



# farmaceutski vestnik 2



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

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 prihodnjem.

01 470 98 00 | [www.kemofarmacija.si](http://www.kemofarmacija.si)



# Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

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

## Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

## Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

## Glavna urednica

Petra Slanc Može

## Uredniški odbor

Janja Marc

Lucija Peterlin Mašič

Alenka Rutar Pariš

Andrijana Tivadar

Jurij Trontelj

Matjaž Tuš

## Izdajateljski svet

Mira Abazovič

Mirjana Gašperlin

Mojca Prah Klemenčič

Katja Razinger

Sonja Rupret

Tanja Šegula

Anamarija Zega

Naslov uredništva / Address of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

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

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.400 izvodov

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

Farmaceutski vestnik is regulary abstracted in:

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

Letnik 2011 sofinancira Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

## UVODNIK

Letošnji strokovni simpoziji ob 36. skupščini Slovenskega farmacevtskega društva, ki potekajo v čudovitem okolju Portoroža, ponujajo vsebinsko pester program. Tako se bomo seznanili z izjemno aktualnim področjem farmakogenetike, ki je v zadnjih nekaj letih prinesel popolnoma nov pogled na bolnika kot posameznika in pomeni vstop na področje personalizirane medicine in farmacije. Če je do sedaj veljalo, da pred določitvijo jakosti zdravilne učinkovine bolnika ločimo po spolu, starosti in njegovi masi, bomo v bodoče upoštevali tudi njegov genotip, kar bo brez dvoma pripomoglo k optimiziranju delovanja zdravil in zmanjševanju neželenih učinkov. Tako bo prof.dr. Janja Marc kot plenarna predavateljica predstavila širše področje farmakogenetike in farmakogenomike, seznanili se bomo s farmakogenetsko prakso v tujini, predstavljeno bo področje nutrigenetike, ki preučuje vpliv genov na presnovo hrane, dr. Marko Obradovič pa bo predstavil ekonomski vidik uvajanja farmakogenetike v evropski prostor.

Osrednji simpozij je tokrat namenjen boleznim in zdravilom pri urogenitalnih obolenjih. Tako se bomo seznanili s sodobnimi doktrinami zdravil in zdravljenja bakterijskih in glivičnih okužb, predstavljena bo patofiziologija benigne hiperplazije prostate, prof.dr. Samo Kreft bo predstavil rastlinske pripravke za lajšanje težav pri vnetjih urogenitalnih poti, doc.dr. Adolf Lukanovič pa bo spregovoril o sodobnih pristopih k zdravljenju stresne urinske inkontinence pri ženskah. Z vidika upoštevanja smernic pri zdravljenju urogenitalnih bolezni bo zanimiv prispevek Brigitte Mavsar –Najdenov, Katje Dežman in prof.dr. Aleša Mrharja o spremljanju skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil v splošni bolnišnici Jesenice.

V okviru tretjega simpozija, ki je namenjen samozdravljenju, pa bomo pričeli tudi izidu nove strokovne monografije, ki jo izdaja Slovensko farmacevtsko društvo. Tako sledimo strokovno izobraževalnemu toku, ki ga društvo ob povečanem naporu posameznikov konstantno vzdržuje, zato se avtorjem in urednikom monografije o samozdravljenju, Nini Pisk, Miji Tršinar in Alešu Mrharju v imenu izdajateljskega sveta Slovenskega farmacevtskega društva najiskrenejše zahvaljujem.

Prof. dr. Borut Štrukelj,  
Odgovorni urednik

## Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

<b>Janja Marc</b> Farmakogenomika – nova možnost za varnejše in učinkovitejše zdravljenje	<b>51</b>	<b>Adolf Lukanovič</b> Razvoj uroginekologije v Sloveniji in sodobni pristopi k zdravljenju stresne urinske inkontinence pri ženski <i>Development of urogynecology in Slovenia and modern approaches to the treatment stress urinary incontinence</i>	<b>96</b>
<b>Mario Plebani, Carlo Federico Zambon</b> <i>Pharmacogenetics: from bench to bedside</i>	<b>57</b>	<b>Brigita Mavsar – Najdenov, Katja Dežman, Aleš Mrhar</b> Spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil pri okužbah sečil s smernicami v Splošni bolnišnici Jesenice <i>Monitoring of compliance with guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in Jesenice general hospital</i>	<b>102</b>
<b>Miha Milek</b> Z nutrigenetiko do hrane po meri <i>With nutrigenetics towards personalized nutrition</i>	<b>58</b>	<b>Nina Pisk</b> Zgodovina samozdravljenja in zdravil brez recepta <i>The history of self-medication and non-prescription medicines</i>	<b>108</b>
<b>Marko Obradovič</b> Farmakoekonomika v povezavi s farmakogenomiko <i>Pharmacoeconomic aspects of pharmacogenomics</i>	<b>63</b>	<b>Zalika Klemenc-Ketiš</b> Kaj bolnike spodbuja k samozdravljenju in kje so meje? <i>What may stimulates patients to use self-medication and what are its limits?</i>	<b>110</b>
<b>Andrej Kmetec</b> Infekcije urogenitalnega trakta <i>Infections of the urogenital tract</i>	<b>72</b>	<b>Aleš Mlinarič</b> Perspektive samozdravljenja in preklon zdravil <i>Perspectives of self-care medication and RX-to-OTC switched medicines</i>	<b>112</b>
<b>Andrej Kmetec</b> Benigna hiperplazija prostate <i>Benign prostatic hyperplasia</i>	<b>77</b>	<b>Barbara Razinger</b> Zakonski okviri samozdravljenja	<b>114</b>
<b>Mojca Kerec Kos</b> Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb urogenitalnega trakta <i>Treatment of bacterial urogenital infections</i>	<b>81</b>		
<b>Samo Kreft, Mojca Lunder</b> Rastlinski pripravki pri infekcijah urogenitalnega trakta <i>Herbal medicinal products for the treatment of the urogenital infections</i>	<b>87</b>		

# Farmakogenomika – nova možnost za varnejše in učinkovitejše zdravljenje

Janja Marc

## 1 Farmakogenomika in personalizirana farmacija in medicina

Klinični farmacevti in zdravniki že dolgo vedo, da teorija »One fits all« ne vzdrži več. Po aplikaciji enakega odmerka iste učinkovine različnim posameznikom je odziv (reakcija) na zdravilo lahko zelo različen. Odziv je lahko pretiran in povezan tudi s hujšimi neželenimi učinki (NŽU) ali pa je odziv premajhen in so farmakološki učinki zdravila prešibki. Oboje se lahko konča z dodatnimi kliničnimi zapleti, kar slabša stanje bolnika in dviguje stroške zdravljenja. Obstajajo podatki, da v ZDA vsako leto umre okoli 106.000 bolnikov zaradi NŽU, pri dodatnih 2,2 milijona bolnikov pa se pojavljajo resni NŽU (1). Različen odziv na zdravilno učinkovino (ZU) je posledica številnih dejavnikov, pri čemer eni izhajajo iz lastnosti organizma, drugi pa iz lastnosti zdravila (slika 1). Številne od teh že dolgo poznamo in dobro vemo, da npr. telesna teža, kajenje, jetrna funkcija, delovanje ledvic, fizična aktivnost ali prehrana, po drugi strani pa npr. fizikalno-kemične lastnosti učinkovine in interakcije z drugimi učinkovinami določajo učinke apliciranega zdravila.



Slika 1: Vplivi, ki določajo odziv posameznika na terapijo

Genetske dejavnike, ki spreminjajo odziv posameznika na ZU bi lahko uvrstili v prvo skupino. Definicija farmakogenomiko opredeli kot področje medicinske genetike, ki išče in proučuje tiste genetske spremembe na DNA in RNA nivoju, ki oblikujejo odziv posameznika

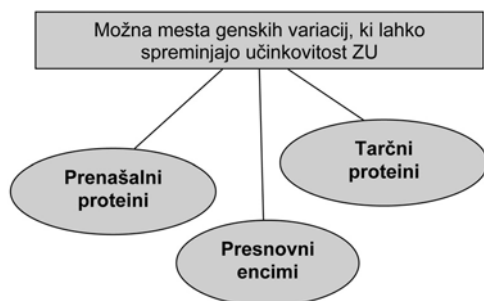
na zdravilno učinkovino. Farmakogenetika je podpodročje farmakogenomike, ki se ukvarja s spremembami DNA in njihovim vplivom na odziv organizma na ZU. V nasprotju z drugimi dejavniki se spremembe DNA tokom življenja ne spreminjajo in jih tako lahko odkrijemo že v mladosti. S pomočjo farmakogenetskega testiranja, pri katerem dokazujemo prisotnost/odsotnost rizičnih mutacij DNA pred uvedbo nove terapije lahko torej zelo dobro napovemo odziv posameznika (in NŽU) na aplicirano ZU. Z dodatnim korakom, ko to genetsko informacijo vključimo v nadaljnje ukrepanje in prilagodimo odmerek posamezniku, pa že vstopimo v »posamezniku prilagojeno zdravljenje« oz. individualizirano terapijo, ki je že del personalizirane farmacije in širše medicine.

## 2 Katere genetske spremembe bi lahko oblikovale odgovor na ZU?

Začetki farmakogenomike segajo v petdeseta leta 20.st., ko so prvič povezali (ne)specifični odziv bolnika na zdravilo s spremenjeno aktivnostjo encimov npr. pojav hemolize po aplikaciji primakina, kar je bilo povezano z nižjimi aktivnostmi glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in podaljšano delovanje sukcinilholina ob zmanjšani aktivnosti plazemske pseudoholinesteraze, kar je vodilo v daljšo paralizo mišic in apnejo (2). Nemški zdravnik F. Vogel je kot prvi leta 1959 e opredelil pojem farmakogenetike kot dedno pogojene razlike v delovanju zdravil in kot vzrok opredelil genski polimorfizem. V 60-ih letih je Elliot Vesell s študijo na dvojčkih dokazal da je genetski vpliv na delovanje zdravil precejšnji(1). Šele leta 1977 je bil objavljen članek, katerem so dokazali dokazanim vpliv genetskega polimorfizma v genu za citokrom-oksidozo 2D6 (Cyp2D6) in oksidacijo sparteina in njegovo učinkovitostjo. Kasneje je bilo opisanih še precej primerov genetskega vpliva na delovanje zdravil, popolnoma nove možnosti pa so se na področju farmakogenetike odprle z odkritjem človeškega genoma v letu 2000.

Najboljši dokaz, da obstaja genetski vpliv, ki oblikuje odziv na ZU, je velika variabilnost v odzivih med posamezniki v izbrani populaciji v primerjavi z relativno majhno variabilnostjo v odzivih na isto ZU pri enem posamezniku. Na ta način so ocenili, da genetika pri odzivu na

ZU dosega 30-95% vpliv (3). Odgovornost za genetske vplive večinoma nosijo enonukleotidni polimorfizmi (angl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) in mutacije. Natančnejši pogled v genske spremembe pokaže, da gre večinoma genetske spremembe proteinov vključenih v sistem ADME. To so lahko torej mutacije v genih, ki kodirajo transportne proteine ali receptorje na tarčnih celicah, največkrat pa so to mutacije v genih za presnovne encime (Slika 2). Genske spremembe, ki oblikujejo odziv posameznika na zdravilo so lahko prisotne na nivoju DNA ali RNA ali na proteinskem nivoju. Posebno močan vpliv imajo genetske spremembe pri zdravljenju z novjšimi tarčnimi zdravilnimi učinkovinami. Pri teh moramo izmeriti izražanje genov, ki kodirajo antigene (npr. HER2) - vezavna mesta za monoklonska protitelesa. Na ta način z genetskim ali proteinskim testom ugotovimo ali je biološko zdravilo (v gornjem primeru trastuzumab) sploh smiselno aplicirati.



Slika 2: Možna mesta farmakogenetskih sprememb.

## 2.1 Genetske spremembe v prenašalnih proteinih

Mutacije v prenašalnih proteinih lahko motijo absorpcijo, porazdeljevanje in dostavo ZU do tarčnih celic oziroma organov, pa tudi eliminacijo ZU iz telesa. Od teh proteinov so največ proučevali P-glikoprotein oz. gen ki ga kodira t.j. gen ABCB1 (angl. Multi Drug Resistant Gene). Glavna naloga P-glikoproteina je prenos snovi iz celic npr. protitumorih uč. imunosupresivov, kardioprotektivnih glikozidov, glukokortikoidov tudi BLR, in številnih drugih ZU. Odgovoren je za izločanje metabolitov ZU iz jeter v žolč, črevo, urin (4). Nahaja se tudi v hematoencefalni barieri in preprečuje kopičenje zdravil v CŽS. Ugotovili so, da se pri zdravljenju s kemoterapevtiki poveča izražanje P-glikoproteina v tumorskih celicah, kar vodi do povečanega prenosa citostatika iz celice in zmanjšanja koncentracije na mestu delovanja. V končni fazi se to kaže kot odpornost tumorja na večje število citostatikov (multidrug - resistant tumor). (5) Zanimiv primer iz te skupine je tudi organski anionski transporter OATP1B1 oz njegov gen SLCO1B1. Genetske spremembe v tem genu npr. vplivajo na zniževanje LDL holesterola pri zdravljenju s simvastatinom.

