalcev.

Za lekarno lahko trdimo, da je uspešna blagovna / storitvena znamka z ugledom. Ugled lekarne je vezan na lekarnarja, magistra farmacije, katerega bistvene osebne vrednote se ujemajo z vrednotami lekarne kot ustanove in kot znamke. Bistvene vrednote so tiste, ki nas ločijo od ostalih znamk in so edinstvene za nas.

Po analogiji zgornjo definicijo blagovne znamke lahko prilagodimo v definicijo storitvene znamke za lekarno.

Lekarna je prepoznaven kraj, kje pacient doživlja oskrbo s kakovostnimi in neoporečnimi zdravili, združeno s strokovnim

svetovanjem in skrbjo, česar ni mogoče dobiti nikjer drugje, razen v lekarni, ki je dostopna vedno, ko jo pacient potrebuje. Farmacevt v lekarni je strokovnjak, ki ima visoko specializirano znanje o zdravilih in je zavezan k spoštovanju etičnih načel svojega poklica.

4 Slovenske lekarne in njihove vrednote skozi čas

4.1 Leto 1979

V letu 1979 so bile slovenske lekarne združene v strokovno poslovno združenje – Združenje lekarn Slovenije. V tistem času so potekale priprave na novo zdravstveno zakonodajo – Zakon o zdravstvenem varstvu. Lekarne so zavzele stališče, da sodijo med zdravstvene dejavnosti, to je med družbene dejavnosti, za razliko od proizvajalcev zdravil in veletrgovin, ki sodijo med gospodarske dejavnosti. Taka opredelitev lekarn je imela za posledico tudi spremembo sistema financiranja lekarniške dejavnosti, saj so lekarne takrat prešle z maržnega na storitveni sistem, ki se je vključil v t.i. sistem svobodne menjave dela. Kljub temu pa so se lekarne zavemale, da je treba prihodke od prodaje zdravil pošteno razdeliti med vse udeležence in so zato predlagale dogovor o »ureditvi dohodkovnih odnosov pri prometu zdravil z vključevanjem vseh zdravstvenih organizacij, ki sodelujejo pri prometu zdravil«. Lekarne so kot zdravstvene organizacije tudi sprejele usmeritev, da se v lekarnah izdajajo le zdravila in tisti izdelki, ki so neposredno povezani z zdravjem, ostalo »navlako« pa je treba iz lekarn odstraniti.

Velik problem je v tistem času predstavljala deficitarnost zdravil, zato so lekarne predlagale ukrepe, s katerimi bi se izboljšala dostopnost zdravil. Z namenom izboljšanja dostopnosti zdravil so lekarne pripravile tudi usmeritve glede organiziranja dežurne lekarniške službe.

V povezavi s sprejemom Zakona o evidencah s področja zdravstva so v lekarnah pristopili k uvedbi računalniške podpore pri delu v lekarni, kar lahko štejemo za začetek informatizacije v lekarniški dejavnosti.

Lekarne so preko svojega združenja pripravile predloge za določitev minimalnih strokovnih in tehničnih pogojev za lekarne in lekarniške podružnice. Pripravile so seznam strokovnih evidenc, ki jih je morala imeti vsaka lekarna in je obsegal Evidenco izdanih strupov, Laboratorijski dnevnik, Knjigo kopij receptov, Knjigo evidence mamil, Dnevnik izdanih mamil in Knjigo atestov in analiz. Vzpostavile so pravila za izvajanje strokovno inštruktážnega nadzora kot stanovskega samonadzora nad kakovostjo dela v lekarnah. Glede na to, da je bilo v tistem času magistrsko in galensko delo še močno razširjeno, so lekarne veliko skrb namenjale tudi kakovosti zdravil, izdelanih v lekarnah in galenskih laboratorijih. Odras teh prizadevanj so strokovni prispevki z natančnim opisom farmacevtskih surovin, ki so bili objavljeni v Lekarništvu.

Za takratno obdobje je bilo značilno veliko pomanjkanje strokovnih farmacevtskih kadrov v lekarnah, zato so lekarne preko štipendijskega sklada načrtno pridobivale mlade sodelavce. Tako je v letu 1979 iz lekarniškega štipendijskega sklada, ki se je napajal iz prispevkov lekarn, deloma pa tudi iz prispevkov proizvajalcev zdravil in veletrgovin, prejemale štipendije 92 štipendistov, od tega 36 bodočih diplomiranih inženirjev farmacije in 56 bodočih farmacevtskih tehnikov. (5)

Vrednote, ki so jim takrat sledile lekarne sicer niso bile izrecno nikjer zapisane, jih pa lahko prepoznamo iz aktivnosti lekarn in so: kakovost izdelkov (prostori, oprema, dokumentacija, vhodne surovine, postopki pri izdelovanju galenskih in magistralnih zdravil) in storitev (skrb za dostopnost deficitarnih zdravil, dežurna služba), strokovnost (navodila, evidence, strokovni nadzor), skrb za kadre in znanje (dodiplomsko in podiplomsko izobraževanje in izpopolnjevanje), skrb za pacienta (kakovost oskrbe z zdravili, kakovost zdravil, zdravstvena vsebina poklica).

4.2 Leto 1989

V letu 1989 so bile slovenske lekarne še vedno prostovoljno vključene v Združenje lekarn SRS. Za to obdobje je značilno veliko pomanjkanje sredstev za zdravstvo, kar je še poslabšala visoka inflacija. Pripravljala se je splošna stavka zdravstvenih delavcev. Lekarne so bile v zelo težkem finančnem položaju. Zaradi pomanjkanja sredstev za zdravstvo se je krčil tudi obseg lekarniških storitev, zmanjševalo se je število receptov in število lekarniških storitev. Takratna Zdravstvena skupnost lekarnam v vrednosti lekarniške točke tudi ni priznavala dejanskega števila zaposlenih v dejavnosti. Preskrbo z zdravili je še oteževala deficitarnost nekaterih zdravil, predvsem je bilo treba veliko truda vložiti v preskrbo z uvoženimi zdravili. Zaloge zdravil v lekarnah so padle na 7 do 20 dni, cene zdravil pa so zaradi visoke inflacije vrtoglavo naraščale in lekarne so samo v prvih treh mesecih leta 1989 zabeležile skoraj 100% porast cen zdravil.

Zaradi varčevalnih ukrepov lekarne niso mogle zaposlovati strokovnega kadra, čeprav je bilo tega dovolj na razpolago in pripravniki so čakali, da pridejo na vrsto, ko bo država zagotovila sredstva za financiranje pripravništva. V okviru združenja lekarn pa je bila pripravljena analiza kadra glede na število prebivalcev in število opravljenih storitev.

Kljub težki finančni situaciji pa so lekarne veliko časa in energije vlagale v strokovni napredek dejavnosti. Pripravljen je bil seznam storitev za analitsko področje s časovnimi in kadrovskimi normativi in seznam izdelkov za prodajo v lekarnah. Pričele so se izdelovati dobre prakse v lekarniški dejavnosti ter strokovna priporočila za izdelovanje posameznih farmacevtskih oblik, v sodelovanju s fakulteto pa je bila izvedena raziskava Biofarmaceutsko vrednotenje svečk. Lekarne so v okviru združenja reševale problematiko označevanja roka izteka uporabnosti zdravil ter uničevanja neuporabljenih zdravil. Aktualno je bilo področje zagotavljanja kakovosti vhodnih surovin za galenske in magistralne pripravke (predvsem drog) ter njihovega označevanja. Objavljeni so bili tudi kritični strokovni prispevki farmacevtov glede predpisovanja antibiotikov in članki o komunikaciji pri izdajanju zdravil.

Združenje je nadaljevalo s spremljanjem in organizacijo strokovnih srečanj kot obliko podiplomskega izobraževanja, poleg tega pa je bil izdan tudi priročnik za izobraževanje mentorjev. Ukvarjali so se s pripravo kriterijev za zaposlovanje specialistov in pogoji, ki jih morajo izpolnjevati lekarne in mentorji za opravljanje pripravništva.

Tudi na področju informatike so lekarne vzpodbudile številne izboljšave. Enotna datoteka zdravil in drugih predmetov poslovanja lekarn je bila obvezna za vse lekarne. Lekarne so skrbele za nadgradnjo informacijske podpore, da bi si tako olajšale sledenje hitrim spremembam cen zdravil in obvladovanje čedalje večjega obsega

administrativnega dela, ki ga je narekovala Zdravstvena skupnost. Ugotavljale so namreč, da jim administrativno delo jemlje čas, ki bi ga farmacevti morali nameniti pacientu. Da bi lahko izboljšali svoje strokovno delo ob izdaji zdravil na recept, so tudi predlagali, naj se na zdravniški recept beleži šifra diagnoze, kar pa ni bilo sprejeto. Lekarne so pripravljale tudi strokovne smernice za delo v izrednih razmerah. (6)

Kljub spremenjenim in težkim razmeram so lekarne še vedno sledile istim vrednotam: kakovost izdelkov in storitev, strokovnost, skrb za kadre in znanje, skrb za pacienta.

4.3 Leto 1999

Vse slovenske lekarne so bile v letu 1999 obvezne članice Lekarniške zbornice Slovenije, organizacije, ki je na podlagi Zakona o lekarniški dejavnosti nastala iz Združenja lekarn SRS. Poslovna funkcija, ki jo je zbornica prevzela od združenja, sicer pa prav tako na podlagi zakona, se je odražala predvsem na področju sodelovanja pri sklepanju splošnega in področnega dogovora. Lekarne niso bile več obremenjene z zagotavljanjem dostopnosti zdravil, saj pomanjkanje zdravil ni bil več tak problem kot pred desetletjem ali dvema. Ponovno pa so varčevalni ukrepi v zdravstvu prizadeli lekarne, ki se jim je v vrednosti lekarniške točke zmanjšalo priznано število kadra za skoraj 2%, materialni stroški pa za 1%.

Temeljna usmeritev lekarn pa se ni spremenila. Še vedno so veliko svojih dejavnosti usmerjale v napredek in razvoj stroke. Strokovne prispevke in objave s področja zagotavljanja kakovosti farmacevtskih surovin v strokovnem glasilu so zamenjali prispevki s farmakoterapevtskega področja, ki so bili še bolj osredotočeni na pacienta. Lekarne so se vključile v mednarodne projekte EuroPharm Forum in pričele z uvajanjem farmacevtske skrbi, na področju izobraževanja pa so dale večji poudarek tudi znanju in veščinam komunikacije. Lekarne so se vse bolj zavedale tudi pomena in vloge farmacevta pri svetovanju za samozdravljenje.

V okviru zbornice so stekle aktivnosti v zvezi z načrtovanjem Kodeksa galenskih in magistralnih pripravkov. Posodobljeni so bili pogoji za opravljanje lekarniške dejavnosti in sprejet pravilnik o specializacijah farmacevtov.

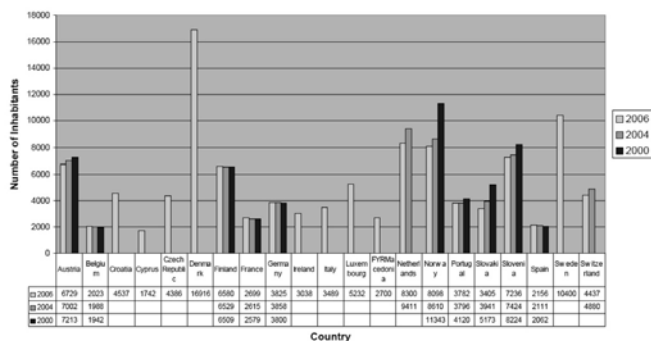
Lekarne so se srečevale z neustreznim vrednotenjem poklica farmacevta in njegovega dela. Zato so bile dane pobude za akcijo promocije poklica farmacevta, saj naj bi se na podlagi boljšega poznavanja dela farmacevta začelo ustrezneje vrednotiti tudi njegovo delo. Izboljšanju prepoznavnosti vloge in položaja farmacevta v zdravstvu je bil namenjen tudi projekt zbornice o bolnišnični lekarniški dejavnosti v letu 1998. (7)

Temeljne vrednote lekarn, ki jih lahko prepoznamo iz njihovih aktivnosti, pa so ostale: kakovost izdelkov in storitev, strokovnost, skrb za kadre in znanje, skrb za pacienta.

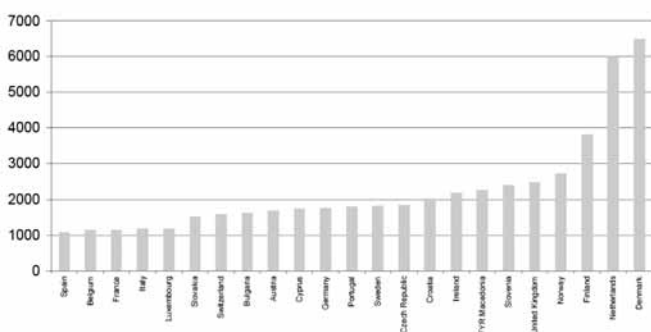
5 Slovenske lekarne danes

Slovenske lekarne so kljub stalnim pritiskom in krčenju sredstev s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje s skrbnim upravljanjem in trdim delom dosegle zavidljive uspehe na strokovnem in poslovnem področju.

Chart 2: Inhabitants per Pharmacy per Country



Slika 1: Število prebivalcev za lekarno po državah (Vir: PGEU Database)



Slika 2: Število prebivalcev na lekarniškega farmacevta po državah (Vir: PGEU Database)

Po številu lekarn in številu farmacevtov na 100 000 prebivalcev se počasi a vztrajno približujemo razviti Evropi, kar prikazujeta sliki 1 in 2.

V slovenskih lekarnah poteka delo farmacevtov v skladu s strokovnimi standardi, ki jih marsikatera evropska država še nima. Med te standarde vsekakor sodijo projekti farmacevtske skrbi, ki smo jih v Sloveniji nadgradili z dobro lekarniško prakso pri izvajanju farmacevtske skrbi, standardi onkološke farmacevtske dejavnosti s slovenskim dodatkom, standardi pri izdelovanju pripravkov z metadonom, protokoli za svetovanje pri izdajanju zdravil z vplivom na psihofizične sposobnosti in pri samozdravljenju ter drugi.

Normativi glede prostorov, opreme in dokumentacije, ki veljajo za lekarne v Sloveniji, zagotavljajo visoko kakovost izdelkov in storitev. Med prvimi v Evropi imamo uzakonjen poseben prostor za svetovanje, ki pacientu zagotavlja potrebno zasebnost.

Lekarne imajo dobro informacijsko podporo, ki se stalno dograjuje in, ki zagotavlja čedalje več strokovnih vsebin, kot pomoč pri delu farmacevtu ob izdajanju zdravil, seveda pa tudi pri naročanju in obvladovanju zalog zdravil.

Farmacevti v slovenskih lekarnah so vključeni v izdajanje medsebojno zamenljivih zdravil in izdajanje zdravil na obnovljivi recept bolj kot v številnih drugih evropskih državah in na način, ki vsaj do določene mere upošteva njihovo strokovno vlogo.

Farmacevti v Sloveniji se lahko po diplomi izobražujejo v petih programih specializacij za magistre farmacije. Poleg teh programov podiplomskega izobraževanja farmacevti izpopolnjujejo svoje znanje na številnih programih podiplomskega izpopolnjevanja v organizaciji Lekarniške zbornice, Slovenskega farmacevtskega društva in drugih. Pomembno število farmacevtov je opravilo tudi podiplomsko šolo iz homeopatije. Ti bodo lahko pričeli s strokovnim svetovanjem pri izdajanju homeopatskih zdravil takoj, ko bodo ta na voljo na slovenskem trgu. Skrb za kadre pa se kaže tudi v rednem izobraževanju mentorjev v lekarniški dejavnosti.

Nenazadnje so slovenske lekarne po svoji strokovnosti prepoznavne tudi v medijih in v laični javnosti, kar je rezultat skrbno načrtovanih in kakovostno izvedenih aktivnosti, namenjenih izobraževanju in informiranju laične javnosti. Še posebej pa velja poudariti, da se prepoznavnost strokovne vloge farmacevta čedalje bolj širi tudi v strokovni javnosti, zlasti med zdravniki, ki v farmacevtu vse bolj prepoznavajo partnerja v skrbi za pacienta.

Vrednote, ki so jih, čeprav nenapisane, slovenske lekarne zasledovale tudi zadnjih deset let, so še vedno enake, le v obrnjenem zaporedju, saj je osredotočenje na pacienta ena izmed ključnih usmeritev lekarniške stroke v zadnjem obdobju: skrb za pacienta, skrb za kadre in znanje, strokovnost, kakovost izdelkov in storitev. V tem desetletju je ustrezna kakovost izdelkov in storitev s strani naših pacientov pričakovana sama po sebi in ni več naša bistvena vrednota pač pa je postala zahtevana funkcionalna vrednota, ki se ji pridružuje tudi strokovnost.

6 Slovenske lekarne leta 2019

Pogled v preteklost nas lahko prepriča, da je bodočnost slovenskih lekarn v rokah nas samih, nas farmacevtov, ki v tem trenutku delamo v lekarniški dejavnosti. Družbeno okolje se sicer spreminja, temeljne vrednote, ki jim sledi naš poklic že skozi desetletja (in stoletja) pa nam služijo kot kompas in najboljšo jamstvo za dolgoročni uspeh blagovne / storitvene znamke lekarne. Slovenske lekarne leta 2019 si moramo sami opisati v viziji razvoja lekarniške dejavnosti, pot do tja pa nam bodo kazale vrednote, ki jih bomo določili sami. Če se bo lekarniška stroka v Sloveniji v tem, brez dvoma prelomnem obdobju, odločila za zamenjavo vrednot: skrb za pacienta, skrb za kadre in znanje, strokovnost, kakovost izdelkov in storitev za druge vrednote kot na primer: maksimiranje prodaje in dobička, cenovna konkurenčnost, privlačnost za kupce, potem bodo slovenske lekarne čez deset let po vsej verjetnosti uspešne trgovske verige, znamka lekarne bo izgubila svojo prepoznavnost, ostala bo le prepoznavnost neke trgovine. Če pa bomo ostali pri tradicionalnih vrednotah lekarne in jih nadgrajevali skladno s potrebami pacientov in družbe, bo znamka lekarne ostala uspešna in ugledna tudi naslednjih deset, dvajset ali trideset let.

7 Zaključek

Poklic lekarnarja je tradicionalno eden izmed najbolj uglednih. Ugled lekarnarja je tekom zgodovine temeljil na zaupanju, to pa na njegovem znanju, osebnostnih lastnostih in tradiciji poklica kot takega. Ugled lekarnarja je dal podlago tudi za izgradnjo ugleda farmacevtski industriji.

V novejšem času so se razvile vede, ki podjetjem pomagajo zgraditi ugled, saj je ugled najboljši jamstvo za dolgoročni uspeh. Merilo ugleda v sodobnem svetu je vrednost blagovne / storitvene znamke. Ugledna podjetja običajno lahko na trgu iztržijo več za svoje izdelke in storitve, kar pomeni, da so praviloma ugledna podjetja tudi bolj profitabilna in imajo večjo vrednost. Včasih pa se prav iz tega razloga srečamo tudi z napačno percepcijo v javnosti, ko se na podlagi trenutne profitabilnosti ali premoženja podjetju ali osebi pripiše tudi ugled. V teh primerih pogosto sledi razočaranje in posledično izguba zaupanja v sistem vrednot.

Nujni pogoj za dolgoročni uspeh katerekoli dejavnosti in tako tudi lekarniške dejavnosti, je njen ugled. V skrbi za ugled lekarniške dejavnosti je ključno prepoznavanje bistvenih prednosti lekarne in prepoznavanje bistvenih vrednot znamke lekarne. Bistvene vrednote so tiste vrednote, ki se ne glede na vse ne spremenijo. Vsaka blagovna znamka pa se mora v skladu z gibanji okolja prevetriti, pomladiti, pravimo, da se mora blagovna znamka, da živi, »vrteti«. Zato imamo poleg bistvenih vrednot vedno tudi vrednote, ki bistvene skozi čas dopolnjujejo, vendar niso z njimi v konfliktu. V številnih državah, kjer so vodenje in upravljanje lekarniške dejavnosti prevzeli strokovnjaki s področja ekonomije in trženja, magister farmacije pa je bil izrinjen zgolj v vlogo delovne sile za izdajanje zdravil, je lekarna kot znamka izgubila svojo prepoznavnost in ugled. Prišlo je do konflikta bistvenih vrednot

znamke lekarne z dopolnjujočimi vrednotami novih lastnikov, ki niso preverili, kje je njihov dolgoročni potencial na trgu največji. Po drugi strani pa so v državah, kjer z lekarnami upravljajo farmacevti in so njihove osebne vrednote usklajene z vrednotami lekarne, le-te ugledne in uspešne zdravstvene ustanove, državni funkcionarji pa sredstva za lekarniško dejavnost obravnavajo kot investicijo, katere donosnost se kaže v boljšem zdravstvenem stanju državljanov.

8 Literatura

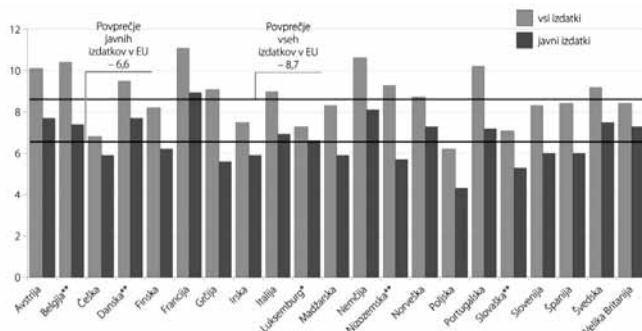
1. Združenje seniorjev Slovenije – managerjev in strokovnjakov, Agencija za management. Delati etično, Kodeksi poklicne etike izpostavljenih poklicev in funkcij, Mondena, Ljubljana, 2002: 5
2. http://www.mpdailyfix.com/2008/04/think_reputation_instead_of_br.html
3. Jadek-Pensa, D. Znamka, njen ugled in varstvo, Uradni list Republike Slovenije, Ljubljana, 2008: 17-19, 29-57
4. De Chernatony, L. Blagovna znamka: Od vizije do vrednotenja, strateško oblikovanje in vzdrževanje blagovnih znamk, GV založba, Ljubljana, 2002: 7-9, 19-69.
5. Lekarništvo, Združenje lekarn SRS, št. 1-5; Ljubljana, 1979
6. Lekarništvo, Združenje lekarn SRS, št. 1-4, Ljubljana, 1989
7. Lekarništvo, Lekarniška zbornica Slovenije, št. 1-4, Ljubljana, 1999

Slovenski zdravstveni sistem in poraba zdravil

Boris Kramberger

V Sloveniji se zdravstvena varnost v pretežni meri zagotavlja z javnim sistemom socialnega ali obveznega zdravstvenega zavarovanja («Bismarckov model»), ki ga izvaja Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljevanju ZZS). Z **javnimi sredstvi** obveznega zdravstvenega zavarovanja smo v letu 2008 prispevali dobrih 70 % vseh sredstev za zdravstveno varstvo. Nekaj manj kot 4 odstotke vseh izdatkov za zdravstvo se zagotovi še s pomočjo javnih sredstev državnega proračuna in občinskih proračunov. Preostali delež zdravstvenih izdatkov pa se pokriva z **zasebnimi sredstvi**, ki se v sistem stekajo na dva načina. Večji del zasebnih sredstev za zdravstvo prispevajo zavarovalnice s prostovoljnimi zdravstvenimi zavarovanji (predvsem t.i. dopolnilna zdravstvena zavarovanja, ki pokrivajo tveganja doplačil v sistemu). Pomemben delež pa predstavljajo tudi zasebni izdatki, ki jih za različne zdravstvene storitve ali produkte posamezniki plačujemo neposredno iz žepa.

V letu 2008 smo za zdravstveno varstvo porabili skupno okoli 3 milijarde evrov, kar po metodologiji OECD predstavlja 8,1 % BDP. Javni izdatki obveznega zdravstvenega zavarovanja (ZZS) so znašali 2,2 milijardi evrov oz. 5,9 % BDP. V absolutnem znesku so vsi izdatki za zdravstveno varstvo v Sloveniji znašali okoli 1280 evrov na prebivalca (v tekočih cenah), od tega 924 iz javnih sredstev. Takšna pestra struktura finančnih virov je sicer primerljiva z državami EU, vendar je po ocenah Evropske komisije skupna materialna osnova nekoliko nižja od zelene, saj naj bi Slovenija za optimalno obvladovanje strukturnih problemov namenjala za zdravstveno varstvo iz javnih sredstev med 6,6 in 6,8 % BDP. To potrjujejo tudi



Slika 1: Delež (javnih in zasebnih) sredstev za zdravstvo v odstotku BDP v izbranih državah EU

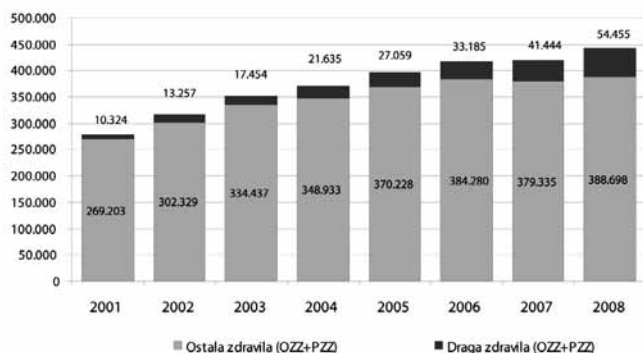
Opombe: podatki za leto 2006, razen: *ocena in **podatki za leto 2005 (vir: OECD Health Data 2008)

primerjave, ki kažejo, da smo glede porabe javnih sredstev nekoliko pod, glede porabe zasebnih sredstev pa nekoliko nad povprečjem evropskih držav (slika 1).