## 2.2 Genetske spremembe v tarčnih proteinih

Tarčni proteini so največkrat receptorji na celičnih membranah, v novejšem času pa tudi signalne molekule znotraj celice. Spremembe v nukleotidnem zaporedju genov, ki kodirajo te proteine, lahko vodijo do sprememb v strukturi in funkciji receptorskih in signalnih proteinov

ter zmotijo prenos signalov v celici. Posledica tega je indukcija ali inhibicija izražanja genov za efektorske proteine, ki so povezani z kliničnimi učinki ZU. Najbolj poznani primeri receptorjev so:

- Serotoninski 5-HT<sub>2A</sub> receptorji, kjer so poročali o povezavi med polimorfizmom His524Tyr in kliničnim odzivom bolnikov s shizofrenijo na klopazipin. Med bolniki, ki ne odgovarjajo na zdravljenje s klopazipinom, se je na mestu 524 pogosteje izražal Tyr. (6)
- Opioidni  $\mu$ -receptorji, preko katerih se izražajo učinki opiatov, kot so evforija, toleranca in odvisnost. Opazili so funkcionalni polimorfizem Ser268Pro, ki močno ovira prenos signalov in predstavlja novo možnost povezave z zasvojenostjo. (6)
- $\beta_2$  - adrenergični receptorji, pri katerih zaradi spremembe receptorja pri do slabše vezave  $\beta_2$ -agonistov in do motenj v prenosu signalov, kar vodi do manjše venodilatacije; (6)
- arahidonat 5-lipoksigenaza (ALOX5), kjer se zaradi spremembe vezavnega mesta za transkripcijski faktor SP-1 zmanjša izražanje gena ALOX5 in posledično odzivnost bolnikov na delovanje levkotrienskih antagonistov (montelukast); (6)
- angiotenzinska konvertaza, kjer pride do spremenjenega odziva bolnikov na zdravljenje z ACE inhibitorji. (6)
- receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), kjer zaradi mutacij pride do povečanega izražanja tega receptorja na malignih celicah različnih tumorjev. Aplikacija Cetuximaba, monoklonskega protitelesa, ki se kompetitivno veže na EGFR, je torej smiselna le pri EGFR+ vrstah tumorjev, (7)
- Bcr-Abl tirozinska kinaza, ki nastane potem ko se del kromosoma 9 zamenja z delčkom kromosoma 22 (nastane Ph-kromosom) in se pri tem združita dva gena, BCR in ABL. Novo nastali fuzijski gen Bcr-Abl kodira protein, ki ima tirozinkinazno aktivnost in je vzrok za nekontrolirano in invazivno rast mieloidnih celic pri levkemiji. Pri bolnikih s kronično mieloidno levkemijo je zato zdravljenje z inhibitorji TK (npr. imatinib) smiselno le, če je predhodno dokazana prisotnost Ph kromosoma (Ph+ KML) (8)

## 2.3 Genetske spremembe v presnovnih encimih

Pravi geni za presnovne encime, ki sodelujejo v presnovi oziroma biotransformaciji ZU so na področju farmakogenetike najbolj raziskani. Podatki kažejo, da naj bi pri biotransformaciji ZU v telesu sodelovalo preko 30 družin encimov in v raziskavi ko so preučevali presnovo 315 ZU dokazali, da se jih 56% presnavlja z encimi iz družine citokrom P450 (9).

Med presnovnimi encimi (Tabela 1) so trenutno najbolj raziskani encimi iz superdružine citokromov P-450. Po svojem delovanju so to monooksidaze, in sodelujejo pri presnovi ZU, sintezi holesterola, steroidov itd. Družina šteje 57 encimov in kot farmakogenetsko najpomembnejše encime bi lahko izpostavili:

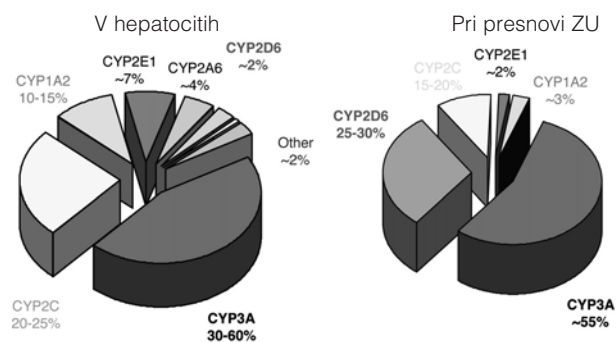
- podružino encimov CYP3A, ki je odgovorna za presnovo skoraj 50% vseh ZU, npr.: eritromicin (antibiotik), ciklosporin (imunosupresiv),

lidokain (lokalni anestetik), nifedipin (Ca-antagonist), tamoksifen (citostatik), itd.;

- CYP2D6, ki sodeluje v presnovi 20-25% ZU in presnavlja nekatere antiaritmike (amiodaron, spartein, enkainid,...), antidepressive (imipramin, desipramin, amitriptilin, klomipramin), zaviralce  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev (propranolol, timolol, metoprolol), nevroleptike (perfenazin, tiordazin) ter kodeina (antitusik);
- CYP2C19, ki je vpleten v presnovo amitriptilina, nekaterih barbituratov, citaloprama, klomipramina, diazepama, imipramina, zaviralcev protonske črpalke (omeprazol) in  $\beta$ -blokatorjev (propranolola); (10)
- CYP2C9, ki presnavlja nekatere antiepileptike (fenitoin), peroralne antidiaetike (tolbutamid), antagonist angiotenzina II (losartan) in S-varfarin. (11, 12)

**Preglednica 1:** Presnovne reakcije I in II faze.

Reakcije I faze	
Oksidacije	Oksidaze, monooksigenaze (citokrom P-450), dioksigenaze
Redukcije	Aldo-keto reduktaze, NADPH-citokrom-450 reduktaze
Hidrolize	Pseudoholinesteraza, karboksilesteraza
Reakcije II faze (konjugacije)	
- glukuronidacije	UDP-glukuroniltransferaze
- acetilacije	N-acetiltransferaze
- konjugacije s sulfatom	Sulfotransferaze
- konjugacije z glicinom	Transacilaze
- tvorba konjugatov merkapturne ksl.	Glutation-S-transferaza
- metilacije	TPMT (tiopurin- metiltransferaza), MTHFR



**Slika 3:** Vključenost encimov iz skupine CYP v presnovne poti v hepatocitih (levo) in v presnovo ZU (desno)

Genske spremembe so pravzaprav dokaj enostavne kemijske spremembe molekule DNA dovolj je že zamenjava enega nukleotida v verigi z več kot tremi milijardami nukleotidov (točkovne mutacije, SNP). S sodobnimi molekularno biološkimi metodami tudi te najmanjše genske spremembe dokaj enostavno. natančno in točno detektiramo. Problem je, ker iz genetskih sprememb ne moremo napovedovati spremembe v delovanju genskega produkta, t.j. delovanje mutiranega proteina. Če so genske spremembe večje (npr

delecija večjih regij ali celotnega gena) je to nekoliko lažje. Vsekakor je potrebno in vitro in na koncu tudi in vivo potrditi vpliv mutacij na proteinskem nivoju s čimer se ukvarja funkcionalna genomika. Na področju farmakogenetike se spremenjena funkcija mutiranih presnovnih encimov odraža s pospešeno ali upočasnjeno presnovo ZU. Bolnike glede na to lahko razvrstimo v štiri skupine:

### 1. skupina: hitri presnovniki (RM-rapid metabolizers)

### 2. skupina: zelo hitri presnovniki (URM – ultra-rapid metabolizers)

Hitro oz. izjemno hitro presnavljanje ZU se pojavlja pri ljudeh, pri katerih mutacije ali SNP v genih za presnovne encime povečajo aktivnost in/ali količino encima v celicah. ZU se presnavljajo hitreje kot je običajno, zato terapevtske plazemske koncentracije pri običajnih odmerkih niso dosežene. Fenomen URM so prvič opazili pri bolnikih, pri katerih so bili potrebni trikrat večji odmerki nortriptilina za doseganje ustreznih plazemskih koncentracij zdravila. Hitrost presnavljanja nortriptilina je odvisna od števila kopij CYP2D6 gena na alelu. Zelo hitri presnovniki, ki so prejeli visoke odmerke kodeina, so, zaradi izjemno hitre pretvorbe le-tega v morfin, doživeli hude abdominalne bolečine, kar je tipičen neželeni učinek morfina. (11)

### 3. skupina: normalni presnovniki

Posamezniki iz te skupine presnavljajo zdravilo v običajnem obsegu in z običajno hitrostjo in jih včasih imenujejo »EM-extended metabolizers«.

### 4. skupina: počasni presnovniki (PM – poor metabolizers)

Večina genskih sprememb v presnovnih encimih vodi v zmanjšane encimske aktivnosti in upočasnjeno presnovo ZU. To rezultira v zvišanih plazemskih koncentracijah in podaljšanemu delovanju ZU ter seveda v povečani nevarnosti pojava NŽU, posebno pri zdravilih z majhno terapevtsko širino. Pri tricikličnih antidepressivih se pri počasnih presnovnikih lahko pojavijo neželeni učinki, kot so suha usta, hipotenzija, sedacija, tremor ter v nekaterih primerih tudi življenje ogrožujoča kardiotoksičnost. (10). Poleg večje možnosti za pojav neželenih učinkov pa obstaja tudi možnost za zmanjšano učinkovitost zdravil, ki jih jemljemo obliki predzdravil in ki za svojo aktivacijo potrebujejo presnovni encim. Primer je zaradi mutacije zmanjšana aktivnost CYP2D6, ki zmanjša analgetičen učinek tramadola (11).

## 2.3.1 Genetske spremembe v presnovnih encimih in njihov klinični pomen

V nadaljevanju sledijo opisi genetskih sprememb v omenjenih ključnih presnovnih encimih, ki so vključeni v ADME pogosto predpisovanih zdravil.

### A. Presnovni encimi podružine CYP3A

Encimi te podružine so najštevilnejši encimi v hepatocitih in presnavljajo približno 50% vseh ZU. Najbolj polimorfen med njimi je CYP3A4 za katerega so dokazali preko 20 genskih sprememb, vendar se jih večina pojavlja s pogostostjo <1% in zato ni verjetno da bi bile pomembne s farmakogenetskega stališča. Polimorfizem v promotorju gena -392A>G (alel CYP3A4\*1B tudi CYP3A4-V) se pri belcih pojavlja s pogostostjo 2-9%, pri Afričanin pa 35-67%. Ta polimorfizem rahlo (1,2-1,9) poveča transkripcijo in seveda tudi

encimsko aktivnost. Zmanjšano aktivnost encima zasledimo pri alelih CYP3A4\*2 (Ser222Pro), CYP3A4\*17 (Phe 189Ser), CYP3A4\*4 (Ile118Val) (1461-1462insA) in CYP3A4\*5 (Pro281Arg). Mutacije, ki encim inaktivirajo so hude. Obakrat gre za mutacije s premikom bralnega okvirja (»frameshift mutations«) zaradi insercije enega nukleotida, in sicer 1461-1462insA (alel CYP3A4\*20) in 830-831insA (alel CYP3A4\*6). Kot zanimivost: sok grenivke inhibira encim CYP3A4 in na ta način zvišuje koncentracije številnih ZU v plazmi.

Manj polimorfen a klinično pomembnejši je encim CYP3A5. Mutacija, ki poveča aktivnost encima vzrokuje, da so potrebne 1,5-2 krat večji odmerki takrolimusa (imunosupresiv pri presaditvah ledvic).

### B. Presnovni encim CYP2D6

Ta encim je najbolj proučen encim iz skupine citokromov P450, čeprav le 2% vseh encimov te skupine. Presnavlja 20-25% najpogosteje predpisovanih ZU. Preglednica 2 prikazuje mutacije (alele) v genu za Cyp2D6 in njihove posledice pri 6 najpogostejših (od 63 znanih) oblikah okvarjenih alelov katerimi lahko predvidimo približno 95-99% CYP2D6 fenotipov (11)

**Preglednica 2:** Najpogostejši aleli gena za CYP2D6 ter z njimi povezane aktivnosti encima

Alelska varianta	Mutacija	Posledice
CYP2D6*2xN	Podvojitev gena	Povečana aktivnost
CYP2D6*4	Motnja na nivoju izrezovanja intronov	Neaktiven encim
CYP2D6*5	Delecija gena	Ni encima
CYP2D6*6	Delecija T na mestu 1707	Ni encima
CYP2D6*10	P34S, S486T	Nestabilen encim
CYP2D6*17	T107I, R296C, S486T	Zmanjšana afiniteta do substrata

Genetski polimorfizmi ki zmanjšujejo aktivnost CYP2D6 so pomembni pri zdravljenju z antidepresivi. Zaradi tega se namreč poveča nivo ZU v plazmi, ki lahko hitro preide v toksično območje, saj imajo te ZU relativno ozko terapevtsko širino. Primer ZU, ki se bioaktivira z CYP2D6 je tudi tamoksifen, ki se uporablja pri farmakoterapiji raka dojke. Počasni presnovniki ne dosegajo želenega terapevtskega učinka zato EMA zahteva genetsko testiranje ter ustrezno prilagoditev odmerka ali izbor druge alternativne oblike zdravljenja.

### C. Presnovni encim CYP2C9

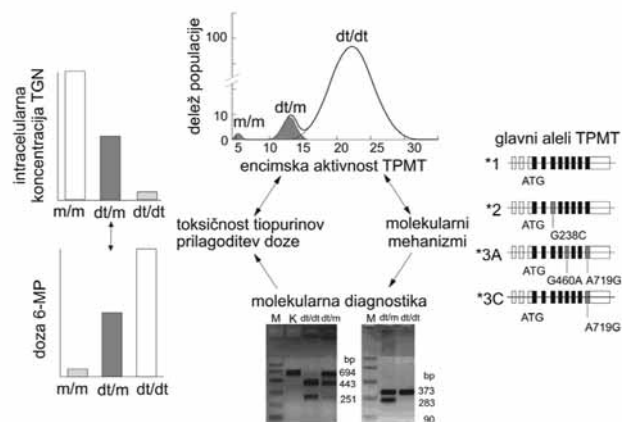
Opisan je primer vpliva polimorfizma CYP2C9 na prenovo S-varfarina. Poleg nespremenjenega CYP2C9 alela (CYP2C9\*1) obstajata še dve alelski varianti, ki sta posledici točkastih mutacij na CYP2C9 alelu: CYP2C9\*2 (Cys144Arg) in CYP2C9\*3 (Lev359Ile). Obe alelski varianti sta *in vitro* izkazovali znižano encimsko aktivnost (CYP2C9\*2 približno 12% normalne in CYP2C9\*3 le 5% normalne aktivnosti). Za pravilno odmerjanje pa je potreben še podatek o spremembah v genu za vitamin K epoksid reduktazo 1 (VKOR1). Šele na ta način lahko s pomočjo algoritmov, ki so dosegljivi tudi na spletu ([www.warfarindosing.com](http://www.warfarindosing.com)) izračunamo optimalen odmerek za doseganje željenega INR. Na ta način se čas iskanja optimalnega odmerka lahko močno skrajša (iz 7-14 dni na 4-5dni).

### D. Presnovni encim CYP2C19

S farmakogenetskega vidika je encim CYP2C19 drugi najpomembnejši encim in prvi odkriti iz družine CYP. Obstaja 21 različnih alelov, mutaciji, ki inaktivirata encim sta 681G>A (alel CYP2C19\*2) in 636G>A, W212X (alel CYP2C19\*3). Zanimiv je alel CYP2C19\*17 (991A>G. Ile331Val), ki poveča aktivnost inhibitorja protonskih črpalk. Pri različnih genotipih je pri odmerku 20 mg po 8 dneh zdravljenja dosežen različen pH v želodcu. Normalni presnovniki dosežejo dvig pH do 3, medtem ko heterozigoti za spremenjeni CYP2C19 alel dosežejo pH 5,5, homozigoti pa celo 6,2. Zaradi tako močno zvišanega pH pride do povečanega izločanja gastrina in plazemskega kromogranina A ter do znižanja nivoja pepsinogena I. (6) Bolniki, ki so heterozigoti za spremenjeni CYP2C19 alel imajo tudi nižje serumske koncentracije vitamina B12, kombinirano zdravljenje z omeprazolom in amoksicilinom pri okužbi s *Helicobacter pylori* pa je pri njih uspešnejše. (11)

### E. Presnovni encim tiopurin S-metiltransferaza (TPMT)

Pri zdravljenju akutnih limfatičnih levkemij pri otrocih se kot zdravila uporabljajo tiopurini (merkaptopurin in azatiopurin). Aplicirajo se visoki odmerki, da bi se uničile vse maligne celice in da bi se preprečila remisija bolezni. ZU se presnavlja z encimom TPMT, ki je presnovni encim reakcij II faze. Večina ljudi (86-97%) ima osnovno obliko TPMT z normalno (visoko) aktivnostjo. 3-14 % belcev ima oblike TPMT z nizko aktivnostjo encima, kar je posledica mutacij Ala80Pro, Ala154Thr in Tyr240Cys. Pri bolnikih z aleloma TPMT\*2 (zelo redek) in TPMT\*3B (oba z močno znižano aktivnostjo TPMT) ki so jih zdravili s standardnimi odmerki tiopurinov so se pojavili toksični učinki ZU v obliki mielosupresije, pri otrocih z alelom 3C zdravljenje ni zelo nevarno, saj je aktivnost encima blago znižana. (13).



**Slika 4:** Farmakogenomika TPMT (13).

### F. Presnovni encim UDP-glukuronosilna transferaza (UGT)

Konjugacija ZU oziroma presnovkov ZU z glukuronsko kislino je ena glavnih reakcij II. faze biotransformacije ZU. V tem procesu se veže glukuronska kislina na majhne, a dokaj lipofilne snovi npr. zdravilne učinkovine, BLR, ali sestavine hrane in s tem močno poveča njihovo vodotopnost, kar olajša izločanje iz telesa. V izjemnih primerih glukuronidi še vedno posedujejo učinek npr. morfin-6-glukuronid, raloksifen mono- in diglukuronid. Proces poteka v ER hepatocitov in



nekaterih celicah GIT in ga katalizirajo encimi UDP-glukuronilne transferaze (UGT). Pri človeku so dokazali potrdili prisotnost 15 različnih UGT, ki jih kodira UGT1A družina genov. Nekateri izoencimi se nahajajo v enterocitih (UGT1A6, UGT1A8, UGT1A10) in po drugih celicah, največ pa je UGT v hepatocitu, kjer prevladuje izoencim UGT1A1. Polimorfizem v promotorju gena UGT1A1, ki poveča ali zmanjša število dinukleotidnih ponovitev (TA) na več kot 6 ali na manj kot 6, vpliva na aktivnost encima glukuronilne transferaze. Pri zdravljenju z irinotekanom je potrebno pri osebah z mutacijo UGT1A1(TA)7/7 odmerke zmanjšati, saj je zaradi mutirane transferaze zmanjšana konjugacija ZU. Posledično se ZU kopiči v serumu in pojavijo se lahko NŽU.

## 3 Zaključek: Zakaj farmakogenomika?

Odkritje genoma je močno pripomoglo k odkrivanju genetskih sprememb (mutacij in polimorfizmov), ki bi lahko vplivale na to, kako se bo nek posameznik »reagirjal na zdravlilo«. Genetske spremembe, ki upočasnijo presnovo ZU pri počasnih presnovnikih (poor metabolisers) vodijo v kopičenje ZU in v doseganje toksičnih koncentracij ZU ob normalnih odmerkih zdravila. Neželene učinki ZU, ki se ob tem pojavijo po prepogosti in njihove posledice ogrožajo zdravje in celo življenje bolnika. Po drugi strani pa epidemiološki podatki kažejo, da je povprečna učinkovitost zdravil kvečjemu 30-50% in vsaj deloma je to posledica tudi genetskih sprememb, ki pospešujejo presnovo ZU (hitri in ultrahitri presnovniki) in se

terapevtske koncentracije ne morejo doseči. Takšnih primerov iz farmakogenetike poznamo danes kar nekaj in del teh smo v članku opisali. Sreča v nesreči je, da te genetske spremembe lahko prepoznamo z relativno dostopnimi analiznimi metodami molekularne biologije. Poleg tega so te genetske spremembe neodvisne od starosti, prehrane, teže, stadija ali oblike bolezni itd. in jih lahko analiziramo kadarkoli, tudi v mladosti. Tako so prav genetske spremembe dobri prognostični markerji, ki bi lahko dobro napovedovale način presnove neke ZU pred njeno aplikacijo. Pri tem strokovnjaki opozarjajo, da je pred farmakogenetskim testiranjem potrebno preveriti

- kakšna je sploh variabilnost v kliničnih učinkih ZU,
- kakšna nevarnost NŽU sploh obstaja,
- ali je smiselno genotipsko specifično odmerjanje,
- kakšen je mehanizem delovanja ZU,
- v kakšni meri lahko mutirani alel pojasni pojav NŽU ali odstotnost učinka in
- kakšna je pogostost mutiranega alela v populaciji.

Danes obstaja nekaj zdravilnih učinkovin za katere je EMA že izdala navodilo za obvezno vključitev farmakogenomskih testiranj pred uvedbo terapije. Žal za številne ZU ti podatki še ne obstajajo zato sta se EMA in FDA odločili, da podpreta klinične raziskave za vrednotenje prognostične in diagnostične vrednosti farmakogenetskih markerjev.

**Tabela 3:** Učinkovine in encimi, ki pomembno spreminjajo odziv posameznika

Učinkovina	Neželene učinek	Encim
Takrolimus	Nezadosten terapevtskega učinka	CYP3A5
Varfarin	Krvavitve	CYP2C9
Tolbutamid	Hipoglikemija	
Fenitoin	Znaki toksičnosti	
Glipizid	Hipoglikemija	
Losartan	Zmanjšan antihipertenzivni učinek	
Tamoxifen	Nezadosten terapevtski učinek	
Antiaritmiki	Proaritmični učinek	CYP2D6
Antidepresivi	Toksičnost pri PM, neučinkovitost pri URM	
Antipsihotiki	Tardivna diskinezija	
Opioidi	Neučinkovitost kodeina kot analgetika, narkotični neželeni učinki, odvisnost	
β2-adrenergični antagonisti	Povečana zavora beta-receptorjev	
Omeprazol	Večja ozdravljivost ulkusa v kombinaciji z klaritromicinom	CYP2C19
Diazepam	Podaljšana sedacija	
Fluorouracil	Nefrotoksičnost, mielotoksičnost	Dihidropirimidin dehidrogenaza
Sukcinnilholin	Podaljšana apneja	Plazemska psevdoholinesteraza
Sulfonamidi	Preobčutljivost	N-acetiltransferaza
Amonafid	Mielotoksičnost	
Prokainamid, hidralazin	Z zdravili povzročen lupus eritematozus	
Merkaptopurin, Tiogvanin, Azotioprin	Mielotoksičnost	Tiopurin metiltransferaza (TPMT)
Irinotekan	Diareja, mielosupresija	UDP-glukuronil-transferaza

Zavedati se namreč moramo, da bi ahko nepravilna (ali napačno interpretirana) (farmako)genetična informacija pomenila nepotrebno psihično obremenitev za bolnika in njegovih sorodnikov.

Kljub vsemu je končni cilj farmakogenomskih raziskav pripraviti ustrežni, individualni režim odmerjanja zdravil, zato da bo zdravljenje čimbolj učinkovito in hkrati varno. Strokovnjaki menijo, da bo ravno zmanjševanje NŽU prvo področje farmakogenetike, od katere lahko pričakujemo velike koristi.

Na svetovnem spletu lahko najdemo številne podatke in informacije, povezane s farmakogenetiko:

- <http://www.bioinformatics.ucla.edu/snp/> \*baza podatkov o SNP\*
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> \*baza podatkov o SNP\*
- <http://pharmgkb.org/> \*baza podatkov o genskih, fenotipskih in kliničnih informacijah potekajočih farmakogenetičnih študij\*
- [www.warfarindosing.com](http://www.warfarindosing.com) \*objavljen je algoritem za izračun odmerkov varfarina
- <http://www.cypalleles.ki.se> \*baza podatkov o vseh odkritih mutacijah na genih, ki spadajo v superdružino citokromov P450\*

## 4 Literatura

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. JAMA 1998; 279: 1200-5.
2. Kalow W. Pharmacogenetics: past and future. Life Sci 1995; 47: 1385-97.
3. Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis: Inter-and intra individual variations can substitute for twin studies in drug research. Pharmacogenetics 1998;8:283-9.
4. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. N Engl J Med 2003; 384: 538-49.
5. Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KL et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Implications of P-glycoprotein Modulation. Pharmacotherapy 2001; 21 (7): 778-96.
6. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med 2001; 250: 186-200.
7. Lieberman R. Personalized medicine enters the US marketplace: KRAS, anti-EGFR monoclonal antibodies, and colon cancer. Am J Ther. 2009 Nov-Dec;16(6):477-9.
8. Dulucq S, Krajcinovic M. The pharmacogenetics of imanitib. Genome Med. 2010 Nov 30;2(11):85.
9. Mutschler E, Derendorf H. Drug Actions. 6th ed. Stuttgart: CRC Press, 1995: 19-30.
10. Linder MW, Prough RA, Valdes Jr R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. Clin Chem 1997; 43: 254-66.
11. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci 1999; 20: 342-49.
12. Aithal GP, day CP, Kesteven P, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999; 353: 717-19.
13. Milek M. Farmakogenetika tiopurin-S-metiltransferaze = The pharmacogenetics of tiopurine-S-methyltransferase : doktorska disertacija, Ljubljana: 2009, 140.
14. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2011 Jan;12(1):113-

# Pharmacogenetics: from bench to bedside

Mario Plebani, Carlo Federico Zambon

The realization of personalized medicine in drug selection and dosing is among clinicians a common and long lasting demand to improve the generally adopted “one size fits all” approach. This advance is particularly required in case of drugs with narrow therapeutic index, drug resistance or hypersensitivity among treated subjects and/or drugs characterized by large inter-individual variations in therapeutic dose.

Environmental and patient-specific factors concur to the outcome of a pharmacological intervention, both in terms of efficacy and safety. The deep knowledge of the involved parameters and their relative relevance in determining the drug response is the precondition to develop a personalized pharmacological strategy. Pharmacogenetics (PGX) deals with the portion of patients-specific factors whose variability is genetically determined and its major beneficial role in patients care has been forecast since many years ago.

In 2003 the completion of the Human Genome Project marked a fundamental scientific achievement that has unveiled new scientific scenarios with potentially revolutionary translations to many areas among which genomic medicine and pharmacogenetics in particular.

The increased scientific interest in PGX studies has been further boosted, in last years, by the advances in genomic analysis achieved with microarray and second generation sequencing technologies allowing genome wide association studies (GWAS) and whole genome sequencing. Actually, thanks also to these new analytical platforms, we are facing a tremendous increase in PGX scientific production, particularly in basic research; several new association between gene variants and specific drugs treatments are presented each month. Related PGX clinical studies have led the US Food and Drug Administration (FDA) to approve labels modification to more than 30 drugs by including pharmacogenetics informations (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> last accessed April 13 2011).

Moreover many commercially available platforms and pharmacogenetics tests have been approved in recent years by regulating agencies like FDA and are of easy implementation in laboratories with adequate expertise in genetic analysis.

Notwithstanding this, the number of PGX test implemented in routine clinical practice is still limited. This situation contrasts with the growing expectation of the scientific community for pharmacogenetics to impact significantly human health.