Bolj kot količina je pomembno razumevanje vsebinskih problemov oz. osnovnih razvojnih izzivov, s katerimi se soočamo pri zagotavljanju zadostnih finančnih virov za zdravstvo. Temeljni razvojni izziv, s katerim se v Sloveniji že dlje časa srečujemo, je nujnost proaktivnega prilagajanja sistema zdravstvenega varstva razmeram dolgožive in tehnološke razvite družbe. Gre za sposobnost sistema, da obvladajo strateška (finančna, ekonomska, socialna, zdravstvena idr.) tveganja povezana s staranjem prebivalstva, posledičnimi spremembami v zdravstvenem stanju, razvojem medicinskih tehnologij, novih zdravil, večjo zahtevnostjo prebivalstva idr. Za obvladovanje teh razvojnih gibanj, ki povzročajo stalne pritiske na rast izdatkov za zdravstvo, so potrebni kompleksni sistemski ukrepi (strukturne reforme), katerih cilj je omogočanje dolgoročne finančne vzdržnosti sistema. V sedanjih okoliščinah se soočamo tudi z značilnim dejstvom, da dolgoročne strateške premike včasih »prehitijo« aktualni kratkoročni ukrepi, h katerim pristopamo tako v Sloveniji kot tudi v drugih evropskih državah zaradi poglobljanja finančne in ekonomske krize v svetu.

Izdatki za zdravila so eno izmed osnovnih področij strateškega ukrepanja za zagotovitev finančne vzdržnosti sistema zdravstvenega varstva. Po višini zavzemajo za bolnišničnimi zdravstvenimi programi in programi, ki se izvajajo na primarni ravni zdravstvene dejavnosti, visoko tretje mesto v izdatkih. V državah EU dosega med 8 % (Danska) in 25 % (Portugalska) vseh sredstev za zdravstvo. Če bi podatkom o zdravljenih, ki se predpisujejo na recept, dodali še podatke o porabi zdravil v bolnišnicah, bi bil pomen obvladovanja zdravil še večji. Zato je povsem razumljivo, da se v Evropi izdatkom za zdravila namenja tolikšna pozornost.

V Sloveniji smo glede tega zelo aktivni, kar kažejo tudi določeni trendi oz. podatki. V državi že vrsto let izvajamo *politiko razvrščanja zdravil v liste*, ki ima za cilj oskrbo prebivalstva s kakovostnimi zdravili na način, ki je usklajen z razpoložljivimi finančnimi viri. Na tem področju smo si z *uvajanjem sistema referenčnih cen* znatno izboljšali pogoje za boljše obvladovanje tako obsega kot tudi cen zdravil. ZZS izvaja tudi številne aktivnosti *spremljanja in nadzora nad predpisovanjem zdravil*, vključno z *informiranjem* (s podatki »STIRA«) in *izobraževanjem zdravnikov*. Eden izmed načinov, kako uveljavljati racionalno oskrbo prebivalstva z zdravili, pa je tudi *način financiranja lekarn*. V Sloveniji je že dolgo v veljavi t.i. storitveni sistem, katerega osnovna prednost pred t.i. maržnim sistemom je, da storitveni sistem lekarn spodbuja k



Slika 2: Izdatki za "klasična" in nova (biološka in druga draga) zdravila v obdobju 2001-2008

strokovnim opraviлом in ne k prodaji dražjih zdravil oz. zdravil z višjimi maržami. Storitveni sistem zagotavlja lekarnam povračilo za opravljeno

delo, povezano z izdajo zdravila na recept, ne glede na ceno izdanih zdravil.

Na teh osnovah so v Sloveniji izdatki za zdravila v zadnjih petih letih naraščali povprečno za okoli 5,7 % letno, kar je nižje od povprečja EU držav. Pri tem je značilno tudi, da se v zadnjih letih struktura izdatkov za zdravila, ki se predpisujejo na recepte, hitro spreminja »v prid« novih oz. dražjih zdravil (slika 2). Kljub določenim uspehom bo za trajnejše dosežke področje zdravil v Sloveniji tudi v prihodnje opredeliti kot eno izmed temeljnih prioriteta in še naprej izvajati tako razvojne strategije kot tudi izbrane kratkoročne ukrepe za obvladovanje njihovih izdatkov.

Viri:

1. Poslovno poročilo ZZZS za leto 2008. Ljubljana: ZZZS, 2009 (v tisku)
2. Strateški razvojni program ZZZS za obdobje od 2008 do 2013. Ljubljana: ZZZS, 2008

Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji v letu 2008

Out-patient prescribing of drugs in Slovenia in 2008

Silva Pečar Čad

V letu 2008 je bilo ambulantno predpisanih in izdanih 15.794.805 zdravniških receptov v vrednosti 448.755 tisoč EUR. Povprečna vrednost predpisanih zdravil na enega prebivalca je bila 219 EUR, od tega je krilo obvezno zdravstveno zavarovanje (OZZ) 150 EUR. (1).

Vsak prebivalec Slovenije je prejel v povprečju 7,53 recepta, na vsakem receptu je bilo povprečno predpisanih 2,31 škatlic zdravila.

Delež stroškov za zdravila, ki gredo v breme OZZ, določi ZZSZ s razvrstitvijo zdravil na listo. V breme obveznega zdravstvenega zavarovanja se smejo predpisovati le razvrščena zdravila in živila za posebne zdravstvene namene. OZZ krije najmanj 75% stroškov za zdravila s pozitivne liste (100% samo za zdravila za določene bolezni) in največ 50 % – do sedaj praviloma 25% stroškov – za zdravila z vmesne liste. Poleg osnovne razvrstitve lahko ZZSZ določi še dodatne omejitve predpisovanja posameznih zdravil, ki se krijejo iz OZZ (npr. zdravilo sme v breme OZZ predpisati le zdravnik z določeno specializacijo ali samo bolnikom z določeno indikacijo).

V letu 2008 je bilo predpisanih nekaj več kot 11,2 mio receptov za zdravila s pozitivne liste in malo manj kot 3,9 mio receptov za zdravila z vmesne liste. Povprečna vrednost enega recepta za zdravila s pozitivne liste je znašala 28,1 evra, medtem ko je bila povprečna vrednost enega recepta za zdravila z vmesne liste 31,2 evra.

Število receptov z zdravili, predpisanimi na »bele« recepte, iz leta v leto pada in zadnja leta ne preseže 400.000.

Inštitut za varovanje zdravje je pooblaščen institucija za tiskanje »belih« receptnih obrazcev, katerih število se že leta ne spreminja. Okvirno jih je natisnjenih 1,2 mio, kar je znatno več, kot je povratnih informacij glede izdaje zdravil s strani lekarn. Predvidevamo, da sta za to dva poglobljena razloga:

1. lekarne ne pošiljajo podatkov o vseh izdanih zdravilih, predpisanih na bele receptne obrazce, in
2. bolniki zaradi celotnega plačila zdravil ne prevzemajo na »bele« recepte predpisanih zdravil.

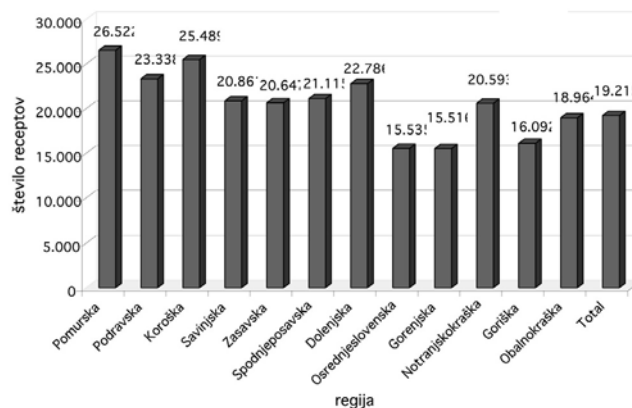
V letu 2008 so zdravniki najpogosteje predpisali zdravila za bolezni srca in ožilja (22,5% vseh izdanih receptov), zdravila z učinkovanjem na živčevje (17,7%) in zdravila za bolezni prebavil in presnove (10,8%).

Ženske so tudi v letu 2008 prejele več receptov kot moški (60,4% vseh receptov), medtem ko je bila stroškovna razlika med spoloma manjša

(za ženske je bilo porabljenih 56,2% vseh stroškov za zdravila). Vsaka ženska je prejela v povprečju 9,3 recepta, medtem ko je bila vrednost izdanih zdravil 245 EUR. Moški so v povprečju prejeli 6,1 recepta, povprečna vrednost zdravil, predpisanih na recepte, je bila 192 EUR.

Delež receptov v številu vseh izdanih receptov za starostno skupino prebivalcev nad 65 let z leti narašča in je v letu 2008 predstavljal malo manj kot 50% vseh izdanih receptov. Predvidevamo, da bo delež receptov za to starostno skupino naraščal tudi v prihodnje, saj se povečuje tudi delež prebivalcev, starejših od 65 let. Tudi farmacevtska industrija daje vsako leto na tržišče več zdravil, namenjenih za zdravljenje bolezni, ki prizadenejo predvsem starejšo populacijo.

Slovenija je z lekarnami dokaj neenakomerno pokrita. Število prebivalcev na enega farmacevta je najmanjše v gorenjski, osrednjeslovenski in jugovzhodni regiji, medtem ko v koroški in notranjsko-kraški regiji farmacevt oskrbuje znatno večje število prebivalcev. Koliko receptov izda v povprečju en farmacevt iz posamezne regije, je razvidno iz spodnjega grafikona:



Slika 1: Število izdanih receptov na enega farmacevta po regijah, Slovenija, 2008

Figure 1: Number of prescription per Pharmacist in diferent regions, Slovenija, 2008.

Pregledni znanstveni članki - Review Scientific Articles

Deset najpogosteje predpisanih zdravilnih učinkovin prestavlja 22% vseh izdanih receptov in 11,2% v vrednosti vseh izdanih receptov. Deset učinkovin, za katere je bilo porabljenih največ sredstev, predstavlja 10,3% v številu receptov in 16,5% vseh stroškov za zdravila.

Najpogosteje predpisane učinkovine				Učinkovine, za katere je bilo porabljenih največ sredstev			
oznaka	učinkovina	Število receptov	Vrednost Rp v tisoč	oznaka	učinkovina	Število receptov	Vrednost Rp v tisoč
1 N02BE01	paracetamol	616.261	2.916	C10AA05	atorvastatin	233.928	12.515
2 M01AB05	diklofenak	539.683	3.343	A02BC01	omeprazol	343.576	9.944
3 B01AC06	acetilsalicilna kislina	451.579	3.375	C09AA04	perindopril	203.090	8.784
4 A02BC01	omeprazol	343.576	9.945	N05AH03	olanzapin	31.520	7.141,
5 C09AA02	enalapril	295.366	6.508	C09AA02	enalapril	295.366	6.508,
6 M01AE02	naproksen	276.688	2.390	C10AA01	simvastatin	211.888	6.110
7 J01CR02	amoksicilin +	263.485	3.326	R03AK06	salmeterol +	47.036	6.004
8 J01CA04	amoksicilin	242.585	1.753	M05BB03	alendronat	65.836	5.237
9 C09AA05	ramipril	240.042	4.207	N06AB10	escitalopram	99.793	4.953
10 C10AA05	atorvastatin	233.928	12.515	A02BC05	esomeprazol	100.896	4.808
	SKUPAJ	3.503.193	50.278		SKUPAJ	1.632.929	72.004

Viri:

1. IVZ: Evidenca porabe zdravil, izdanih na recept
2. ZZZS
3. IVZ. Baza podatkov izvajalcev zdravstvenega varstva
4. SURS: Prebivalstvo, Slovenija, 30. september 2008

Kognitivne storitve v lekarniški službi: Farmacevtske intervencije in pregled terapije

Cognitive Services in Community Pharmacy: Pharmaceutical Interventions and Medication Review

Helena Pavšar

Povzetek: V JZZ Mariborske lekarne Maribor smo v letu 2008 pričeli s projektom Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept. Z aktivnim izvajanjem farmacevtskih intervencij smo želeli preprečiti čim več težav, povezanih s predpisanimi zdravili in administrativnimi podatki na predpisanih receptih (DRP – Drug Related Problem ali ZPT – z zdravilom povezana težava), izboljšati sodelovanje bolnikov pri pravilnem izvajanju terapije z zdravili in zmanjšati število napak pri predpisovanju zdravil. S farmakoekonomsko analizo zabeleženih primerov smo prikazali, da lahko lekarniški farmacevti s prepoznavanjem in razreševanjem DRP, z aktivnim izvajanjem farmacevtskih intervencij bistveno pripomoremo k izboljšanju izidov zdravljenja in na ta način zmanjšamo pojavnost DRP ter kopičenje zdravil na domu in s tem povezane stroške.

Abstract: In 2008 we started in JZZ Mariborske lekarne Maribor with the project Active performing and documentation of pharmaceutical interventions by dispensing medicines. With active performing of pharmaceutical interventions we wanted to prevent as many DRP as possible, to improve collaboration of patients in the medication use-process and to reduce prescribing errors. With pharmaco-economic analysis of by computer programme documented DRP, we proved that community pharmacists can make with identification and resolution of DRP by pharmaceutical interventions a substantial benefit to improvement in clinical outcomes of pharmacotherapy, diminish the occurrence of DRP, accumulation of unused medication at patients home and related costs.