Many challenges still prevent the translation of PGX knowledge to clinical practice. This translation depends on the fulfillment of a series of consecutive steps bridging basic research, clinical research and finally clinical practice. In particular clinical research should unambiguously assess the clinical utility of PGX tests, selecting those clinically relevant, providing scientific evidence both of their cost effectiveness and of their usefulness in patient care. Major challenges in this process are related to the definition of the minimum threshold of evidence to be achieved before acceptance of a PGX tests and to the way of generation of this evidences, with particular regard to the study design adopted in clinical trials. Randomized controlled trials, although very powerful in evidence based medicine, suffer from limitations of high cost and long time requirements. Robust observational studies combined with adequate clinical trials might speed up, in some cases, the generation of high quality PGX evidences.

Challenges in the widespread of clinically validated PGX test in healthcare practice are related also to difficulties in the translation of genetic results into practical prescribing recommendations particularly when personalized drug dose adjustments are required. The development of consensus guidelines by the scientific community will facilitate the overcoming of this obstacle as well as the improvement of widespread acceptance of PGX testing among clinicians and general practitioners.

# Z nutrigenetiko do hrane po meri

## With nutrigenetics towards personalized nutrition

Miha Milek

**Povzetek:** Nutrigenetika in nutrigenomika raziskujeta vpliv hrane in njenih sestavin na gene oz. genom ter nadaljnji učinek te interakcije na zdravje in nastanek bolezni. V določeni populaciji obstajajo inter-individualne razlike v neželenih odzivih na hranila. Nutrigenomika bo izboljšala razumevanje vpliva prehrane na presnovo in njenih sprememb, ki nastanejo zaradi bolezni. Prav tako bo zaznala tiste genetske determinante, ki vplivajo na nastanek in razvoj s prehrano povezanih bolezni. Glavni namen nutrigenomike je zagotoviti optimalni vnos hrane in tako zadovoljiti potrebe po hranilih pri vsakem posamezniku ter tako izboljšati zdravje na nivoju posameznika. Nutrigenomika obljublja, da bo v prihodnosti z naprednimi tehnologijami sistemske biologije in interdisciplinarnim pristopom omogočila identifikacijo bioloških označevalcev za individualizacijo prehrane po meri. Trenutno pa je iz številnih razlogov še daleč od svojih ciljev.

**Ključne besede:** nutrigenetika, nutrigenomika, individualizirana prehrana, preprečevanje bolezni, sistemska biologija

**Abstract:** Nutrigenetics and nutrigenomics study the interaction between the genome and food components, and the resulting effects on health and disease. In a given population, inter-individual differences in unwanted effects of nutrients are common. Nutrigenomics aims to increase our understanding of nutritional effects on disease-related modifications of metabolic processes. In addition, it will identify those genetic determinants which have an effect on nutrition-related pathogenesis and disease progression. The main goal of nutrigenomics is to ensure optimal and personalized food and nutrient intake in order to improve health concerns. Using systems biology approaches nutrigenomics aims to identify relevant biological markers which will enable the advent of personalized diets and nutrition. However, these goals will not be achieved in the near future.

**Keywords:** nutrigenetics, nutrigenomics, personalized nutrition, disease prevention, systems biology

## 1 Prehrana in zdravje ter nastanek bolezni

Povezanost prehrane z zdravjem je znana že stoletja. Hipokrata poznamo tudi kot očeta funkcionalnih živil, saj je ugotavljal, da hrana poleg svoje hranilne vrednosti vpliva tudi pozitivno ali negativno na zdravje (1). Bolezni, povezane s prehrano, so eden od glavnih vzrokov smrti v razvitem svetu (2). Zato se pojavlja vprašanje, ali lahko s prilagoditvijo prehrane preprečimo pojav takih, večinoma kroničnih obolenj. Čeprav vemo, da sestava jedilnika in način prehranjevanja vpliva na nastanek številnih bolezni, pa si rezultati tovrstnih prehrabnih študij velikokrat nasprotujejo.

Zanesljivost in znanstvena kakovost prehrabnih študij je nizka zaradi pomanjkanja kvaliteten podatkov (2). Problematično je namreč že samo načrtovanje študij, ki vključujejo veliko število ljudi. Za zajem zadostne količine relevantnih podatkov je danes poleg nujno potrebnega epidemiološkega pristopa potrebno uporabiti še sodobnejše metodologije biologije sistemov. Dejstvo je tudi, da o natančnem mehanizmu delovanja pomembnih mikro- in makronutrientov in njihovi povezanosti z nastankom bolezni vemo zelo malo (2).

Trenutno potekajo številne raziskave, ki s pomočjo epidemioloških pristopov, sodobnih tehnologij in intenzivnega mednarodnega povezovanja poskušajo premostiti omenjene ovire. InterAct je mednarodna interdisciplinarna študija, katere glavni cilj je ugotoviti, kako prehrana in življenjski stil vplivata na tveganje za nastanek diabetesa tipa 2 (2). Na podobnem pristopu temelji epidemiološka študija Interheart, ki preučuje povezavo med prehrabnimi navadami in tveganjem za miokardni infarkt (3). Med leti 1999 in 2003 so v raziskavo vključili 5.761 bolnikov in 10.646 kontrolnih preiskovancev iz 52 držav oz. 6 kontinentov. Za zbiranje demografskih podatkov, opisov prehrabnih navad in antropometričnih podatkov (npr. indeks telesne mase, holesterol, lipoproteini) so uporabili vprašalnike, zdravniške preglede in analize krvi. Raziskovalci študije Interheart so zaključili, da je vse večja razširjenost prehrane z visoko vsebnostjo živalskih izdelkov, ocvrtih jedi in slanih prigrizkov (kar je značilno za prehranjevanje v Zahodnem svetu) vzrok tretjine svetovnega tveganja za srčni infarkt. »Zmerna« prehrana, ki vsebuje veliko sadja in zelenjave, je povezana z značilno znižanim tveganjem ne glede na življenjsko okolje posameznika (3, 4).

Zelo znana in odmevna je bila t.i. Kitajska študija (angl. *The China Study*), objavljena v zgodnjih 80. letih 20. stoletja, ki je epidemiološko

ovrednotila povezavo med smrtnostjo in prehrabnenimi navadami, življenjskim stilom in drugimi faktorji okolja pri genetsko »zelo podobnih« ljudih (6.500) iz 65 podeželskih dežel na Kitajskem (5, 6). Študija je trajala 20 let, njena glavna ugotovitev pa je bila, da lahko ljudje, ki se izogibajo uživanju živalskih proteinov (govedina, piščančje meso, jajca, ribe in mleko), znižajo tveganje ali celo preprečijo razvoj kroničnih bolezni, tipičnih za razviti svet. Eden glavnih statistično značilnih napovednikov bolezni je bil holesterol v krvi, saj je bil v močni pozitivni korelaciji z uživanjem živalskih proteinov (5, 6).

## 2 Presnovni in genetski dejavniki s prehrano povezanih bolezni

Na nastanek in razvoj s prehrano povezanih bolezni poleg prehrane vpliva tudi presnova in genom posameznika (7). Hranila lahko spremenijo izražanje genov in vplivajo na presnovo direktno ali posredno. Na celičnem nivoju ločimo naslednje učinke hranil, in sicer: a) Hranila delujejo kot ligandi za receptorje transkripcijskih dejavnikov, ki dalje vplivajo na izražanje genov; b) Hranila se vključujejo v endogene presnovne poti in vplivajo na spremembo koncentracij

substratov oz. intermediatov, ki so vpleteni v uravnavanje genov, celično signalizacijo ali presnovo; c) Hranila spremenijo poti prenosa celičnih signalov in signalizacije (8). V številnih primerih pride do pomembne modifikacije teh procesov z bioaktivnimi snovmi v hrani. Neuravnotežena prehrana spremeni interakcijo hranilo-gen in poveča tveganje za pojav kroničnih bolezni (8).

### 2.1 Mehanizmi interakcije hranilo-gen

Trenutno razumemo transkripcijske dejavnike kot glavne molekule, preko katerih hranila vplivajo na izražanje genov (Preglednica 1). Hranila in njihovi metaboliti se vežejo na številne receptorje, ki spadajo v nadružino transkripcijskih dejavnikov, jih aktivirajo in posledično vplivajo na izražanje širokega nabora specifičnih genov in celičnih dogodkov (9). Specifična vezava vitamina D omogoči aktivacijo receptorja za vitamin D (VDR), ki se nato veže na številna mesta v genomu (odkritih jih je bilo več kot 2.500), in sicer na ta način dalje vpliva na izražanje številnih genov, ki sodelujejo pri avtoimunosti in procesih, povezanih z nastankom in napredovanjem raka, multiple skleroze in Chronove bolezni (10).

**Preglednica 1:** Družine transkripcijskih dejavnikov, ki dokazano uravnavajo interakcije hranil z geni (9).

**Table 1:** Transcription factors families identified as regulators of nutrient-gene interactions (9).

Hranilo	Metabolit	Transkripcijski faktor (družina)
<b>Makrohranila</b>		
Maščobe	Maščobne kisline	PPAR, SREBP, LXR, HNF4, ChREBP
Ogljikovi hidrati	Holesterol	SREBP, LXR, FXR
Proteini	Glukoza	USF, SREBP, ChREBP
	Aminokisline	C/EBP
<b>Mikrohranila</b>		
Vitamini	Vitamin A	RAR, RXR
	Vitamin D	VDR
	Vitamin E	PXR
Minerali	Kalcij	Kalcinevrin/NF-AT
	Železo	IRP1, IRP2
	Cink	MTF1
<b>Druge sestavine</b>		
	Flavonoidi	ER, NF-kapaB, AP1
	Ksenobiotiki	CAR, PXR

Razlaga okrajšav: AP1, aktivirajoči protein 1; CAR, konstitutivno aktivni receptor; C/EBP, vezavni protein CAAT/ojačevalnega zaporedja; ChREBP, vezavni protein za element, občutljiv na ogljikove hidrate; ER, estrogenski receptor; FXR, farnezoizidni receptor X; HNF, hepatocitni jedrni dejavnik; IRP, regulatorni protein za železo; LXR, jetrni receptor X; MTF1, transkripcijski dejavniki, odzivni na kovine; NF-kapaB, jedrni dejavnik kapaB; NF-AT, jedrni dejavnik aktiviranih celic T; PPAR, receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem; PXR, pregnanski receptor X; RAR, receptor za retinojsko kislino; RXR, retinojski receptor X; SREBP, vezavni proteini za sterolni regulatorni element; USF, stimulatorni dejavnik, ki se veže zgoraj na zaporedju; VDR, receptor za vitamin D.

Abbreviations: AP1, activating protein 1; CAR, constitutively active receptor; C/EBP, CAAT/enhancer binding protein; ChREBP, carbohydrate responsive element binding protein; ER, estrogen receptor; FXR, farnesoid X receptor; HNF, hepatocyte nuclear factor; IRP, iron regulatory protein; LXR, liver X receptor; MTF1, metal-responsive transcription factors; NF-kappaB, nuclear factor kappaB; NF-AT, nuclear factor of activated T cells; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PXR, pregnane X receptor; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoid X receptor; SREBP, sterol-responsive-element binding protein; USF, upstream stimulatory factor; VDR, vitamin D receptor.

## 2.2 Mehanizmi interakcije hranilo-presnova

Hranila spadajo med faktorje okolja in imajo zelo velik vpliv na presnovo, saj uravnavajo izražanje genov, ki nosijo zapis za presnovne proteine, pa tudi tistih, ki vplivajo na celično diferenciacijo in rast (11). Nekatere sestavine hrane tako lahko direktno ali posredno vplivajo na presnovo (2). Primer so polinenasičene maščobne kisline (PNMK), ki jih najdemo v listnati zelenjavi (solata, špinača), glavni sestavini zmerne prehrane, ki jo opisuje študija Interheart. PNMK so esencialni makrohranili. Poznamo vsaj dva tipa PNMK s pozitivnimi učinki na človeško telo, in sicer omega-3 in omega-6 maščobne kisline, ki lahko uravnavajo izražanje genov tako direktno kot indirektno. Učinki PNMK so podobni učinkom hormonov; lahko se vežejo na določen tip transkripcijskih dejavnikov; receptorje, aktivirane s peroksisomskimi proliferatorji (PPAR), kar pospeši razgradnjo maščobnih kislin. PNMK lahko prav tako znižajo količino vezavnega proteina 1 za sterolni regulatorni element (SREBP1), kar prekine sintezo maščobnih kislin (12). Ugotovili so, da imata ta dva procesa značilno pomemben vpliv na zdravje, saj so prav trigliceridi primerna tarča za zdravljenje ateroskleroze, kardiovaskularnih obolenj in infarktov (2, 13).

## 2.3 Genetska variabilnost in odziv na prehrano

Genetsko ozadje je pomembno tudi pri tem, kako se posameznik odzove na določena hranila (14). Genetska raznolikost človeške vrste je zapisana v manj kot 0,1% celotnega zaporedja genoma, saj kar 99,9% vseh baznih parov najdemo pri vsakem človeku (15). Kljub temu pa je ta variabilnost odgovorna za številne razlike, ki jih opazimo tudi v vsakdanjem življenju. Posledicam te variabilnosti lahko pripišemo tudi razlike pri odzivu ljudi na okolje, kamor štejemo tudi hrano (16). Polimorfizem je mutacija v zaporedju DNA, ki je prisotna v več kot 1% neke populacije (16). Najbolj pogosta variacija v človeškem zaporedju DNA je polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) (17), kjer gre za mutacijo v obliki substitucije enega nukleotida z drugim na določenem mestu v genomu. Zaradi ogromnega števila polimorfizmov v človeškem genomu se kaže potreba po povezovanju polimorfizmov v skupine. Haplotipi so skupine bližnjih alelov oz. SNP, ki se dedujejo skupaj kot enota in so obetajoči genetski označevalci (18). Mednarodni projekt HapMap je baza genetskih variacij, v kateri so do sedaj shranjeni podatki o nekaj 10 milijonih SNP, ki so povezani z boleznimi in odzivom na zdravila. Iskanje povezav med genetsko variabilnostjo v obliki haplotipov ter odzivom na hranila in nastankom bolezni je perspektivno področje (2).

## 3 Sodobni omski pristopi in tehnologije v nutrigenomiki

Iskanje povezav med enim genom in enim bolezenskim stanjem je zastarel pristop, zato se sodobne raziskave usmerjajo v preučevanje kompleksnih bolezni in iskanje kompleksnih fenotipov, torej vpliva velikega števila genov in dejavnikov okolja na določen biološki ali patofiziološki proces. Pojavlja se potreba po prepoznavanju celokupnega prispevka genov in presnovnih poti na neko bolezensko stanje (9).

Nutrigenomika je interdisciplinarna veda, ki združuje pristope prehranske epidemiologije, kliničnih testiranj, patologije, genotipizacije, analize mikročipov, »globokega« sekvenciranja, proteomike, metabolomike in bioinformatike ter celičnih (*in vitro*) ter živalskih (*in vivo*) modelov, kakor tudi študije na velikih populacijah ljudi (7). Z razvojem novih »omskih« tehnologij je trenutno možno določiti zaporedje celotnega humanega genoma, kvantitativno preučevati diferencialno izražanje genov na nivoju mRNA in proteinov in določiti celotni nabor metabolitov v določenem tkivu (slika 1). To so kompleksne, vendar zelo informativne raziskave (19).

## 3.1 Nutrigenetika

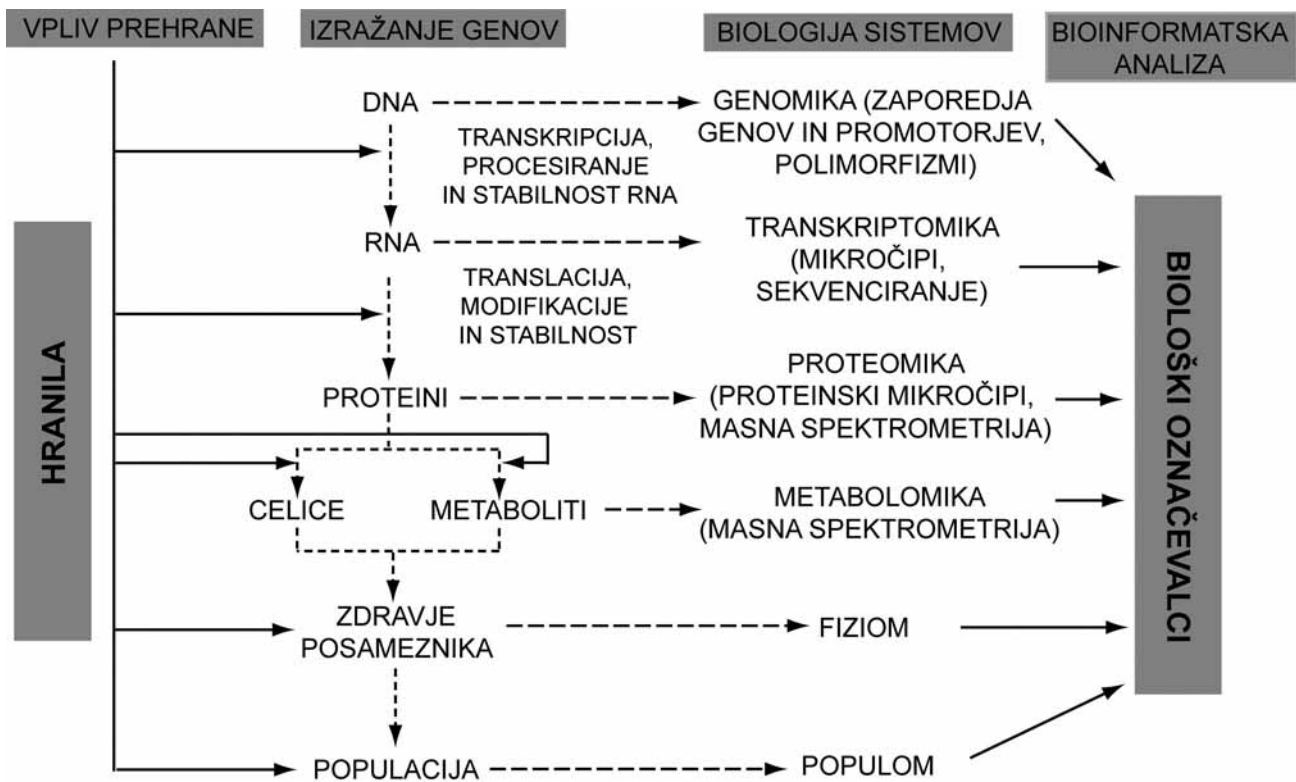
Nutrigenetika se ukvarja z genetsko variabilnostjo kot osnovo za različne odzive na prehrano in poskuša razvrstiti posameznike v skupine glede na spremenjen odziv in nek genetski označevalec, najpogosteje SNP (2). V literaturi obstaja relativno majhno število nutrigenetskih študij inter-individualnih razlik v odzivih na določena hranila, ki nastanejo kot posledica genetske variabilnosti posameznika. Primer je raziskava specifičnih SNP v genu za PPAR. PNMK uravnavajo gene za PPAR in na ta način vplivajo na zmožnost izgubljanja telesne mase, kar je velikega pomena pri kontroli diabetesa. Odkrili so, da je pri hujšanju najbolj pomemben SNP v genu za PPAR (rs1175544), s katerim lahko razložimo 7 % variance med izgubo teže pri ljudeh. Prisotnost alela T povzroči nižje izražanje gena za PPAR, kar je v primeru uživanja hrane z nižjo energetske vrednostjo povezano s hitrejšo izgubo telesne teže (20). Študija povezave med prehrano, genetsko variabilnostjo in nastankom Chronove bolezni je odkrila, da je pojav škodljivih oz. protektivnih učinkov uživanja hrane z visoko oz. nizko vsebnostjo maščob odvisen od prisotnosti SNP v genih za nekatere citokine (faktor tumorske nekroze alfa, TNF- $\alpha$ ; interleukin 6, IL-6), ki so pomembni pri patogenezi Chronove bolezni (21).

## 3.2 Metabolomika in presnovni fenotipi

Metaboliti so majhne molekule (npr. aminokisline, vitamini in druge spojine) v krvnem obtoku, nanje pa vplivajo tako geni kot hranila, ki jih zaužijemo. Metabolomika proučuje take metabolite in se ukvarja z identifikacijo kompleksnih presnovnih fenotipov (2). Presnovne fenotipe lahko v nekaterih primerih zelo natančno definiramo kot npr. kaže analiza urinskih profilov metabolitov v preiskovancih iz Kitajske, Japonske, Anglije in ZDA. V populaciji Vzhodne Azije najdemo popolnoma drugačen presnovni profil kot pri populacijah Zahoda, razlikujeta pa se tudi profila iz severne in južne Kitajske, medtem ko sta se obe skupini Kitajcev razlikovali tudi od Japoncev. Pri ljudeh, ki so uživali veliko mesa, kar je značilno za prehrano v Zahodnem svetu, so izmerili povišane vrednosti bioloških označevalcev, ki so povezani z povišanim krvnim pritiskom kot pri tistih, ki so primarno uživali vegetarijansko prehrano (22).

## 3.3 Ostali pristopi v nutrigenomiki

Epigenetika se ukvarja z biokemijskimi modifikacijami DNA, pridobljenim med življenjem posameznika pod vplivom okolja, v katerem živi. Epigenetski mehanizmi (najpogostejše je metiliranje citozinskih preostankov) niso odvisni od zaporedja DNA, saj se ne dedujejo (7).



**Slika 1:** Interakcije hranil z biološkimi makromolekulami in predstavitev pristopov, s katerimi lahko te interakcije ovrednotimo: genomika, transkriptomika, proteomika, metabolomika in epidemiološki pristopi. S pomočjo bioinformatike podatke analiziramo in identificiramo nove biološke označevalce.

**Figure 1:** Interactions between nutrients and biological macromolecules. Approaches to evaluate these interactions are indicated; genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and epidemiology. Using bioinformatics, data are analyzed and novel biological markers are identified.

Proteomika je centralno pomembna disciplina v nutrigenomiki, ki skuša definirati, kako se naš genom odziva na prehrano v kontekstu celičnih in tkivnih proteinskih nivojev. Poleg tega jo lahko uporabimo za identifikacijo in kvantifikacijo bioaktivnih proteinov in peptidov ter na ta način določimo biološko učinkovitost hrane, ki jo uživamo (1, 23).

Rezultati nutrigenomskih pristopov so še posebej pomembni za odkrivanje novih bioloških označevalcev, ki se pojavijo pri povišanem tveganju za neko bolezen. Ko rezultate zgoraj opisanih pristopov in tehnologij združimo v širših epidemioloških študijah, lahko pričakujemo identifikacijo pomembnih bioloških dejavnikov, ki bodo služili za prepoznavanje problematičnih fizioloških procesov še pred nastankom bolezni (2, 9).

## 4 Prehrana po meri genetskih lastnosti posameznika

Klub začetnem navdušenju sta nutrigenetika in nutrigenomika kot večina ostalih »omskih« disciplin na začetku svoje poti in še pred doseganjem prvih ciljev. Njun kratkoročni potencial je viden predvsem v identifikaciji biološko aktivnih komponent hrane, odkritju celičnih in

tkivnih mehanizmov zaznavanja komponent hrane, karakterizaciji tarčnih genov hranil, odkrivanju relevantnih genotipov in fenotipov in odkritju pomembnih sistemskih poti (izražanje genov, proteinov in trenutnega presnovnega profila metabolitov) (8).

Najvidnejše sodobne prehranske študije razvrščajo posameznike v specifične podskupine glede na medsebojno odvisne dejavnike življenjskega stila, presnovnih poti in genetskih variacij. Iz tega stališča je dolgoročnejši potencial nutrigenomike viden predvsem v smislu uživanja take prehrane, ki omogoča zgodnjo terapevtsko intervencijo oz. preprečevanje nastanka bolezni pri ljudeh s povečanim tveganjem (2, 8). Dolgoročno bi tak učinek prispeval k manjšemu številu obolelih ljudi, hkrati pa globalno izboljšal zdravstveno stanje (24). V primerjavi s farmacevtsko industrijo, ki se osredotoča na relativno manjši delež populacije bolnikov, ki potrebuje medicinsko oskrbo, pa bi prehranjevalna industrija s pomočjo nutrigenomike dolgoročno lahko izboljšala zdravje veliko večjega števila ljudi (25).

Klub temu se je potrebno zavedati, da so obljube o razvoju prehrane po meri povsem prenačljene. V prvih nekaj letih 21. stoletja je veliko podjetij ponujalo prehranske nasvete na osnovi genetskih testov (2). Številni znanstveniki trdijo, da je veliko prezgodaj, da bi taki testi postali

širše uporabni. Ideja o komercializaciji takih individualnih genetskih testov namreč privzema, da obstaja zadostna količina podatkov oz. dokazov o upravičeni uporabi takih testov (26). Dokazov, da so genetski označevalci zadostna informacija za jemanje funkcionalnih živil ali celo za oblikovanje prehrane po meri, pa danes zagotovo še ni (2, 26).

### 5 Pomen nutrigenomike za razvijajoče se države

Kronične bolezni, povezane s prehrano, so prisotne v razvitem svetu, kjer vlada preobilje. Nasprotno pa je v razvijajočem se svetu podhranjenost še vedno vzrok za 60% smrti pri otrocih starih do 5 let. Nepopolna prehrana odpira vrata številnim boleznim, saj imajo podhranjeni posamezniki manjšo imunost, zato so tudi cepiva manj uspešna. Z novimi tehnologijami, funkcionalno hrano in nutrigenomskim pristopom bi lahko preprečili ne le podhranjenost temveč tudi ozdravili številne bolezni, kar bi rešilo milijone življenj (2).

Iniciativa Global HealthShare (GHSI) je globalna mreža raziskovalcev, investorjev in nevladnih organizacij, ki skuša premagovati bolezni s pomočjo zdravljenja na osnovi prehrane. S preprečevanjem bolezni, povezani s podhranjenostjo, izboljšanjem učinkovitosti zdravil in povečanjem imunosti preko uživanja ustrezne hrane oz. funkcionalnih živil bi nutrigenomske raziskave poleg pomoči ljudem, ki se prehranjujejo s hrano preobilja, pripomogle tudi k izboljšanju življenja v revnih predelih sveta oz. v razvijajočih se državah (2).

### 6 Sklep

Zaradi inter-individualnih razlik v kompleksnih odzivih na prehrano oz. hranila je potreben nutrigenomski pristop pri raziskovanju pozitivnih in neželenih učinkov hranil. Nutrigenomika obljublja veliko; od identifikacije zgodnjih bioloških označevalcev v povezavi z zagotavljanjem zdravja do prepoznavanja inter-individualnih razlik pri uživanju hrane in odkritja njenih bioaktivnih sestavin. Če bodo rezultati študij res prinesli enostavno in ekonomsko izvedljivo rešitev za načrtovanje prehrane po meri, pa bo pokazal čas.