1 Uvod

V Sloveniji zaradi zdravstvenih težav povezanih z zdravili in zaradi neporabljenih zdravil na domu, letno porabimo 34,37 milijonov EUR (6 milijonov EUR za zdravila, ki se kopičijo na domu) iz naslova zdravstvenega zavarovanja (1). Podatki raziskav kažejo, da je velik del zdravstvenih težav povezanih z zdravili posledica napak pri ravnanju z zdravili in jih je mogoče preprečiti.

Zgornji podatki jasno izražajo potrebo, da je tudi v slovenskem prostoru potrebno uveljaviti in utrditi razširjeno vlogo farmacevta, ki je opredeljena v ciljnih strokovnih farmacevtskih združenj in dokumentih EU in WHO (2, 3).

Farmacevt je strokovnjak s področja zdravil, ki lahko s svojim aktivnim delovanjem zmanjša pojavnost in prepreči številna iatrogena tveganja in na ta način bistveno pripomore k izboljšanju javnega zdravja (2).

Nova, razširjena vloga farmacevta obsega poleg izdaje zdravil tudi sodelovanje pri zagotavljanju varne in učinkovite rabe zdravil. V lekarniško prakso se z razširjeno vlogo lekarniškega farmacevta uvaja koncept farmacevtske skrbi. (Farmacevtska skrb je v slovenski zakonodaji prvič omenjena v Pravilniku o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti, Uradni list RS št.39/13. 04. 2006).

Farmacevtska skrb je odgovorno spremljanje zdravljenja z zdravili z namenom doseganja določenih izidov zdravljenja, ki izboljšajo bolnikovo kakovost življenja. Zasnova farmacevtske skrbi zajema prepoznavanje, reševanje in preprečevanje problemov povezanih z zdravili (DRP) in zdravjem z izvajanjem farmacevtskih intervencij (4).

Farmacevtska intervencija je ukrepanje farmacevta, s katerim pri pacientu, ki mu je zdravnik predpisal terapijo z zdravili, prepreči nastanek zapletov ali razreši že nastale težave, povezane s predpisanimi zdravili in administrativnimi podatki na predpisanih receptih (DRP).

V okviru koncepta farmacevtske skrbi Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) definira probleme povezane z zdravili (DRP) kot dogodke ali situacije, ki dejansko ali potencialno vplivajo na izide terapije z zdravili; lahko so vzrok za neučinkovitost ali zmanjšano učinkovitost terapije, za z zdravili povzročeno obolenost ali celo smrt (5).

V JZZ Mariborske lekarne Maribor smo v letu 2008 pričeli s projektom Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept. Projekt je na podlagi javnega razpisa (Uradni list RS, št.12/2008 z dne 1. 2. 2008) finančno podprl Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

2 Materiali in metode

V projektu smo v delo lekarniškega farmacevta poskusno uvedli računalniški program beleženja DRP in izvedenih farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept. V primerih, ko smo prepoznali že nastale DRP, smo jih označili kot dejanske probleme, kadar pa smo farmacevti s svojimi ukrepi preprečili nastanek DRP, smo jih označili kot potencialne probleme. Zabeležene DRP smo šifrirali s PCNE klasifikacijo, ki je namenjena beleženju problemov povezanih z zdravili in farmacevtskih intervencij ob izvajanju farmacevtske skrbi (5). Uradnemu šifrantu smo dodali šifre, s katerimi smo opredelili probleme, vzroke, intervencije in izide, ki jih z obstoječo klasifikacijo nismo mogli primerno opredeliti (6).

V program smo beležili naslednje podatke o prepoznanim DRP:

1. tip problema: 1-dejanski, 2-potencialni,
2. ocenjen čas: čas v katerem smo opravili farmacevtsko intervencijo (-e),
3. predpisano zdravilo (razen v primeru MZZ),
4. izdan dnevni odmerek,
5. predpisan dnevni odmerek (št. tablet, kapljic, žličk.../dan),
6. opis intervencije (tekst),
7. šifre PCNE šifrantu (5).

Ostale podatke (rojstni podatki, številka računa, spol ...) je v primeru, ko je bilo zdravilo izdano, program prenesel v zapis DRP. V primerih, ko zdravilo ni bilo izdano, pa smo vnesli ročno samo znane podatke (Slika 1).

DRP in izvedene farmacevtske intervencije ob izdaji zdravil na recept smo poskusno beležili od 1. 9. 2008 do 1. 11. 2008. Po poteku tega obdobja smo zabeležene primere pregledali in poenotili šifriranje, nato pa jih statistično ovrednotili.

Pri zabeleženih DRP smo ocenili, ali so bile farmacevtske intervencije izvedene v skladu s predpisi v Pravilniku o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (7). V primeru, kadar je farmacevt ukrepal dosledno v skladu s predpisi v pravilniku, oz. se je o neki spremembi v zvezi s predpisanim receptom ali zdravilom posvetoval z zdravnikom (po telefonu, ali napotil pacienta k zdravniku), smo ob težavi zabeležili oznako, da je bila farmacevtova intervencija izvedena v skladu s pravilnikom. Kadar pa je farmacevt izvedel ukrep, ki ni bil popolnoma v skladu s predpisi v pravilniku ali se o ukrepu ni dogovoril z zdravnikom, ker je ocenil, da lahko težavo razreši s pogovorom s pacientom, pa smo zabeležili oznako, da farmacevtova intervencija ni bila izvedena v skladu s pravilnikom.

Izvedli smo tudi farmakoekonomsko analizo zabeleženih DRP.

Pri vsakem DRP smo v programu lahko izbrali eno ali več izmed naslednjih štirih možnosti:

1. DRP brez FEKO-DRP ni možno farmakoekonomsko oceniti,
2. pri izbranem DRP lahko ocenimo razliko v ceni med predpisanim in izdanim zdravilom,
3. farmacevt z ukrepi pri razreševanju DRP prepreči ponovni obisk zdravnika,
4. farmacevt z ukrepi pri razreševanju DRP prepreči nastanek zapletov, neželenih učinkov pri terapiji.

Slika 1: Prikaz beleženja DRP v računalniškem programu.

Picture 1: Documentation of DRP with computer programme.

S pomočjo zabeleženega časa, ki smo ga porabili za razreševanje zabeleženih DRP, smo izračunali stroške dela. Izračunali smo tudi prihranke pri direktnih materialnih stroških.

Slika 2: Prikaz šifriranja DRP s PCNE šifrantom v računalniškem programu.

Picture 2: Coding of DRP with PCNE coding system in computer programme.

3. Rezultati in razprava

V poskusnem obdobju smo zabeležili 886 DRP in izdali 200712 receptov (zabeležili smo 4,4 DRP na 1000 izdanih receptov). Med 886 zabeleženimi DRP smo zabeležili le dva dejanska DRP, pri vseh ostalih pa smo farmacevti s svojimi ukrepi preprečili nastanek DRP in so bili označeni kot potencialni DRP.

Iz šifrantu problemov (P) v Tabeli 1 je razvidno kakšne vrste DRP smo razreševali. Pri pregledu najpogosteje zabeleženih DRP, ki so zbrani v Tabeli 2, smo ugotovili, da smo s 14 kombinacijami šifer problem (P) in vzrok (C) opredelili kar 90 % zabeleženih DRP. Od 14-ih

Kognitivne storitve v lekarniški službi: Farmacevtske intervencije in pregled terapije

Tabela 1: Šifre problemov (P), ki smo jih izbrali pri šifriranju 886 zabeleženih DRP.

Table 1: The codes of problems (P), which we selected by coding 886 documented DRP.

PROBLEM	Šifre problemov	št. izbir
P1-Škodljiv učinek zdravila		1
	P1.1-Škodljiv učinek (ni alergija)	1
	P1.2-Škodljiv učinek (alergija)	0
	P1.3-Toksični učinek	0
P2-Problem izbire zdravila		16
	P2.1-Neprimerno zdravilo	5
	P2.2-Neprimerna oblika zdravila	8
	P2.3-Podvojitev terapije	2
	P2.4-Kontraindikacije zdravila	1
	P2.5-Ni indikacije za uporabo zdravila	0
P2.6-Zdravilo ni predpisano, čeprav je indikacija jasna	0	
P3-Problem z odmerkom		44
	P3.1-Prenizek odmerek zdravila ali odmerjanje ni dovolj pogosto	24
	P3.2-Previsok odmerek zdravila ali odmerjanje je prepogosto	19
	P3.3-Trajanje zdravljenja je prekratko	1
P3.4-Trajanje zdravljenja je predolgo	0	
P4-Problem pri uporabi zdravila		8
	P4.1-Zdravilo ni vzeto ali sploh ni predpisano	2
P4.2-Vzeto ali predpisano je napačno zdravilo	6	
P5-Interakcije		4
	P5.1-Potencialna interakcija	4
P5.2-Dokazana interakcija	0	
P6-Ostalo		240
	P6.1-Pacient ni zadovoljen s terapijo, čeprav je jemal zdravilo pravilno	2
	P6.2-Pomanjkljivo zavedanje o zdravju in bolezni (kar vodi v probleme v prihodnosti)	0
	P6.3-Nejasni simptomi, potrebne nadaljne preiskave	0
	P6.4-Neuspeh pri terapiji (vzrok neznan)	4
P6.5-Neuspeh pri terapiji	234	
P7-Administrativne težave		34
	P7.1-Podatki v glavi Rp / naročilnice niso izpolnjeni	12
	P7.2-Podatki v glavi Rp / naročilnice so napačni	3
	P7.3-Neveljaven Rp / naročilnica (prestar, napisan vnaprej)	5
	P7.4-Neveljaven obrazec (Rp, naročilnica)	0
	P7.5-Na Rp / naročilnici manjkajo potrebni žigi, podpis zdravnika	12
P7.6-Recept ni v dvojniku	2	
P8-Predpis zdravila		531
	P8.1-Farmacevtska oblika zdravila ni predpisana	15
	P8.2-Jakost zdravila ni predpisana	40
	P8.3-Predpisana jakost zdravila ne obstaja	87
	P8.4-Količina zdravila ni predpisana	2
	P8.5-Predpisana je prevelika količina zdravila	8
	P8.6-Predpisana je premala količina zdravila	8
	P8.7-Odmerjanje zdravila ni predpisano	6
P8.8-Nečitljiv predpis zdravila	21	
P9-MP / Magistralni pripravki		8
	P9.1-Napačna šifra MP / ni šifre MP	0
	P9.2-Obdobje izdaje MP ni predpisano	1
	P9.3-Število MP ni predpisano	0
	P9.4-Predpisan napačen MP	1
	P9.5-Sestava magistralnega pripravka ni predpisana	0
	P9.6-Količina / koncentracija sestavine magistralnega pripravka ni predpisana	0
	P9.7-Količina / koncentracija sestavine magistralnega pripravka neprimerna	3
P9.8-Nezdružljivost sestavin magistralnega pripravka	3	
Št. zabeleženih DRP		886

Tabela 2: Zabeležene šifre vzrokov (C)

Table 2: The documented codes of causes (C).

VZROK	Šifre vzrokov	Št. izbir
C1-Zdravilo / izbira odmerka		25
	C1.1-Neprimerna izbira zdravila	8
	C1.2-Neprimeren odmerek zdravila	13
	C1.3-Na voljo je primernejše zdravilo (stroškovno učinkovitejše)	2
	C1.4-Farmakokinetični problem (npr. pri starejših poslabšanje funkcij organov in interakcije)	0
	C1.5-Potrebno je sinergistično / preventivno zdravilo, a ni uporabljeno	0
	C1.6-Poslabšanje / izboljšanje statusa bolezni	0
	C1.7-Novi simptomi / indikacije odkriti / prisotni	0
	C1.8-Izraženi neželeni (škodljivi) učinki	2
C2-Način uporabe zdravila		7
	C2.1-Neprimerno časovno usklajevanje / intervali odmerjanja	1
	C2.2-Vzet prenizek odmerek zdravila / predpisan prenizek odmerek zdravila	1
	C2.3-Vzet previsok odmerek zdravila / predpisan previsok odmerek zdravila	3
	C2.4-Spremljanje terapevtskih koncentracij zdravila se ne / ni izvajalo	0
	C2.5-Zloraba zdravila (neregulirana prekomerna uporaba)	0
	C2.6-Pacient ni zmožen uporabljati zdravila na predpisan način	2
C3-Informacija		5
	C3.1-Navodilo za uporabo / jemanje ni znano	0
	C3.2-Pacient se ne zaveda vzroka za zdravljenje z zdravilom	0
	C3.3-Pacient ima težave z branjem / razumevanjem PIL	0
	C3.4-Pacient ni sposoben razumeti področnega jezika	0
	C3.5-Pomanjkanje komunikacije med zdravstvenimi delavci	0
	C3.6-Pomanjkanje komunikacije med pacientom in zdravnikom	5
C4-Pacient / psihologija		13
	C4.1-Pacient pozabi vzeti zdravilo	0
	C4.2-Pomisleki pacienta glede zdravil	0
	C4.3-Pacient pričakuje neželene (škodljive) učinke zdravila	4
	C4.4-Pacient ne želi plačati zdravila	1
	C4.5-Pacient ne želi nadlegovati zdravnika	1
	C4.6-Pacient ne želi spremeniti zdravila	4
	C4.7-Pacient ne želi prilagoditi načina življenja	0
	C4.8-Glavni motiv terapije	0
	C4.9-Zdravljenje ni v skladu s prepričnji pacienta	0
	C4.0-Pacient vzame hrano, ki povzroči interakcijo z zdravilom	0
C5-Lekarna / logistika		235
	C5.1-Predpisano zdravilo ni (več) na razpolago	216
	C5.2-Napaka pri predpisovanju (nečitljiv recept)	19
	C5.3-Napaka pri pripravi / izdaji zdravila	0
C6-Ostalo		606
	C6.1-Ostali vzroki z razlago	5
	C6.2-Brez očitnega razloga	0
	C6.3-Napaka pri predpisovanju	600
	C6.4-Napaka na zdravilu (odpoklic proizvajalca)	0
	C6.5-Napaka na zdravilu (reklamacija pacienta)	1
Vsota izbranih šifer C		891

najpogosteje zabeleženih DRP, je bil kar pri 11-ih vzrok (C) za nastali problem napaka pri predpisovanju.