### 7 Literatura

1. Kussmann M, Affolter M. Proteomics at the center of nutrigenomics: comprehensive molecular understanding of dietary health effects. *Nutrition* 2009; 25 (11-12): 1085-1093.
2. Ahmed F. Health: Edible advice. *Nature* 2010; 468 (7327): S10-12.
3. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 953-962.
4. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008; 118 (19): 1929-1937.
5. Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am J Cardiol* 1998; 82 (10B): 18T-21T.
6. Geographic study of mortality, biochemistry, diet and lifestyle in rural China. Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~china/monograph/>. Dostop:15-4-2011.
7. Ferguson LR. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (3): 452-458.
8. Raqib R, Cravioto A. Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. *Nutr Rev* 2009; 67 Suppl 2: S227-236.
9. Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4 (4): 315-322.
10. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20 (10): 1352-1360.
11. Barnes S. Nutritional genomics, polyphenols, diets, and their impact on dietetics. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (11): 1888-1895.
12. Tripathy S, Torres-Gonzalez M, Jump DB. Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity corrects dietary fat-induced hyperglycemia in obese C57BL/6J mice. *J Lipid Res* 2010; 51 (9): 2642-2654.
13. Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2 (6): 637-651.
14. Lairon D, Defoort C, Martin JC, et al. Nutrigenetics: links between genetic background and response to Mediterranean-type diets. *Public Health Nutr* 2009; 12 (9A): 1601-1606.
15. Silber BM. Pharmacogenomics, biomarkers and the promise of personalized medicine. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, Inc., 2001: 11-32.
16. McCarthy JJ. Turning SNPs into useful markers of drug response. In: Licinio J, Wong ML. *Pharmacogenomics; The search for individualized therapies*. Wiley-VCH Verlag GmbH., 2002: 35-56.
17. Evans WE. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. *Gut* 2003; 52 Suppl 2: ii10-18.
18. Fierz W. Challenge of personalized health care: to what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Med Sci Monit* 2004; 10 (5): RA111-123.
19. Astle J, Ferguson JT, German JB, et al. Characterization of proteomic and metabolomic responses to dietary factors and supplements. *J Nutr* 2007; 137 (12): 2787-2793.
20. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, et al. PPARG genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (10): 1924-1931.
21. Guerreiro CS, Ferreira P, Tavares L, et al. Fatty acids, IL6, and TNFalpha polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (9): 2241-2249.
22. Holmes E, Loo RL, Stampler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature* 2008; 453 (7193): 396-400.
23. Kussmann M, Panchaud A, Affolter M. Proteomics in nutrition: status quo and outlook for biomarkers and bioactives. *J Proteome Res* 2010; 9 (10): 4876-4887.
24. Chavez A, Munoz de Chavez M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 1: S97-100.
25. Green MR, van der Ouderaa F. Nutrigenetics: where next for the foods industry? *Pharmacogenomics J* 2003; 3 (4): 191-193.
26. Becker F, van El CG, Ibarreta D, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 Suppl 1: S6-44.



# Farmakoeconomika v povezavi s farmakogenomiko

## Pharmacoeconomic aspects of pharmacogenomics

Marko Obradović

**Povzetek:** Farmakogenomika predstavlja temelj koncepta personalizirane medicine. Plačniki zdravstvenih storitev, ki so bili do nedavnega v ozadju in na katere se skupnost, ki se ukvarja s področjem farmakogenomike, ni dosti ozirala, postajajo glavni akterji pri prenosu farmakogenomike v klinično prakso. Strategije zdravljenja, temelječe na določanju genotipa bolnikov, bodo morale za odobritev financiranja prikazati dodatno klinično korist in stroškovno učinkovitost glede na standardno zdravljenje, kakor je že ustaljena praksa za ostale zdravstvene tehnologije. Prispevek najprej predstavi osnovne dejavnike, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije. V nadaljevanju so podrobneje predstavljeni farmakoekonomski vidiki treh različnih genskih testiranj – določanje genotipa UGT1A1 pred pričetkom zdravljenja z irinotekanom, določanje genotipov CYP2C9/VCORC1 pri zdravljenju z varfarinom ter določanje genskega označevalca HLA-B\*5701 pred pričetkom zdravljenja z abakavirjem, ki se daje bolnikom, okuženim z virusom HIV. Na koncu so na kratko povzeti rezultati farmakoeonomskih raziskav nekaterih ostalih genskih testov.

**Ključne besede:** farmakogenomika, farmakogenomika, genotipizacija, stroškovna učinkovitost, farmakoeconomika

**Abstract:** Pharmacogenomics is the cornerstone of the concept of personalised medicine. Health care payers, who were largely ignored in the prior decade by the pharmacogenomics community, are rapidly emerging as the main gatekeepers of the translation of pharmacogenomics into clinical practice. Genotyping, like any other medical technology, will have to demonstrate additional clinical benefit and cost-effectiveness versus standard therapy in order to get reimbursement. The article first describes basic factors that influence cost-effectiveness of genotyping. Three examples of genetic tests and their cost-effectiveness are reviewed in more detail – UGT1A1 genotyping prior to irinotecan therapy, testing for CYP2C9/VCORC1 polymorphisms before initiating warfarin treatment, and testing for a genetic marker HLA-B\*5701 before abacavir therapy is given to HIV patients. Finally, pharmacoeconomic studies of other genetic tests are briefly mentioned.

**Keywords:** pharmacogenomics, pharmacogenetics, genotyping, cost-effectiveness, pharmacoeconomic

## 1 Uvod

Znanje o vzrokih, ki privedejo do velikih razlik v odzivu na zdravila med posamezniki bolniki, je danes bistveno večje kot še ne dolgo tega nazaj. Dandanes je znano, da poleg dejavnikov, kot so starost, spol, telesna teža, prehrana, funkcija organov, okužbe in interakcije z ostalimi zdravili, obstajajo tudi določeni genetski dejavniki, ki lahko zelo pomembno vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila (1). Ideja o „ustreznem zdravilu za ustreznega pacienta, v ustreznem odmerku in ob ustreznem času“ je porodila nov koncept, imenovan „personalizirana medicina“, ki naj bi nadomestil koncept “eno zdravilo za vse” (2). Personalizirana medicina je definirana kot nadzor posameznikove bolezni oz. bolezenskega stanja z uporabo molekularnih orodij za namen dosega optimalnih izidov zdravljenja (2). Temelj koncepta personalizirane medicine predstavlja farmakogenomika. Farmakogenomika preučuje genske variacije, ki povzročijo razlike v odzivu na terapijo z zdravili, in tako odkriva nove možnosti varnejšega oz. učinkovitejšega zdravljenja.

Farmakogenomika pa ne ponuja zgolj možnosti za izboljšanje izidov zdravljenja, ampak tudi možnost znižanja stroškov terapije, kar je postalo zadnje desetletje osrednja tema zdravstvene politike po vsem razvitem svetu. Plačniki zdravstvenih storitev, ki so bili do nedavnega v ozadju in na katere se skupnost, ki se ukvarja s področjem farmakogenomike, ni dosti ozirala, postajajo glavni akterji pri prenosu farmakogenomike v klinično prakso (3). Dejstvo je, da bodo morale strategije zdravljenja, temelječe na genotipizaciji, za odobitev reimbursiranja prikazati dodatno klinično korist in stroškovno učinkovitost glede na standardno zdravljenje, kakor je že ustaljena praksa za ostale zdravstvene tehnologije. Brez zanesljivih dokazov o koristih, ki jih prinaša določanje posameznega genotipa, plačniki financiranja ne bodo odobrili. Tak primer je bil sklep pri Medicare in Medicaid, ki krijeta zdravstvene storitve za znaten del prebivalcev ZDA, s katerim so zavrnili financiranje genotipizacije pri zdravljenju z varfarinom zaradi pomanjkanja dokazov o njeni dodani koristi (4). Ključno vprašanje se tako glasi, ali je zdravljenje na podlagi genotipizacije učinkovitejše od standardnega pristopa in ali so stroški,

povezani z genotipizacijo, upravičeni glede na korist, ki jo le-ta prinaša. Možnosti za izboljšanje tako kliničnih kot ekonomskih izidov zdravljenja s pomočjo farmakogenomike vsekakor obstajajo. S tem namenom so v nadaljevanju najprej predstavljeni osnovni dejavniki, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije. Za tem sledi podrobnejši opis treh primerov genskih testov in njihove stroškovne učinkovitosti.

## 2 Dejavniki, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije

Klinična in stroškovna učinkovitost zdravljenja na podlagi genotipizacije je odvisna od kombinacije določenih dejavnikov, kot so lastnosti bolezenskega stanja, zdravila, genskega polimorfizma in samega testa (5). Zaradi tega je potrebno stroškovno učinkovitost ovrednotiti za vsak posamičen primer posebej. Osnovni dejavniki, ki vplivajo na stroškovno učinkovitost genotipizacije, so predstavljeni v nadaljevanju in so povzeti v preglednici 1.

Stroškovna učinkovitost zdravljenja na podlagi genotipizacije je odvisna od pogostosti mutacije oz. polimorfizma v populaciji bolnikov. Tako je v primerih, ko je pogostost mutiranega gena nizka, testiranje stroškovno učinkovito le, če so klinične in ekonomske koristi identifikacije bolnikov z mutiranimi aleli znatne. Če je pogostost mutiranega gena npr. 0,5%, bo v povprečju zgolj 1 od 200 testiranih bolnikov imel pozitiven test in je upravičenost stroškov genotipizacije 200-ih bolnikov povezana s koristjo, ki jo genotipizacija prinaša enemu bolniku. Visoka pogostost polimorfizma je torej dejavnik, ki ugodno vpliva na stroškovno učinkovitost genotipizacije.

Prav tako je pomembno ujemanje med genotipom in fenotipom oz. t.i. penetranca gena. V primeru, ko je ujemanje nizko, lahko zgolj manjši del bolnikov z mutiranim genom doživi resen neželen učinek na zdravilo. Ostali bolniki bi zdravilo kljub mutaciji dobri prenašali. Zamenjava terapije vsem bolnikom z mutiranim genom bi tako imela tudi negativne posledice, ki jih moramo kvantificirati v razmerju do koristi, ki jih testiranje prinaša. Geni z visoko penetranco so tako boljši kandidati za stroškovno učinkovito gensko testiranje.

Gensko testiranje ima lahko osnovo v različni farmakokinetiki oz. farmakodinamiki zdravila pri posameznih bolnikih. V prvem primeru gre v glavnem za zdravila, ki imajo ozko terapevtsko okno, povzročajo hude neželene učinke, katerih zdravljenje je drago, in zdravila, pri katerih je prisotna visoka interindividualna variabilnost na odziv zdravljenja. Zdravila s takim profilom so torej boljši kandidati za

določanje polimorfizma, ki povzroča razlike v farmakokinetičnih procesih med posameznimi bolniki. Prihranki zaradi genotipizacije v tem primeru izhajajo iz naslova izogiba resnim neželenim učinkom in lahko celo presegajo stroške testiranja. Pri genskih testih, ki temeljijo na različni farmakodinamiki zdravila, izvirajo prihranki na podlagi izogiba neučinkoviti in tako nepotrebni terapiji pri bolnikih z določenim genotipom. Genotipizacija na podlagi razlik v farmakodinamiki bo tako stroškovno učinkovita v primeru drage oz. kronične terapije.

Stroškovna učinkovitost terapije na podlagi genotipizacije bo odvisna od trenutno razpoložljivih metod za spremljanje bolnikovega odziva na zdravilo in posledične individualizacije terapije. Zdravljenje z zdravili, ki imajo ozko terapevtsko okno, se pogosto nadzoruje z merjenjem koncentracije zdravila v krvi, medtem ko se pri kroničnih boleznih, kot so hipertenzija, hiperholesterolemija in sladkorna bolezen, učinkovitost zdravljenja ugotavlja z merjenjem krvnega pritiska, holesterola in krvnega sladkorja. Kadar imamo na voljo poceni, hitre in validirane načine spremljanja odziva na zdravljenje z zdravili, nam gensko testiranje po vsej verjetnosti ne bo ponudilo bistvenih dodatnih koristi. Gensko testiranje verjetno ne bo stroškovno učinkovito pri boleznih, kot je hipertenzija, kjer je individualizacija terapije preko merjenja krvnega pritiska ustaljena praksa. Genotipizacija bo stroškovno učinkovita predvsem tistih pri bolezenskih stanjih, kjer je spremljanje napredovanja bolezni in odziva na zdravljenje z zdravilom težavno.

Nenazadnje pa na stroškovno učinkovitost genotipizacije vplivajo značilnosti genskega testa. Hiter test je lahko kritičen za uporabnost informacij o genotipu. Zdravnik bi moral npr. pri odmerjanju varfarina čim prej dobiti informacijo o genotipu bolnika, saj zapoznela informacija lahko ogrozi korist genotipizacije. Ravno tako je cena genskega testa tista, ki neposredno določa stroškovno učinkovitost genotipizacije. Nižja cena testa ima seveda pozitiven vpliv na stroškovno učinkovitost.

V nadaljevanju so predstavljeni farmakoekonomski vidiki treh genotipizacij – določanje UGT1A1 pred pričetkom zdravljenja z irinotekanom, ki se uporablja v terapiji bolnikov z rakom, določanje CYP2C9/VCORC1 pred pričetkom terapije z varfarinom ter določanje genskega kazalca HLA-B\*5701 pred pričetkom zdravljenja z zdravilom abakavir, ki se uporablja pri terapiji bolnikov, okuženih z virusom HIV.

## 3 Določanje genotipa UGT1A1 pri terapiji z irinotekanom

Irinotekan deluje kot inhibitor topoizomeraze I in ima tako močan protitumorni učinek (6). Uporablja se kot monoterapija ali pa v

**Preglednica 1:** Osnovni dejavniki, ki določajo stroškovno učinkovitost genotipizacije.

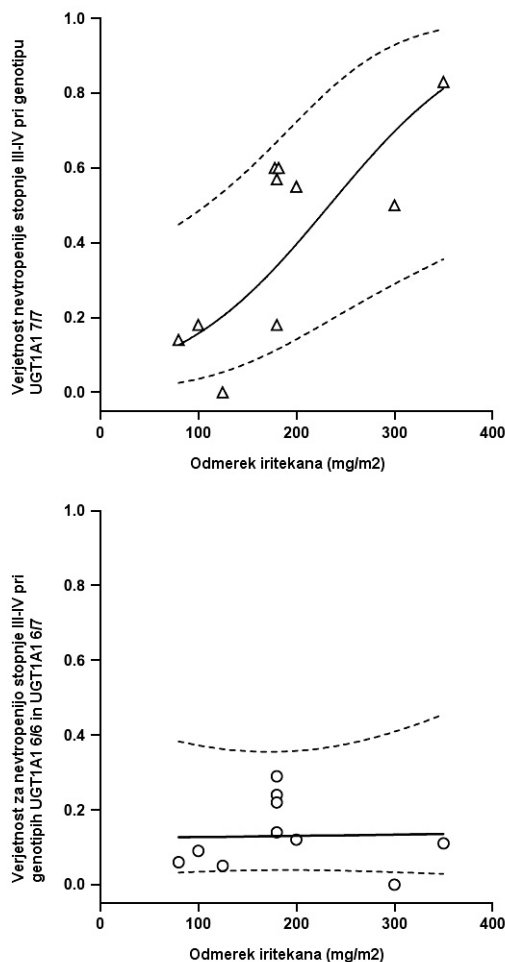
**Table 1:** Factors determining cost-effectiveness of genotyping.

Dejavnik	Lastnost, ki poveča stroškovno učinkovitost genotipizacije
resnost izognjenega dogodka	resen dogodek, ki povzroči visoko smrtnost oz. ima velik vpliv na kakovost življenja; drago zdravljenje dogodka
spremljanje odziva na zdravljenje	spremljanje odziva se trenutno ne izvaja oz. je težavno
povezava med genotipom in fenotipom	močna povezava med genotipom in odzivom na zdravilo
genski test	hiter in poceni test
pogostost mutiranega gena	visoka pogostost

kombinaciji s fluorouracilom kot terapija 1. ali 2. reda pri zdravljenju raka debelega črevesa. Irinotekan pa zraven dokazane učinkovitosti izkazuje tudi nepredvidljive neželene učinke, kot so huda nevtropenija in diareja, ki sta lahko življenjsko ogrožajoči (7-9).

Irinotekan je predzdravilo, ki se v jetrih metabolizira v aktivni metabolit SN-38, ki je odgovoren za neželene učinke (10). SN-38 se s pomočjo uridin difosfat-glukoroniltransferaze (UGT1A1) naprej pretvori v neaktiven glukuronid SN-38G. Hitrost glukuronizacije je odvisna od vrste polimorfizma na promotorski regiji gena za encim UGT1A1, imenovanem tudi TATA predel. Pacienti, ki imajo oba alela mutirana (UGT1A1 7/7), imajo za pribl. 50% zmanjšano sposobnost glukuronizacije (10).

Pogostost polimorfizma UGT1A1 7/7 se med populacijami razlikuje. Največja pogostost polimorfizma je pri populaciji z afriškim poreklom (pribl. 19%) (11-13), medtem ko je pogostost pri kavkazijcih pribl. 11% (11, 13-15), pri azijski populaciji pa manj kot 6% (11, 14, 15).



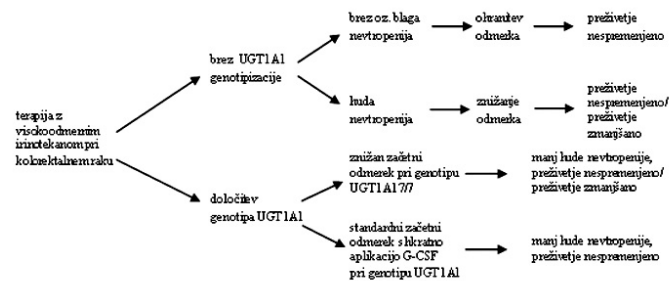
**Slika 1:** Pojavnost hudih nevtropenij pri različnih genotipih UGT1A1 v odvisnosti od odmerka irinotekana (16).

**Figure 1:** Severe neutropenia occurrence in different UGT1A1 genotypes with respect to irinotecan dosage (16).

Raziskave so ugotovile, da imajo bolniki z mutiranim genotipom UGT1A1 7/7 pri terapiji z irinotekanom povišano verjetnost za hudo nevtropenijo (16). Zanimivo je dejstvo, da raziskave tega niso konsistentno potrjevale, pač pa se je izkazalo, da je tveganje odvisno od odmerka irinotekana. Tako gre za zanimiv primer interakcije med genotipom in okoljskim dejavnikom, pri čemer je povišano tveganje za pojav hude nevtropenije pri genotipu UGT1A1 7/7 v primerjavi z genotipoma UGT1A1 6/6 (divji tip) in UGT1A1 6/7 (heterozigot) prisotno zgolj pri kemoterapevtskih shemah z visokim odmerkom irinotekana (Slika 1) (16).

V odločitveni analizi smo ovrednotili pričakovane izide in stroške pri določitvi genotipa UGT1A1 pred pričetkom zdravljenja z visokoodmernim irinotekanom (17). Stroški so bili povzeti po objavljeni literaturi in se nanašajo na vidik plačnika zdravstvenih storitev v ZDA. Prva alternativna možnost standardni terapiji je genotipizacija in posledično zmanjšanje začetnega odmerka irinotekana pri genotipu UGT1A1 7/7 ter tako zmanjšanje pojavnosti hude nevtropenije, ki se pojavi zaradi povišanega odmerka zdravila pri teh bolnikih (Slika 2). Druga možnost je določitev genotipa ter pri genotipu UGT1A1 7/7 aplikacija standardnega odmerka irinotekana s sočasno aplikacijo stimulirajočih faktorjev granulocitnih kolonij (G-CSF). Le-ti v profilaktični terapiji dokazano zmanjšajo pojavnost hudih nevtropenij (18). Takšna možnost ohranja visok odmerke irinotekana in tako ne kompromitira uspešnosti zdravljenja tumorja. Znano je namreč, da odmerki nizke intenzivnosti lahko povzročijo zmanjšanje preživetja bolnikov (19-22). Osnovni izračun je bil izveden od predpostavki, da znižan začetni odmerke irinotekana nima škodljivega učinka na protitumorno delovanje, v občutljivostni analizi pa smo predpostavili 10% zmanjšano preživetje.

Analiza je pokazala, da je v primeru uporabe nižjega začetnega odmerka pri bolnikih z UGT1A1 7/7 genotipom genotipizacija pri populaciji z afriškim poreklom in kavkazijcih učinkovitejša, kar se tiče preživetja bolnikov, in hkrati cenejša kot standardna terapija. Na 100 zdravljenih bolnikov z afriškim poreklom bi genotipizacija znižala stroške za \$46.704, pri populaciji s kavkazijskim poreklom pa za \$11.249, hkrati pa bi zaradi preprečenih hudih nevtropenij, ki lahko vodijo v smrtni izid, podaljšala preživetje pri prvi skupini za 0,040 leta, pri drugi skupini pa za 0,023 leta. Nasprotno bi genotipizacija pri azijski populaciji imela inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo



**Slika 2:** Alternativne klinične poti ter potencialni izidi pri določanju genotipa UGT1A1 pri terapiji z visokoodmernim irinotekanom (17).

**Figure 2:** Clinical pathways and associated outcomes with UGT1A1 genotyping in high-dose irinotecan therapy (17).

**Preglednica 2:** Povzetek farmakoeonomskih raziskav odmerjanja varfarina na podlagi genotipa v primerjavi s standardnim odmerjanjem.  
**Table 2:** Summary of pharmacoeconomic studies evaluating genotype-based warfarin dosing vs. standard warfarin dosing.

Raziskava (Avtor, leto)	Vrsta raziskave	Vidik raziskave	Časovni okvir analize	Strošek genotipizacije	Učinek genotipizacije	Osnovni rezultat
You 2004 (36)	Modelna, odločitveno drevo	plačnik, ZDA	1 leto	\$100	20% zmanjšanje hudih krvavitev, brez vpliva na TE, učinek traja vse leto	Dodaten strošek za preprečeno hudo krvavitev znaša \$5.778
Schalekamp 2006 (37)	Modelna, odločitveno drevo	plačnik, Nizozemska	1 leto	€55	20% zmanjšanje hudih krvavitev, brez vpliva na TE, učinek traja vse leto	Dodaten strošek za preprečeno hudo krvavitev znaša €4.233
McWilliam 2008 (38)	Modelna, ekonomski izračun	plačnik, ZDA	1 leto	\$150-\$350	57% zmanjšanje hudih krvavitev, 0-10% zmanjšanje možg. kapi, učinek traja vse leto	4.500-22.600 preprečenih hudih krvavitev, 0-3.840 preprečenih možg. kapi, od \$1,5 milijarde prihrankov do \$445 mio dodatnih stroškov
Eckman 2009 (39)	Modelna, odločitveno drevo v kombinaciji z markovskim modelom	plačnik, ZDA	doživljenjski	\$400	32% zmanjšanje hudih krvavitev, brez vpliva na TE, učinek traja 1 mesec	ICER=\$170.000 /QALY
You 2009 (40)	Modelna, odločitveno drevo	plačnik, ZDA	1 leto	\$200	7.3% zmanjšanje časa izven tarčnega območja INR, učinek traja vse leto	ICER=\$347.059/QALY, \$170.192 na preprečen dogodek, \$1.106.250/dodatno leto življenja
Patrick 2009 (41)	Modelna, markovski model	plačnik, ZDA	doživljenjski	\$475	8.5% absolutno povišanje deleža časa znotraj tarčnega območja INR, učinek traja 3 mesece	ICER>\$50.000/QALY
Meckley 2010 (42)	Modelna, markovski model	plačnik, ZDA	doživljenjski	\$175	zmanjšanje deleža časa nad ciljnim INR za 15% pri CYP2C9 mutiranim tipu in 8% pri VKORC1 mutiranim, učinek traja 6 mesecev, linearno upada	ICER=\$60.725/QALY

TE=tromboembolije; QALY=leto zdr. kakovostnega življenja; ICER=inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo

(ICER) \$6,8 milijonov na dodatno leto preživetja, kar je bistveno več kot je običajna sprejemljiva vrednost (v ZDA je pogosto citirana vrednost \$50.000 na dodatno leto (zdravstveno kakovostnega) življenja).

Ob predpostavki, da znižan odmerek irinotekana sicer zmanjša pojavnost hudih nevtropenij pri bolnikih z mutiranim genom, vendar hkrati za 10% zmanjša preživetje zaradi zmanjšane uspešnosti zdravljenja tumorja, je celokupno preživetje nižje kot pri standardni terapiji. Genotipizacija bi bila v takem primeru neustrezna. Uporaba G-CSF kot profilaktično zdravljenje, ki preprečuje hude nevtropenije, a hkrati omogoča ohranitev visokih odmerkov kemoterapije, je pri vseh populacijah vodila do ICER vrednosti nad \$3 milijonov za dodatno leto preživetja.

Podobna raziskava ameriških avtorjev, objavljena leto kasneje, je privedla do enakih ugotovitev (23). Določanje genotipa UGT1A1 je stroškovno učinkovito, vendar le v primeru, če znižan odmerek irinotekana ne zmanjša protitumorne učinkovitosti.

Delovna skupina za ovrednotenje genskih tehnologij v praksi in preventivi (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group) je odločila, da so trenutni dokazi nezadostni, da bi lahko priporočali oz. odsvetovali rutinsko testiranje genotipa UGT1A1 pri terapiji z irinotekanom (24). Do sedaj ni bila namreč objavljena nobena raziskava, ki bi prospektivno zabeležila koristi (zmanjšanje neželenih učinkov) in tveganja (zmanjšanje protitumorne učinka) zdravljenja na podlagi genotipizacije.

## 4 Določanje genotipa CYP2C9/VKORC1 pri terapiji z varfarinom

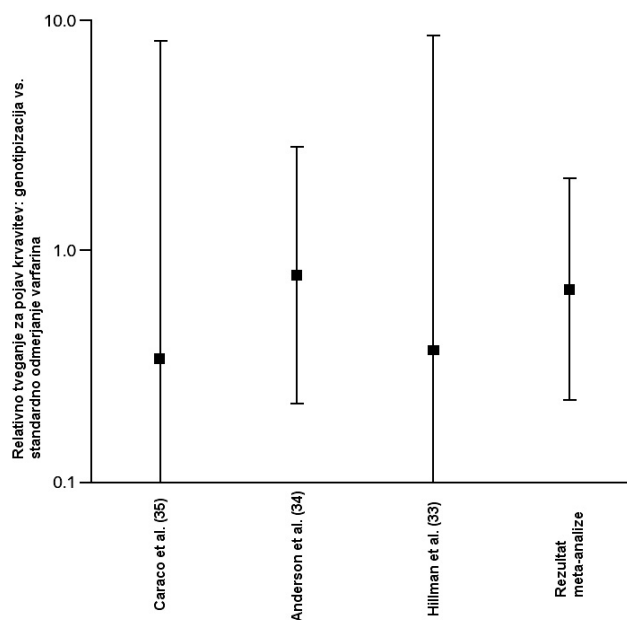
Najpogosteje uporabljeno in najbolj proučeno peroralno antikoagulacijsko zdravilo je varfarin. Zdravljenje z varfarinom zahteva reden laboratorijski nadzor z meritvijo protrombinskega časa oz. intenzitete antikoagulatnega učinka, ki se izraža z INR (international normalised ratio). Odmerjanje varfarina je izredno individualizirano in dnevni odmerek znaša od 0,5 do 50 mg (25). Znano je, da imajo bolniki z mutacijo na \*2 in \*3 alelih gena CYP2C9 nižji vzdrževalni odmerek varfarina zaradi zmanjšane presnove preko encima CYP2C9 (26-28). Ravno tako so odmerki varfarina nižji pri bolnikih z mutacijo na genu VKORC1, ki nosi zapis za encim vitamin K epoksid reduktazni kompleks 1, ki je tarčni encim, na katerega deluje varfarin (29-31). Leta 2007 je FDA oznanila spremembo povzetka glavnih značilnosti varfarina, v katerega je vključila informacijo o genotipu CYP2C9 in VKORC1 ter priporočila nižje začetne odmerke pri bolnikih z določenimi mutacijami na teh genih (32).