Na receptih je bila kar 348-krat (39 % zabeleženih primerov) predpisana prevelika količina zdravila. Po 58. členu pravil OZZ se na recept sme predpisati zdravilo pri kronični terapiji največ za tri mesece, pri akutnih stanjih pa največ za 10 dni. Farmacevti smo v teh

primerih zmanjšali količino izdanega zdravila. V 85 zabeleženih primerih (9 % zabeleženih primerov) DRP je bila na receptu predpisana jakost zdravila, ki dejansko na trgu ne obstaja. V 40-ih primerih (4% zabeleženih primerov) jakost zdravila ni bila predpisana. V 17-ih primerih DRP (2 % zabeleženih primerov) je bil predpis zdravila nečitljiv, v takšnih primerih smo farmacevti zaprosili zdravnika za

Tabela 3: Najpogosteje zabeležene kombinacije šifer za problem (P) in vzrok (C), ki smo jih uporabili pri šifriranju 886 zabeleženih primerov DRP.
Table 3: The most frequently documented combinations of problem (P) and cause (C) codes selected by coding 886 documented DRP.

Kombinacija PC	Št.primero
P8.5-Predpisana je prevelika količina zdravila 6.3-Napaka pri predpisovanju	348
P6.5-Neuspeh pri terapiji C5.1-Predpisano zdravilo ni (več) na razpolago	209
P8.3-Predpisana jakost zdravila ne obstaja C6.3-Napaka pri predpisovanju	85
P8.2-Jakost zdravila ni predpisana C6.3-Napaka pri predpisovanju	40
P8.8-Nečitljiv predpis zdravila C5.2-Napaka pri predpisovanju (nečitljiv recept)	17
P3.1-Prenizek odmerek zdravila ali odmerjanje ni dovolj pogosto C6.3-Napaka pri predpisovanju	17
P8.1-Farmacevtska oblika zdravila ni predpisana C6.3-Napaka pri predpisovanju	15
P7.1-Podatki v glavi Rp niso izpolnjene C6.3-Napaka pri predpisovanju	12
P7.5-Na Rp/naročilnici manjkajo potrebni žigi, podpis zdravnika C6.3-Napaka pri predpisovanju	12
P3.2-Previsok odmerek zdravila ali odmerjanje je prepogosto C6.3-Napaka pri predpisovanju	9
P8.7-Odmerjanje zdravila ni predpisano C6.3-Napaka pri predpisovanju	6
P4.2-Vzeto ali predpisano je napačno zdravilo C6.3-Napaka pri predpisovanju	6
P3.1-Prenizek odmerek zdravila ali odmerjanje ni dovolj pogosto C1.2-Nepriimeren odmerek zdravila	6
P5.1-Potencialna interakcija C4.3-Pacient pričakuje neželene (škodljive) učinke zdravila	4
Vsota	802
Št. zabeleženih DRP	886

informacijo o predpisu na receptu. 17-krat (2% zabeleženih primerov) je bil na receptu predpisana prevelika količina zdravila ali odmerjanje ni bilo dovolj pogosto, upošteva običajno terapijo pacienta. 15-krat zdravnik ni predpisal farmacevtske oblike zdravila. 12-krat so na receptu manjkali potrebni žigi ali podpis zdravnika. V 12-ih primerih podatki v glavi recepta niso bili izpolnjeni. V 9-ih primerih je bil na receptu predpisana previsoka odmerjanje ali je bilo odmerjanje prepogosto, upošteva običajno terapijo pacienta. V 6-ih primerih je bilo predpisano napačno zdravilo; zdravnik se je zmotil pri predpisu imena zdravila.

Če bi bili predpisovalci receptov bolj seznanjeni s predpisi s področja predpisovanja zdravil (7,8), bi bilo število DRP zaradi napak pri predpisovanju manjše, kar bi nam lekarniškim farmacevtom bistveno olajšalo izdajo zdravil in prihranilo precej časa, ki bi ga lahko namenili pogovoru in svetovanju pacientom (obiskovalcem lekarn).

V 209 primerih je DRP nastal, ker zdravila ni bilo na trgu (kombinacija šifer P 6.5, C 5.1, Tabela 2). V večini zabeleženih primerov smo ugotovili, da zdravniki niso bili seznanjeni s trenutnim pomanjkanjem zdravila na trgu ali ukinitvijo zdravila s prometa.

V poskusnem obdobju smo zabeležili tudi nekaj DRP, povezanih z neprimerno izbranimi odmerki. V 6-ih primerih je bil predpisana prevelika odmerka ali ne dovolj pogosto odmerjanje glede na predpis v Povzetku temeljnih značilnosti zdravila (Smpc). Štirikrat smo pacientom svetovali v zvezi z interakcijami, kontraindikacijami med predpisanimi zdravili in o neželenih učinkih predpisanih zdravil.

Pri pregledu šifer zabeleženih intervencij v Tabeli 3 ugotovimo, da smo pri razreševanju 886-ih zabeleženih DRP več kot 200-krat vzpostavili stik z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal. 120-krat smo zdravnika zaprosili za informacijo. V 83-ih primerih je zdravnik odobril predlagano intervencijo in samo v treh primerih je predlagano intervencijo zavrnil.

193-krat je farmacevt razrešil DRP sam po pogovoru s pacientom. V 61-ih primerih smo pacienta napolnili ponovno k zdravniku. V 35-ih primerih smo pacientu dodatno svetovali o predpisanih zdravilih (več kot zahtevajo Pravila dobre lekarniške prakse in Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja). 776-krat smo izvedli intervencije na nivoju zdravila (I3-Intervencije na nivoju zdravila). 265-krat smo zdravilo zamenjali, običajno po pogovoru z zdravnikom. Le redko, kadar zdravnik ni bil dosegljiv, smo v primerih, ko neke jakosti zdravila ni bilo na trgu, brez pogovora z zdravnikom, izdali drugo jakost istega zdravila

Tabela 4: Zabeležene intervencije (I), ki smo jih izvedli pri razreševanju 886 zabeleženih DRP.

Table 4: The documented codes of preformed interventions (I) by resolving 886 documented DRP.

INTERVENCIJE	Šifre intervencij	Št. izbir
IO-ni intervencije		0
	IO.1-Ni intervencije	0
I1-Na nivoju predpisovalca recepta		217
	I1.1-Zdravnika samo obvestimo	9
	I1.2-Zdravnika zaprosimo za informacijo	120
	I1.3-Zdravnik odobri predlagano intervencijo	83
	I1.4-Zdravnik predlagane intervencije ne odobri	3
	I1.5-Intervencija je predlagana, izid ni znan	2
I2-Na nivoju pacienta		364
	I2.1-Svetovanje pacientu (o zdravilu)	35
	I2.2-Pripravljena samo pisna informacija	0
	I2.3-Pacienta napotimo k zdravniku	61
	I2.4-Pogovor s člani družine / skrbniki	4
	I2.5-Pacienta napotimo v bolnišnico / na urgenco	0
	I2.6-Po pogovoru s pacientom izdano zdravilo, ki ga pacient stalno jemlje	43
	I2.7-Po vpogledu v bazo že izdanih zdravil in pogovoru izdano zdravilo, ki ga pacient stalno jemlje	28
	I2.8-Po pogovoru s pacientom farmacevt rezeši problem	193
I3-Na nivoju zdravila		776
	I3.1-Zdravilo zamenjano	265
	I3.2-Odmerek spremenjen	60
	I3.3-Farmacevtska oblika spremenjena	12
	I3.4-Navodilo za uporabo spremenjeno	68
	I3.5-Zdravilo ukinjeno	0
	I3.6-Vpeljano novo zdravilo	1
	I3.7-Količina izdanega zdravila spremenjena / ZMANJŠANA	355
	I3.8-Količina izdanega zdravila spremenjena / POVEČANA	14
	I3.9-Zdravilo izdelamo magistralno	1
I4-Ostalo		46
	I4.1-Ostale intervencije (navedi)	7
	I4.2-Neželeni (škodljivi) učinki sporočeni pristojnim organom	0
	I4.3-Zdravilo po pogovoru izdano v skladu s predpisom na izvidu pacienta	7
	I4.4-Iskanje podatkov v literaturi in / ali računalniških bazah podatkov	16
	I4.5-Iskanje podatkov v SMPC / BPZ	13
	I4.6-Iskanje podatkov v IKNO	3
	I4.7-Pacientu svetujemo jemanje zdravila BRp	0
Vsota izbranih šifer I		1403

z ustreznim odmerjanjem. V 60-tih primerih smo spremenili odmerek in v 68-tih primerih navodilo za jemanje zdravila, v večini primerov po pogovoru z zdravnikom, oz. z upoštevanjem Povzetka temeljnih značilnosti zdravila (Smpc). Pri razreševanju težav smo 16-krat iskali podatke v literaturi in računalniških bazah podatkov (Lexi-Comp Online, Drugs.com). V JZZ Mariborske lekarne lahko uporabimo tudi lastno bazo podatkov IKNO, ki je v fazi razvoja. Baza omogoča iskanje interakcij, kontraindikacij, neželenih učinkov in opozoril pri predpisanih zdravilih. Pri razreševanju težav smo omenjeno bazo uporabili 3-krat.

Izid (O) izvedenih farmacevtskih intervencij v 106 primerih zabeleženih DRP ni bil znan, v 5 primerih smo DRP delno razrešili, v treh pa težav nismo uspeli razrešiti. Kar v 772 primerih od 886 zabeleženih smo z izvajanjem farmacevtskih intervencij DRP razrešili v korist bolnika in plačnikov zdravstvenih storitev.

Analiza spola in starosti pacientov, pri katerih smo ob izdaji zdravil na recept zabeležili DRP kaže, da smo v 43 % zabeleženih primerov izvedli intervencije pri ženskah in v 57 % pri moških. Največ DRP je bilo zabeleženih v starostni skupini nad 65 let (49 %). Podatek je v skladu z dejstvom, da je v Sloveniji največ receptov predpisanih ljudem v tej starostni skupini (9).

Zabeležene DRP smo razvrstili tudi po glavnih ATC skupinah izdanih zdravil. Največ težav smo zabeležili pri zdravilih iz skupin A,C in N. Zdravila iz teh skupin zdravniki v Sloveniji tudi najpogosteje predpisujejo (9).

Od 886 zabeleženih DRP smo pri 625 ocenili, da so bili ukrepi farmacevta izvedeni dosledno v skladu s Pravilnikom o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, pri

Tabela 5: Pregled šifer izidov (O) pri 886 zabeleženih DRP.

Table 5: A review of outcomes (O) by 886 documented DRP.

IZIDI	Šifre izidov	Št. izbir
00-Neznan izid		106
	0.0-Izid intervencije ni znan	106
01-Problem razrešen		772
	1.0-Problem je v celoti razrešen	772
02-Problem delno razrešen		5
	2.0-Problem je delno razrešen	5
03-Problem ni razrešen		3
	3.1-Problem ni razrešen, pomanjkljivo sodelovanje s pacientom	1
	3.2-Problem ni razrešen, pomanjkljivo sodelovanje z zdravnikom	1
	3.3-Problem ni razrešen, intervencija ni učinkovita	1
	3.4 Ni potrebe ali možnosti za razrešitev problema	0
Vsota izbranih šifer		

Tabela 6: Pregled podatkov o spolu in starosti pacientov, pri katerih smo ob izdaji zdravil na recept zabeležili DRP.

Table 6: A review of dates about sex and age of patients by whom we documented DRP.

OPIS	Število	Število	Število	Število
	ženske	moški	primerov	primerov %
Starost nad 65	171	257	428	49
Starost 41 - 64	152	160	312	36
Starost 21 - 40	28	52	80	9
Starost 13 - 20	8	12	20	2
Starost 0 -12	18	14	32	4
Seštevek	337	495	872	100
Št. primerov %	43	57	100	

261 DRP pa smo ocenili, da ukrepi niso bili izvedeni dosledno v skladu s pravilnikom.

Pri izvedbi farmakoekonomske analize v 78 primerih zabeleženih DRP ukrepov farmacevta nismo mogli farmakoekonomsko oceniti.

V 355-ih zabeleženih primerih je zdravnik predpisal preveliko količino zdravila (več kot za mesec dni pri narkotikih, več kot za tri mesece pri ostalih zdravilih). Farmacevt je izdal manjšo količino zdravila in s tem preprečil kopičenje zdravil pri pacientu na domu. V zabeleženih primerih, smo zmanjšali vrednost izdanih zdravil za 8814 EUR.

441 krat smo farmacevti s svojimi ukrepi preprečili ponovni obisk zdravnika. S tem smo zmanjšali obremenjenost zdravnikov, izboljšali zadovoljstvo uporabnikov zdravstvenih storitev in zmanjšali stroške, ki bi nastali zaradi ponovnega obiska pri zdravniku (441 x 2,02 točke* x 3,08 Eur = 2.744 Eur).

V 35 primerih smo z ukrepanjem preprečili nastanek zapletov ali neželenih učinkov pri terapiji. S tem smo preprečili stroške dodatnega zdravljenja, ki bi lahko nastali zaradi nastalih zapletov in/ali neželenih učinkov (35 x 3,40 točke** x 3,08 Eur = 367 Eur).

* Z 2,02 zdravniške točke je ovrednoten obisk splošnega zdravnika.

** Z 3,40 zdravniške točke pa obisk specialista.

Upoštevali smo vrednost točke za november 2008.

Tabela 7: Razvrstitev zabeleženih DRP po glavnih ATC skupinah.

Table 7: The Classification of the documented DRP by ATC groups.

ATC	DRP
A	171
B	74
C	164
D	17
G	39
H	26
J	39
L	6
M	32
N	154
P	1
R	53
S	11
V	0
Brez ATC	77
Vsota	864

Tabela 8: Čas, ki smo ga porabili za razreševanje DRP.

Table 8: The estimated time we used to resolve the documented DRP.

Čas porabljen za razrešitev DRP	
Najkrajši zabeležen čas	0:00:05
Najdaljši zabeležen čas	0:30:00
Povprečen čas	0:01:41
Seštevek vseh zabeleženih časov	26:36:40

Farmaceuti so približno ocenili in zabeležili čas, ki so ga porabili za razreševanje zabeleženih DRP. Seštevek vseh zabeleženih časov je 26 ur in 37 minut. To je ocenjen čas, ki smo ga farmacevti porabili za izvajanje farmaceutskih intervencij v 886 zabeleženih primerih DRP. Ker 5 minut farmacevtovega dela v storitvenem sistemu po pogodbi predstavlja eno točko, smo iz vrednosti točke (oktobra 2008 je vrednost točke znašala 3,22 Eur) izračunali stroške dela, ki so znašali 1028 Eur.

Prihranek pri direktnih materialnih stroških smo izračunali tako, da smo od razlike v ceni med predpisanimi in izdanimi zdravili (vključili smo vse DRP pri katerih je program lahko izračunal razliko v ceni) 8059 Eur odšteli stroške dela 1028 Eur. Izračunan prihranek pri 886 zabeleženih DRP znaša 7031 Eur.

4 Sklep

Izvedena farmakoe ekonomska analiza zabeleženih primerov je pokazala, da je prepoznavanje in razreševanje nastalih DRP koristno za paciente v smislu izboljšanja javnega zdravja in se tudi ekonomsko splača. Izračun je pokazal, da smo pri 886 zabeleženih primerih DRP pri direktnih materialnih stroških plačniku prihranili 7031 EUR. Zanemarljivi pa tudi niso posredni prihranki: 441-krat smo preprečili ponovni obisk zdravnika (2.744 Eur), 35-krat smo preprečili nastanek zapletov ali neželenih učinkov pri terapiji (367 Eur) in izvedli 552 zamenjav znotraj sistema MZZ. Zaradi preobremenjenosti in pomanjkanja časa ob izdaji zdravil farmacevti niso uspeli zabeležiti vseh prepoznanih DRP. Ob doslednejšem beleženju prepoznanih DRP bi lahko bil farmakoe ekonomski izid projekta še boljši.

Uveden računalniški program, namenjen beleženju DRP, omogoča razvrščanje zabeleženih DRP po spolu in starosti pacienta, ATC šifri zdravila, zabeleženih PCNE šifrah, tipu problema, po tem ali smo pri določenem DRP z izvedenimi farmacevtskimi intervencijami preprečili obisk zdravnika, nastanek zapletov ali neželenih učinkov pri terapiji, zmanjšali strošek za izdana zdravila in glede na izvajanje farmacevtskih intervencij ob razreševanju DRP v skladu s pravilnikom.

Izveden projekt je prvi poskus beleženja DRP s pomočjo računalniškega programa v Sloveniji. V tem obdobju smo veliko časa posvetili izdelavi programa in seznanjanju farmacevtov s postopkom beleženja in strokovnimi vsebinami. S projektom bomo nadaljevali in v prihodnje poskušali povečati število zabeleženih DRP, povezanih z interakcijami, kontraindikacijami, neželenimi učinki, ki smo jih v tem

obdobju zabeležili zelo malo. Reševanje teh problemov je bistveno zahtevnejše in za njih porabimo več časa, so pa farmakoterapevtski izidi za bolnika zelo pomembni.

V projektu pridobljeni podatki bodo koristni pri razvoju novih kognitivnih lekarniških storitev. V lekarniško prakso v prihodnosti želimo uvesti tudi storitev pregled terapije zdravil in razviti računalniški program, ki bo storitev podpiral.

Opomba: Predstavljen del projekta je bil izveden v okviru specialistične analoge pod mentorstvom prof. dr. Vojka Kmetca, mag. farm.

5 Literatura:

1. Pravica do zdravil na recept (Informacija za zavarovane osebe, www.zzzs.si).
2. Resolution ResAP(2001)2 (concerning the pharmacist's role in the framework of health security).
3. Declaration Pharmacist improving people's health, EuroPharm Forum Declaration, October 2008.
4. Frankič D. Farmaceutvska intervencija. Farm Vestn 1999; 50:103-106.
5. PCNE Classification for Drug related problems (revised 01-05-06 vm) V5.01, <http://www.pcne.org>.
6. Pavšar H. Poročilo o projektu : Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept, JZZ Mariborske lekarne Maribor.
7. Pravilniku o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, Ur.l.RS, št.86/2008 z dne 5.9.2008.
8. Spremembe in dopolnitve pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja, Ur.l.RS, št.7, str.585-588, z dne 30.01.2009.
9. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2007, http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/1695-Ambulantnocpredpisovanjeczdravil_2007.pdf.

Zadovoljstvo pacientov z lekarniškimi storitvami

Patient satisfaction with pharmacy services

Nejc Horvat in Mitja Kos

Povzetek: Bolnikovo zadovoljstvo z lekarniškimi storitvami pridobiva vse večji pomen kot bistveni vir informacij o delovanju lekarniških storitev. Bolnikovo mnenje se vse bolj upošteva pri načrtovanju in ocenjevanju teh storitev. Na Fakulteti za farmacijo smo razvili vprašalnik za vrednotenje bolnikovega zadovoljstva. Tekom razvoja smo v kvalitativni raziskavi mnenj uporabnikov lekarniških storitev pridobili seznam tem, ki so pomembne uporabnikom lekarniških storitev. Najpogosteje so uporabniki omenjali strukturo lekarne. Z razvitim vprašalnikom smo nato vrednotili bolnikovo zadovoljstvo 27 lekarn, pri čemer smo pred vsako lekarno razdelili 200 vprašalnikov in dobili 49,9% odziv. Rezultati so pokazali razmeroma visoko zadovoljstvo z lekarniškimi storitvami. Kot najslabše so bolniki ocenili strukturo lekarne, predvsem organizacijo prostorov v smislu zagotavljanja zasebnosti. Med relativno slabše ocenjene postavke so sodile tudi tiste, ki naslavlajo svetovanje farmacevta o neželenih učinkih, interakcijah in kontraindikacijah. Bolniki so dobro ocenili izražen odnos farmacevta do bolnika.

Ključne besede: bolnikovo zadovoljstvo, lekarna, vprašalnik

Abstract: Patient satisfaction with pharmacy services is becoming increasingly popular as an essential source of data about how the service functions. Patients' opinion is taken into account when planning and evaluating pharmacy services. A questionnaire for measuring patient satisfaction was developed at the Faculty of Pharmacy. In the qualitative research during questionnaire's development users of pharmaceutical services were surveyed regarding aspects of pharmacy visit they deem as important. The most frequently addressed topic was pharmacy structure. The developed questionnaire was then used to evaluate patient satisfaction with 27 chosen pharmacies. 200 questionnaires were distributed in front of each pharmacy and 49,9% response rate was received. In general, the results demonstrated relatively high patient satisfaction with pharmacy services. The worst rated items were those addressing pharmacy structure, in particular structure organisation in terms of privacy. Among the relatively poorly rated items were also those focusing on pharmacist counselling regarding adverse effects, interactions and contraindications. Patients were satisfied with pharmacist-patient relations.

Keywords: patient satisfaction, pharmacy, questionnaire

1 Pomen in vloga bolnikovega zadovoljstva z lekarniškimi storitvami

1.1 Koncept bolnikovega zadovoljstva

Bolnikovo zadovoljstvo z zdravstvenimi storitvami je večdimenzionalni konstrukt in je definirano kot »osebna ocena ponudnikov in storitev zdravstvene oskrbe« (1). V zadnjih desetletjih je postajalo vse pomembnejši humanistični izid. V razvitih državah* so ga pričeli izpostavljati kot cilj naporov za kontinuirano ocenjevanje, izboljševanje in ohranjanje kakovosti zdravstvenih storitev (2). Danes bolnik aktivno sodeluje pri odločitvah o izbiri ponudnikov zdravstvene oskrbe, pri čemer si lahko pomaga z ocenami storitev, če so te na voljo (3). Do takega premika je prišlo zaradi kombinacije več vzrokov. Povečala se je pozornost na stopnjevanje stroškov zdravstvene oskrbe, zaradi

česar je bila nujna racionalizacija porabe sredstev. Zahteva se maksimalen učinek vloženega denarja. Razvoj mnogih ponudnikov zdravstvene oskrbe v razvitih državah sloni na vpeljevanju novih in izpopolnjevanju že obstoječih storitev, kar vodi v izjemno tekmovalnost (3). Če so ponudniki hoteli privabiti bolnika in ohraniti njegovo lojalnost, so ga morali obravnavati kot bistvo svojih prizadevanj. Visoka raven zadovoljstva krepi tudi ugled teh ponudnikov (4). V takem okolju je narasla potreba po instrumentih, s katerimi bi bilo mogoče ovrednotiti zdravstvene storitve, med katere sodijo tudi lekarniške storitve.

V preteklosti so se za oceno lekarne in ovrednotenje njenih storitev osredotočali na izdajo zdravil in odkrivanje napak ter stroškov oziroma prihrankov pri njih. Toda te mere ne povezujejo v celoti storitev s potrebami bolnikov. Bolnikovo zadovoljstvo se je izpostavilo kot ena izmed mer, ki priskrbijo to povezavo in omogočajo oceno, ki direktno prikazuje bolnikov pogled na storitve. (3) Deloma se je to zgodilo tudi

* Članki, ki raziskujejo porast zanimanja za bolnikovo zadovoljstvo in iz katerih smo pridobivali informacije, se nanašajo predvsem na angleško govoreče okolje (ZDA, Velika Britanija).

zaradi povezav, ki so jih vse številčnejše raziskave na tem področju vzpostavile med bolnikovim zadovoljstvom in ostalimi ključnimi koncepti zdravstvene oskrbe, med katerimi izstopa z zdravjem povezano vedenje (5). To lahko razdelimo na tri glavne komponente (2,5):

1. *Zadovoljni bolniki bodo sledili načrtu terapije in sodelovali s ponudnikom zdravstvene storitve.*

Bolniki, ki so zadovoljni z lekarno, v katero zahajajo, bodo bolj dosledno uporabili predpisano zdravljenje (komplianca) in sodelovali z zdravstvenim osebjem (z zdravniki in farmacevti). Posledice sodelovanja pa bodo segale prek mej humanističnih izidov.*

- klinični izidi* se bodo izboljšali zaradi povečane compliance,
- ekonomski izidi* bodo ugodnejši, saj bo zdravljenje učinkovitejše,
- sicer zadovoljni bolniki se v primeru enkratne neprijetne izkušnje z lekarno ali farmacevtom verjetno ne bodo pritožili na pristojne komisije ali celo vložili tožbe proti farmacevtu ali lekarni.

2. *Bolniki se bodo vračali v lekarno, s katero so bili zadovoljni.*

Zaradi vse večje tekmovalnosti na trgu razvitih držav se mora lekarna truditi, da ohranja obstoječe stranke, kar igra pomembno vlogo tudi pri finančnem izidu te lekarne. Bolj zadovoljni bolniki bodo nadaljevali z obiski specifične lekarne ter ohranjali odnos z njo. Razvili bodo medsebojno zaupanje ter lojalnost tej lekarni. Na izjemno pomembnost lojalnosti opozarja dejstvo, da je ceneje obdržati že obstoječo stranko kot pa pridobivati novo (6).

3. *Bolniki bodo lekarno, s katero so bili zadovoljni, priporočali drugim.*

Zadovoljni bolniki bodo lekarno priporočali tudi drugim, kar vodi v povečanje števila strank in ponovno pozitivnega učinka na finančno bilanco specifične lekarne. Kavran (1999) ocenjuje, da zadovoljen potrošnik** o svojem zadovoljstvu pove povprečno trem ljudem, medtem ko nezadovoljen svoje nezadovoljstvo izrazi najmanj devetim ljudem (6).

Bolnikovo zadovoljstvo je torej pomembna mera za oceno lekarniških storitev na medosebnem, organizacijskem in tehničnem nivoju (7). Zadovoljstvo je soodvisno z z zdravjem povezano kakovostjo življenja. Dobra lekarniška storitev vključuje kakovostno oskrbo bolnika, kar ima pozitiven vpliv na njegove klinične izide. Kakovostna oskrba pa povečuje zadovoljstvo bolnikov. V splošnem je izboljššan zdravstveni status bolnikov imel za posledico višje nivoje zadovoljstva. (8) Fitzpatrick (1991) je predvideval tudi nasprotno usmerjeno povezavo: večje zadovoljstvo vodi k izboljššanemu zdravstvenemu statusu (9). Hall et al (1990) so na podlagi svoje študije navedli, da je večje zadovoljstvo značilno povezano z bolnikovo višjo subjektivno oceno zdravja in fizične funkcije, ne pa tudi z zdravnikovo oceno bolnikovega zdravja

(10). V naslednji študiji Hall et al (1993) niso našli nobene neposredne povezave med zadovoljstvom in kasnejšim zdravjem (11). Marshall et al (1996) in Johnson et al (1999) so zdravje razdelili na mentalno in fizično komponento ter odkrili povezavo med zadovoljstvom in sledečim mentalnim zdravjem (8,12). Neposredna vloga zadovoljstva kot predhodnika zdravja še torej ni natančno določena. Vzpostavimo pa lahko posredno povezavo, ki smo jo omenili že zgoraj. Zadovoljniji bolniki bodo verjetneje dosledno uporabljali predpisano zdravljenje (2,3,5). Zdravljenje bo učinkovitejše, klinični izidi bodo boljši, kar pomeni izboljššan zdravstveni status.

Nenazadnje ima bolnikovo zadovoljstvo ključno vlogo tudi za lekarne, saj jih vrednotenje bolnikovega zadovoljstva z lekarniški storitvami oskrbi s številnimi koristnimi podatki (2):

1. *Možna je identifikacija področij lekarniških storitev, ki se lahko izboljšajo.*

Vprašalniki so običajno razdeljeni na faktorje. Ti združujejo postavke, ki se nanašajo na določeno, skupno dimenzijo lekarniške storitve. Z osredotočanjem na faktorje, s katerimi so bolniki bili manj zadovoljni, lahko lekarne bistveno izboljšajo kakovost svoje storitve. Fox in Storms (1981) celo trdita, da se je koristneje koncentrirati na področja z izraženim nezadovoljstvom kot pa na doseganje stalnosti področij, kjer je bilo izraženo zadovoljstvo (13).

2. *Možno je spremljanje lekarne skozi čas.*

Lekarna lahko z merjenjem bolnikovega zadovoljstva ugotavlja učinke sprememb, ki jih vpeljejo v svoje storitve. V ta namen so potrebne osnovne meritve zadovoljstva, nato implementacija sprememb in po primernem časovnem intervalu ponovne meritve zadovoljstva. Po tem se lahko beležijo morebitne spremembe, pri čemer je potrebna definicija značilne spremembe. Tako lahko lekarna dokaže upravičenost oziroma neupravičenost vpeljanih sprememb. Posledice segajo tudi na finančni nivo, saj lahko ugotovijo, če se jim finančni vložek v spremembe splah splača.

3. *Možna je primerjava lekarn.*

Vrednotenje bolnikovega zadovoljstva omogoča primerjavo tako zasebnih, kot tudi javnih lekarn med seboj. Pri tem je moč ugotoviti, s katerimi lekarnami so bili bolniki bolj zadovoljni in identificirati dimenzije, ki vodijo k večjemu zadovoljstvu bolnikov.

1.2 Komponente zadovoljstva

Različne dimenzije zdravstvene oskrbe vplivajo na bolnikov odnos do ponudnikov in storitev, pri čemer ima vsaka od teh dimenzij drugačen učinek na zadovoljstvo (1). Sitzia in Wood sta te dimenzije imenovala komponente zadovoljstva (14). Rubin (1990) je pokazal, da bolniki

* Izidi so po Kozmi razdeljeni na ekonomske, klinične in humanistične izide (ECHO model: economical, clinical, humanistic outcomes). *Ekonomski izidi* so neposredni, posredni in neotipljivi stroški, ki so posledica različnih možnosti zdravstvene oskrbe. *Klinični izidi* so zdravstveni pojavi, ki se pojavijo kot posledica bolezni ali zdravstvene oskrbe. *Humanistični izidi* se ukvarjajo s posledicami bolezni ali oskrbe na funkcijski status bolnika oziroma kakovost življenja.

** Termin »potrošnik« bomo uporabili, kadar se bo zapis nanašal na celotno področje potrošnikovega zadovoljstva. Ko se bo zapis nanašal na bolnikovo zadovoljstvo, ki je bolj specifičen tip zadovoljstva potrošnikov, bomo uporabili izraz »bolnik«. Termin »uporabnik« namesto »potrošnik« bomo uporabili, ko se bo vsebina dotikala uporabe zdravstvenih oziroma farmacevtskih storitev in ne storitev ali proizvodov na splošno.

dejansko razlikujejo med različnimi komponentami oskrbe, ki jo ocenjujejo (15). Te ocene izkazujejo tudi večjo variabilnost v odgovorih. Raziskovalci so predlagali več možnih klasifikacij komponent. Nekatere so bile primerne le za specifična zdravstvena okolja (npr. bolnišnica), druga so ciljale na široko uporabnost. Ware je predlagal 8 komponent zadovoljstva (1):

1. Medosebni odnos: značilnosti osebne interakcije z bolniki (npr. prijaznost, zanimanje, spoštovanje, vljudnost, razumevanje, pozorno poslušanje ipd.).
2. Strokovnost/kompetenca: strokovno znanje ponudnika zdravstvenih storitev in upoštevanje standardov pri terapiji (npr. natančnost, previdnost, svetovanje, napake, nepotrebno tveganje ipd.).
3. Dostopnost: dejavniki, udeleženi pri dostopu do zdravstvene oskrbe (npr. dostopnost, razpoložljivost ponudnika zdravstvene oskrbe, odpiralni čas, razpoložljivost prek telefona, čakalni čas ipd.).
4. Finance: dejavniki pri plačevanju zdravstvenih storitev (npr. cene zdravil brez recepta, plačilo zdravstvene zavarovalnice, pokritost plačila zdravil prek zdravstvene zavarovalnice ipd.).
5. Učinkovitost terapije/izidi: rezultati ponujenih storitev (npr. izboljšanje ali ohranjanje zdravja ipd.).
6. Stalnost oskrbe: ohranjanje kakovosti ponujenih storitev.
7. Okolje: značilnosti okolja, v katerem poteka zdravstvena oskrba (npr. čistoča, prijetnost okolja, možnost pogovora v zasebnosti ipd.).
8. Razpoložljivost: zadovoljiva količina razpoložljive zdravstvene strukture in ponudnikov zdravstvenih storitev.

Warejeva klasifikacija je bila temelj za številne kasnejše razvrstitve. Pascoe in Attkisson (1983) sta na podlagi študije kot najpomembnejši aspekt oskrbe izpostavila medosebni odnos (16). Wensing et al (1994) v kritiki teh klasifikacij trdijo, da se posamezne komponente pogosteje nanašajo na težave, ki skrbijo ponudnike in ne uporabnike zdravstvenih storitev (17). Vzrok za to je neupoštevanje mnenj uporabnikov zdravstvenih storitev pri izbiri vidikov, ki bodo vključeni. Zato je pri razvoju vprašalnika to potrebno upoštevati.

2 Bolnikovo zadovoljstvo z lekarniškimi storitvami v Sloveniji

Področje raziskovanja bolnikovega zadovoljstva je v Sloveniji relativno slabo razvito, pri čemer je bilo še največ aktivnosti na področju medicine. Raziskovalci s tega področja so merili bolnikovo zadovoljstvo z zdravnikom družinske medicine, primerjali zadovoljstvo z zdravnikom med različnimi etničnimi skupinami, identificirali izkušnje pacientov v bolnišnicah ipd (18, 19, 20). Glede na to, da je raziskav na tem področju razmeroma malo, za naše okolje pa ne obstajajo ustrezni in standardizirani instrumenti, smo na Fakulteti za farmacijo razvili vprašalnik za vrednotenje bolnikovega zadovoljstva z lekarniškimi storitvami (21). V nadaljevanju podajamo nekatere rezultate, ki izvirajo iz procesa razvoja vprašalnika ter agregirane rezultate vrednotenja zadovoljstva vzorca slovenskih lekarn.

2.1 Kvalitativna raziskava mnenj uporabnikov lekarniških storitev

Kot del razvoja novega instrumenta za merjenje bolnikovega zadovoljstva smo izvedli kvalitativno raziskavo pričakovanj, izkušenj in želja uporabnikov lekarniških storitev ob obisku lekarne. Raziskava je potekala v obliki intervjujev, v katerih smo jih spraševali po pozitivnih in negativnih vidikih lekarniškega obiska, kot ga vidijo sami. Iz njihovih odgovorov smo oblikovali seznam omenjenih tem, ki so pomembne uporabnikom lekarniških storitev. Najpogosteje omenjene teme so bile:

- zasebnost v lekarni,
- čakalna doba za posvet s farmacevtom,
- založenost z zdravili,
- parkirišče,
- odpiralni čas lekarne,
- lokacija lekarne,
- prijaznost farmacevta,
- strokovna kompetenca farmacevta,
- velikost prostora lekarne,
- visoka cena zdravil brez recepta,
- svetovanje farmacevta o jemanju zdravila.

Največkrat so uporabniki omenjali zasebnost v lekarni, oziroma, v večini primerov, pomanjkanje le-te. Brez zagotavljanja zasebnosti učinkovita komunikacija med farmacevtom in bolnikom ni možna, kar v veliki meri zmanjša kakovost svetovanja (22). Tudi teme, ki so po pogostosti sledile, so se bolj dotikale strukture lekarne kot pa dela farmacevta (čakalna doba, založenost z zdravili, parkirišče, odpiralni čas, lokacija lekarne). Tudi te so bile običajno omenjene med negativnimi pripombami na lekarne. Preostale teme so bolj naravnane na odnos in svetovanje farmacevtov. Zanimivo je, da so bile te teme večkrat omenjene v pozitivni smeri. Že v tej fazi bi torej lahko sklepali, da so uporabniki lekarniških storitev bolj zadovoljni z delom farmacevta kot pa s samo strukturo lekarne.

2.2 Merjenje bolnikovega zadovoljstva z lekarniškimi storitvami

2.2.1 Izvedba študije

Uporabljen vprašalnik je sestavljen iz postavk v obliki trditev, ki vsaka zase naslavlja določen vidik lekarniških storitev. Postavke izražajo mnenja, s katerimi se anketiranci lahko v določeni meri strinjajo oziroma ne strinjajo. To jim omogoča uporabljen format ponujenih odgovorov v obliki Likertove 5-stopenjske lestvice. Ta ocenjuje stopnjo strinjanja s postavko in obsega stopnje »Sploh se ne strinjam«, »Bolj se ne strinjam, kot se strinjam«, »Niti se strinjam niti se ne strinjam«, »Bolj se strinjam, kot se ne strinjam« in »Popolnoma se strinjam«. Poleg teh je anketirancem pri vsaki postavki ponujena tudi možnost »Brez odgovora« v primeru, da ne vedo, kako bi ovrednotili postavko oziroma z njo nimajo izkušenj ali ne morejo odgovoriti. Večina postavk izraža osebno stališče, torej iz anketirančevega zornega kota, npr. »Farmacevt si je vzel dovolj časa zame.« Vsebina vprašalnika je

vezana na zdravilo na recept. Postavke se torej nanašajo na relevantne vidike lekarniških storitev, ki jih zazna bolnik, ko pride v lekarno po zdravilo na recept. Vprašalnik je specifičen na obisk, kar pomeni, da anketiranci ocenjujejo zgolj zadnji obisk lekarne.

V študijo je bilo vključenih 27 aktivnih lekarn iz cele Slovenije. Najeti študentje (v nadaljevanju: anketarji) so razdeljevali vprašalnike obiskovalcem vključenih lekarn. Anketarji so bili v večini študenti farmacije, ki smo jih predhodno seznanili z namenom in potekom študije ter jim podali natančna navodila za delo. Anketarji so morali študijo in vprašalnik razložiti obiskovalcem lekarn ter jih motivirati za izpolnjevanje. Ti so jih nato doma izpolnili ter po pošti poslali nazaj na Fakulteto za farmacijo. Razdeljevanje vprašalnikov je potekalo v decembru 2008, odzive pa smo zbirali še v januarju 2009.

Pred vsako izmed 27 lekarn so anketarji razdelili 200 vprašalnikov, kar skupaj pomeni 5400 razdeljenih vprašalnikov. Velikost vzorca smo določili ob 5% stopnji tveganja glede na predvideno minimalno pomembno razliko 0,25 ter standardno deviacijo 1. Ob predvidevanju teh parametrov je zahtevano število izpolnjenih anket na lekarno 61. Število potrebnih razdeljenih anket smo določili z upoštevanjem pričakovane 30% odgovora.

K sodelovanju so bili povabljeni vsi obiskovalci lekarn ne glede sociodemografske razlike. Anketarji so jih nato selekcionirali in vprašalnik izročili le tistim, ki so v lekarni dobili zdravilo na recept, namenjeno njim osebno.

Preglednica 1: Sociodemografski podatki anketirancev

Table 1: Respondents' sociodemographic data

	Frekvenca	Odstotek
SPOL		
Ženski	1713	63,6%
Moški	941	34,9%
Brez odgovora	23	0,9%
Manjkajoči podatki	17	0,7%
POVPREČNA STAROST		
	49,7	
Brez odgovora	51	1,9%
Manjkajoči podatki	44	1,6%
KONČANA IZOBRAZBA		
Nedokončana osnovna	29	1,1%
Osnovna	246	9,1%
Poklicna oz. srednja	1360	50,5%
Višja oz. visoka	582	21,6%
Univerzitetna ali višje	425	15,8%
Brez odgovora	22	0,8%
Manjkajoči podatki	30	1,1%
MESEČNI PRIHODEK (EUR)		
Brez oz. manj kot 500	566	21,0%
Med 500 in 750	657	24,4%
Med 750 in 1000	592	22,0%
Med 1000 in 1500	510	18,9%
Več kot 1500	188	7,0%
Brez odgovora	146	5,4%
Manjkajoči podatki	35	1,3%

2.2.2 Rezultati

Ob koncu zbiranja smo prejeli 2694 izpolnjenih vprašalnikov, kar predstavlja 49,9% odziv. Sociodemografski podatki anketirancev so prikazani v Preglednici 1.

Anketne odgovore smo analizirali po posameznih postavkah. Rezultate predstavljamo v Preglednici 2.

2.2.3 Komentar

Bolnikovo zadovoljstvo z lekarniškimi storitvami je bilo vrednoteno kot razporejeno dobro z razponom povprečij postavk od 3,79 do 4,67 in povprečno oceno 4,32. Omeniti je potrebno, da so tudi sorodne raziskave zadovoljstva bolnikov z zdravnikom družinske medicine in bolnišnicami pokazale primerljive in razmeroma visoke rezultate (18, 20).

Glede na precejšnja vlaganja v strukturno obnovo lekarn je presenetljivo, da so bile med postavkami, pri katerih je bilo izraženo zadovoljstvo najmanjše, tudi postavke o prostorih lekarne. Te so se nanašale na velikost prostorov, število mest za obravnavo bolnikov ter organiziranost prostorov v smislu zagotavljanja zasebnosti. Vendar lahko strukturne postavke najdemo tudi med postavkami z najbolj izraženim zadovoljstvom. Te naslavljajo ugodno lokacijo, ustrezno temperaturo, svetlost in opremljenost prostorov ter videz lekarne. Bolniki so torej zadovoljni z izgledom lekarn, slabše pa ocenjujejo njihovo funkcionalnost, predvsem pri zagotavljanju zasebnosti. Prav pri slednjem je bilo izraženo zadovoljstvo najmanjše, kar kaže na visoka bolnikova pričakovanja in zahteve pri tej temi. Tudi v kvalitativni raziskavi mnenj uporabnikov lekarniških storitev je bila zasebnost poudarjena kot najbolj pomembna vsebina, ki je bila tudi največkrat omenjena.

Med slabše ocenjenimi postavkami so tudi postavke, ki govorijo o svetovanju farmacevta. Izpostavljeno je bilo svetovanje o kontraindikacijah, interakcijah in neželenih učinkih. V raziskavi mnenj uporabnikov so bolniki pogosto omenjali odsotnost podajanja teh informacij v lekarni. Na drugi strani so bolniki bolj zadovoljni z informacijami, ki jih dobijo o delovanju in načinu jemanja zdravila. Trud farmacevta pri svetovanju je potemtakem usmerjen predvsem v osnovne informacije, ki jih potrebuje bolnik, ne pa tudi dodatne informacije, ki se v določenih primerih lahko izkažejo kot bistvene.

Bolniki so bili najbolj zadovoljni z izraženim odnosom farmacevta do bolnika. Najvišje ocenjene postavke naslavljajo farmacevtovo pozorno poslušanje, razumevanje ter odrejanje ustrezne količine časa za bolnika. V raziskavi mnenj uporabnikov so bile vse te teme združene pod pogosto omenjeno prijaznost farmacevta, pri čemer so ljudje razložili, kaj jim prijaznost sploh pomeni. Na tem področju farmacevti izpolnjujejo pričakovanja bolnikov.

3 Zaključek

Zaključimo lahko, da je bolnikom ob obisku lekarne pomembna tako struktura lekarne kot tudi procesi, ki se v njej odvijajo, pri čemer izpostavljajo odnos in svetovanje farmacevta. Rezultati merjenja bolnikovega zadovoljstva nakazujejo, da so bolniki z odnosom farmacevtov v lekarni v splošnem zadovoljni. Nekoliko slabše pa ocenjujejo funkcionalnost prostorov ter svetovanje farmacevtov.

Preglednica 2: Povprečja, standardne deviacije postavk ter število veljavnih odgovorov pri posamezni postavki. Postavke so razvrščene po povprečjih od najvišjega do najnižjega.

Table 2: Average, standard deviation and number of valid responses for each item. Items are ordered by the decreasing average.

Postavka	Povprečje	Standardna deviacija	N
Temperatura zraka v lekarni je bila primerna: glede na letni čas je bilo dovolj ogrevano oziroma hlajeno.	4,60	0,75	2659
Farmacevt me je pozorno poslušal.	4,55	0,76	2659
Farmacevt je bil razumevajoč.	4,54	0,78	2645
Farmacevt si je vzel dovolj časa zame.	4,52	0,81	2669
Farmacevt mi je znal razložiti stvari na razumljiv način.	4,52	0,81	2638
Lokacija lekarne je zame ugodna.	4,50	0,88	2662
Menim, da so prostori lekarne dovolj svetli.	4,49	0,85	2662
Navodila za uporabo zdravila, ki jih je farmacevt napisal na zdravilo, so bila čitljiva in razumljiva.	4,46	0,89	2628
Prostori lekarne se mi zdijo lepo opremljeni.	4,46	0,83	2660
Farmacevt mi je primerno razložil, kako naj uporabljam zdravilo oz. preveril, če to že vem.	4,46	0,91	2649
Videz lekarne mi ugaja.	4,41	0,86	2668
Farmacevt mi je znal pomagati s strokovnimi nasveti.	4,38	0,93	2583
Farmacevt mi je primerno razložil, kako mi bo zdravilo pomagalo oziroma preveril, če to že vem.	4,35	1,00	2630
Zdi se mi, da je v lekarni med zaposlenimi prevladovalo dobro vzdušje.	4,34	0,88	2470
Farmacevt je predvsem skrbel za moje zdravje in si ni prizadeval samo čim več zaslužiti na moj račun.	4,28	1,03	2570
Farmacevt mi je primerno svetoval o zdravilu, ne da bi ga moral/a za nasvet posebej vprašati.	4,24	1,03	2630
V lekarni nisem čakal/a dolgo, da sem prišel/prišla na vrsto.	4,13	1,07	2665
Farmacevt se je z menoj primerno pogovoril o morebitnih neželenih učinkih zdravil, ki so mi predpisana.	4,11	1,13	2535
Farmacevt se je z menoj primerno pogovoril o morebitnih težavah, ki se lahko pojavijo ob sočasni uporabi predpisanih zdravil z drugimi zdravilo oz. določeno hrano.	4,10	1,16	2586
Farmacevt mi je primerno razložil, v katerih primerih zdravila ne smem vzeti.	4,09	1,16	2539
Prostori lekarne, ki so namenjeni strankam, se mi zdijo dovolj veliki.	4,09	1,08	2665
Farmacevt je bil pripravljen vzpostaviti osebni odnos z menoj.	3,94	1,14	2514
Menim, da je v lekarni dovolj mest za obravnavo bolnikov.	3,91	1,11	2631
Prostori lekarne so organizirani tako, da je za mojo zasebnost zadovoljivo poskrbljeno.	3,79	1,22	2668

4 Literatura

- Ware JE Jr, Snyder MK, Wright WR, Davies AR: Defining and measuring patient satisfaction with medical care. Eval Program Plann 1983; 6(3-4):247-63.
- Traverso ML, MacKeigan DL: Instruments for measuring patient satisfaction with pharmacy services in the Spanish language. Pharm World Sci 2005; 27:281-284.
- Schommer, JC, Kucukarlsan SN: Measuring patient satisfaction with pharmaceutical services. Am J Health-syst Pharm 1997; 54(1):2721-32.
- Anderson EW, Fornell C, Lehmann DR: Customer Satisfaction, Market Share, and Profitability: Findings from Sweden. The Journal of Marketing 1994; 58(3):53-66.
- MacKinnon NJ: Striving beyond patient satisfaction: a roadmap for pharmacists. <http://www.inetce.com/archivedArticles.asp>, dostopano: 8.4.2009.
- Kavran T: Najdražje so nove stranke. ITEO relacije 1999. http://www.gfk.si/4_2_lclank.php?cid=091, dostopano: 8.4.2009.
- Labarere J, Francois P, Auquier P, Robert C, Fourny M: Development of a French inpatient satisfaction questionnaire. Int J Qual Health Care 2001; 13(2):99-108.
- Johnson JA, Coons SJ, Hays RD, Pickard AS: Health status and satisfaction with pharmacy services. American journal of managed care 1999; 5(2):163-70.
- Fitzpatrick R: Surveys of patients satisfaction: I. Important general considerations. BMJ 1991; 302(6781):887-9.
- Hall JA, Feldstein M, Fretwell MD, Rowe JW, Epstein AM: Older patients' health status and satisfaction with medical care in an HMO population. Med Care 1990; 28(3):261-70.
- Hall JA, Milburn MA, Epstein AM: A causal model of health status and satisfaction with medical care. Med Care 1993; 31(1):84-94.
- Marshall GN, Hays RD, Mazel R: Health status and satisfaction with health care: results from the medical outcomes study. J Consult Clin Psychol 1996; 64(2):380-90.
- Fox JG, Storms DM: A different approach to sociodemographic predictors of satisfaction with health care. Soc Sci Med 1981; 15(5):557-64.

14. Sitzia J, Wood N: Patient satisfaction: a review of issues and concepts. *Soc Sci Med* 1997; 45(12):1829-43.
15. Rubin HR: Can patients evaluate the quality of hospital care? *Med Care Rev* 1990; 47(3):267-326.
16. Pascoe GC, Attkisson CC: The evaluation ranking scale: a new methodology for assessing satisfaction. *Eval Program Plann* 1983; 6(3-4):335-47.
17. Wensing M, Grol R, Smits A: Quality judgements by patients on general practice care: a literature analysis. *Soc Sci Med* 1994; 38(1):45-53.
18. Kersnik J: An evaluation of patient satisfaction with family practice care in Slovenia. *Int J Qual Health Care* 2000; 12(2):143-7.
19. Kersnik J, Ropret T: An evaluation of patient satisfaction amongst family practice patients with diverse ethnic backgrounds. *Swiss Med Wkly* 2002; 132(9-10):121-4.
20. Robida A (urednik): Nacionalna anketa o izkušnjah pacientov v bolnišnici 2006. Ministrstvo za zdravje, Ljubljana, 2007.
21. Horvat N: Razvoj vprašalnika za vrednotenje bolnikovega zadovoljstva z lekarniškimi storitvami. Diplomsko delo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2007.
22. Beardsley RS, Kimberlin CL, Tindall WN: *Communication skills in pharmacy practice*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2007.



odzivno, kakovostno, učinkovito

oskrbujemo lekarne,
bolnišnice,
zdravstvene domove,
veledrogerije
ter druge, ki opravljajo
zdravstveno
in veterinarsko
dejavnost
široj Sloveniji



že 40 let

Salus, Ljubljana, d. d.
Mašera Spasičeva ulica 10
SI - 1000 Ljubljana

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

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



Hitro odpravi bolečino.

www.nalgesin.si



Hitra rešitev.

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

hitro odpravi bolečino
10 filmsko obloženih tablet

KRKA

www.krka.si

 KRKA

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

Nalgesin s vsebuje naproksen natrij.

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