Prva pilotna raziskava, ki je proučevala koristi določanja genotipa CYP2C9 in naknadne prilagoditve začetnega odmerka, je dala obetajoče rezultate (33). Kmalu po spremembi povzetka glavnih značilnosti varfarina leta 2007 sta sledili objavi dveh randomiziranih, prospektivnih kliničnih raziskav, ki sta ugotavljali učinkovitost odmerjanja varfarina glede na genotip (34,35). Raziskavi sta prišli do nasprotujočih si ugotovitev. Caraco in sod. (35) so pri odmerjanju glede na genotip poročali o significantnem povečanju deleža časa, ko so imeli bolniki INR znotraj ciljnega območja, medtem ko Coumagen

raziskava (34) ni ugotovila significantnih razlik. Nobena izmed raziskav ni bila načrtovana tako, da bi odkrila significantne razlike v pojavnosti hudih krvavitev, vendar je bila pojavnost krvavitev numerično nižja v skupini z odmerjanjem varfarina na podlagi genotipa (slika 3).

Kmalu po objavi prvih priporočil za odmerjanje varfarina glede na genotip so raziskovalci objavili farmakoeconomске analize, ki so simulirale učinek terapije na podlagi genotipa. Prvotne analize so za namen modeliranja kliničnih in ekonomskih izidov uporabile odločitveno drevo, medtem ko so novejšie analize uporabile kompleksnejše modele markovskega tipa. Povzetek objavljenih analiz stroškovne učinkovitosti genotipizacije pri terapiji z varfarinom je prikazan v preglednici 2. Pred objavo rezultatov prospektivnih kliničnih raziskav o odmerjanju varfarina na podlagi genotipa so ekonomске analize, ki so temeljile na precej optimističnih predpostavkah o učinkovitosti genotipizacije, prihajale do zaključkov, da je genotipizacija stroškovno učinkovita (ima nizko inkrementalno razmerje stroškov in učinkovitosti) oz. vodi celo do prihrankov. Te analize so predpostavile relativno visoko bazično tveganje za zaplete, precejšnje zmanjšanje tveganja za krvavitve pri genotipizirani skupini in pa predvsem trajanje tega učinka tudi po obdobju, ko je vzdrževalni odmerek varfarina že dosežen. Ekonomске analize, narejene po objavi omenjenih prospektivnih kliničnih študij, uporabljajo bolj konzervativne predpostavke in prihajajo do nasprotnih ugotovitev, torej da genotipizacija ni stroškovno učinkovita.

V mednarodnih strokovnih krogih poteka debata o uporabnosti genotipizacije pred pričetkom terapije z varfarinom. Določeni strokovnjaki verjamejo, da bi genotipizacija izboljšala varnost in stroškovno učinkovitost terapije z varfarinom (43,44), medtem ko so



**Slika 3:** Relativno tveganje za pojavnost hudih krvavitev pri odmerjanju varfarina na podlagi genotipa glede na standardno terapijo (39).

**Figure 3:** Relative risk of severe bleeding events with genotype-based warfarin dosing vs. standard treatment (39).

drugi mnenja, da tak pristop zdravljenja trenutno še ni zrel za uporabo v praksi (45,46). Ne glede na nasprotna mnenja pa vsi soglašajo, da so potrebne prospektivne, randomizirane raziskave, ki bodo proučevale koristi genotipizacije pri terapiji z varfarinom. Trenutno potekata dve veliki, multicentrični, prospektivni študiji – ena v ZDA (Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics, COAG) (47) in druga v Evropi (European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy trial, EU-PACT) (48). Obe raziskavi bosta vključili več kot 1.000 bolnikov in imata tako dovolj velik vzorec, da bosta lahko ugotovili potencialne razlike v nadzoru INR.

Nedavno je bila objavljena raziskava MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study), ki je ugotavljala, ali genotipizacija pri terapiji z varfarinom zmanjša pojavnost hospitalizacij v primerjavi s standardno terapijo (49). Raziskava je prospektivno merila stopnjo hospitalizacije v šestih mesecih po pričetku zdravljenja pri odmerjanju varfarina na podlagi genotipa (N=896), za primerjalno skupino pa je uporabila dve zgodovinski kontrolni (N=2.688), vsako iz različnega časovnega obdobja. Protokol odmerjanja varfarina na podlagi genotipa je bil zelo ohlapen, s čimer se je raziskava skušala čim bolj približati dejanski klinični praksi. Zdravnik je bil le informiran o genotipu bolnika, brez obveze do nadaljnjih ukrepov in je imel proste roke pri odmerjanju varfarina. Raziskava je ugotovila, da terapija na podlagi genotipizacije signifikantno zmanjša tveganje za hospitalizacijo za pribl. 30%. Zanimiva ugotovitev je bila tudi, da je bila informacija o genotipu bolnika koristna tekem celotnega obdobja dveh mesecev od pričetka terapije, vendar je bilo preprečevanje zapletov največje, če je zdravnik čim prej dobil informacijo o genotipu.

Raziskava MM-WES je ugotavljala koristi genotipizacije v dejanski klinični praksi, česar raziskave s strogim protokolom ne zajamejo in je zato posplošitev njihovih rezultatov na dejansko prakso vprašljiva. Kljub temu pa je glavna pomanjkljivost raziskave MM-WES nerandomizacija oz. uporaba zgodovinske kontrolne skupine, zaradi česar je bila

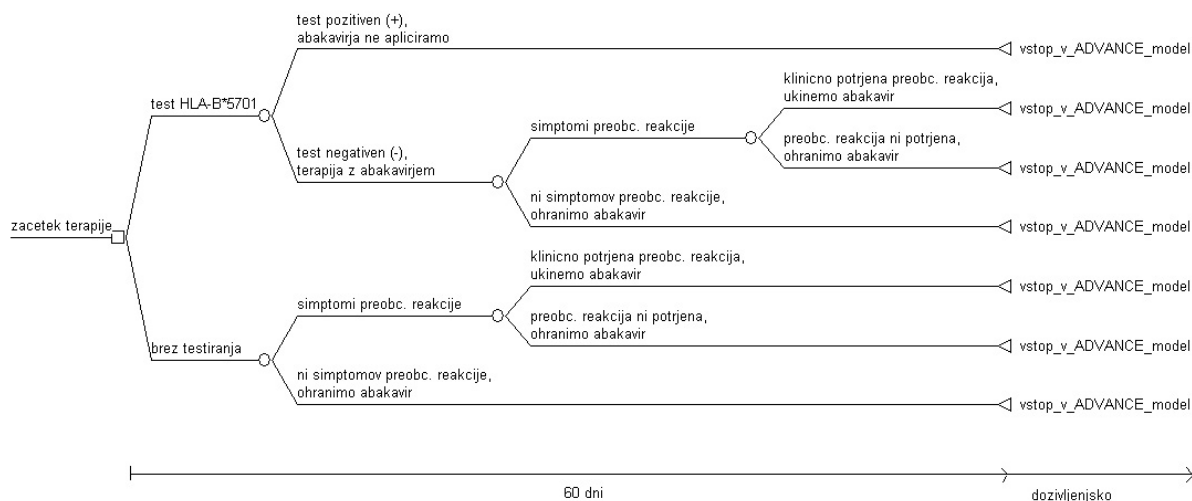
deležna javnih kritik (50). Tak načrt raziskave namreč dovoljuje, da so ugotovljene razlike med primerjanima skupinama posledica razlik v motečih spremenljivkah, kot je npr. večja opreznost pri terapiji z varfarinom pri tistih zdravnikih, ki so bili vključeni v genotipizacijsko skupino, ali pa sistematične razlike v zdravstvenem stanju bolnikov, kar so lahko že v osnovi vodile do manjšega tveganja za zaplete v genotipizirani skupini.

Uveljavitev genotipizacije pri terapiji z varfarinom v dejanski klinični praksi bo odvisna od njene učinkovitosti, varnosti in stroškov. Trenutna pozornost je osredotočena predvsem na razlike v učinkovitosti med odmerjanjem varfarina na podlagi genotipa in standardno terapijo. Dve veliki, randomizirani raziskavi, ki trenutno še potekata, bosta ponudili zanesljivejše odgovore na to vprašanje. Z objavo njihovih rezultatov bodo sledeče farmakoekonomske analize lahko podale čvrstejše zaključke o stroškovni učinkovitosti genotipizacije pri terapiji z varfarinom.

## 5 Določanje genotipa HLA-B\*5701 pri terapiji z abakavirjem

Abakavir je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Zdravilo je dobro učinkovito in varno, vendar se pri majhnem delu bolnikov pojavi preobčutljivostna reakcija na abakavir, ki lahko ogroža bolnikovo življenje (51). Raziskave so ugotovile povezavo med prisotnostjo alela HLA-B\*5701, ki se pojavlja se pri 3 do 5 odstotkih bolnikov, in tveganjem za preobčutljivostno reakcijo (52,53). Dve veliki prospektivni raziskavi sta pokazali, da je presejanje za HLA-B\*5701 pred zdravljenjem z abakavirjem signifikantno zmanjšalo pojavnost preobčutljivostnih reakcij (54,55).

Prospektivno določanje HLA-B\*5701 se danes v veliki meri priporoča (56-58). Poleg tega, da genotipizacija zmanjša samo pojavnost



**Slika 4:** Odločitveni model določanja HLA-B\*5701 pri terapiji z abakavirjem glede na standardno terapijo (59). ADVANCE= Antiretroviral Drug Valuation and Cost-Effectiveness model

**Figure 4:** Decision model of prospective HLA-B\*5701 screening vs no screening in therapy with abacavir (59). ADVANCE= Antiretroviral Drug Valuation and Cost-Effectiveness model

preobčutljivostnih reakcij, lahko deluje pozitivno tudi na bolnike, ki nimajo prisotnega polimorfizma, saj se bolniki z védenjem o genotipu počutijo bolj pomirjene in v manjši meri iščejo zdravstveno oskrbo zaradi simptomov, ki niso povezani s preobčutljivostno reakcijo. Vendar pa ima lahko gensko vodena terapija tudi negativne posledice. Sama prisotnost HLA-B\*5701 še ne pomeni, da bo bolnik zagotovo imel preobčutljivostno reakcijo. Tako določeni bolniki z HLA-B\*5701, ki bi sicer prenašali abakavir, tega zdravila ne dobijo.

Nedavno je bila objavljena raziskava, ki je ovrednotila stroške in koristi določanja HLA-B\*5701 pred terapijo z abakavirjem (59). Raziskava je z uporabo odločitvene analize ocenila koristi genotipizacije v primerjavi s standardnim pristopom (slika 4). Bolniki s pozitivnim testom na prisotnost HLA-B\*5701 dobijo namesto abakavirja režim, ki vsebuje tenofovir. Učinkovitost genotipizacije so povzeli po objavljeni raziskavi odprtega tipa (55). Rezultat analize je pokazal, da prospektivno določanje genotipa pred terapijo z abakavirom stane v povprečju \$US17/bolnika več kot standardna terapija, vendar prepreči 537 preobčutljivostnih reakcij na 10.000 bolnikov. Avtorji so z modelom diskretnih dogodkov analizirali tudi doživiljenjske stroške in koristi genotipizacije pri terapiji z abakavirjem glede na terapijo s tenofovirjem. V primerjavi s terapijo s tenofovirjem je genotipizacija pri terapiji z abakavirjem imela nižje stroške in je bila bolj učinkovita. Avtorji zaključujejo, da bi morala genotipizacija pri terapiji z abakavirjem postati del standardnega zdravljenja bolnikov, okuženih z virusom HIV.

Dve predhodni farmakoekonomski analizi sta prišli do enakega zaključka, da je genotipizacija pred terapijo z abakavirjem stroškovno učinkovita. Raziskava Hughes in sod. (60) je sicer upoštevala manjšo učinkovitost preprečevanja preobčutljivostnih reakcij, vendar višje stroške zdravljenja le-teh, kar je posledično vodilo do podobne ocene stroškov in koristi genotipizacije kot pri Kauf in sod. (59). Raziskava Schackman in sod. (61) je uporabila simulacijski model s katerim je primerjala stroške in učinkovitost genotipizacije pri terapiji z abakavirjem v primerjavi s terapijo s tenofovirjem. Avtorji so ocenili, da ima genotipizacija sicer večje koristi, vendar tudi višje stroške. Inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo (ICER) je znašalo \$US36.700 na dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY), kar je pod mejno vrednostjo \$50.000/QALY, ki se pogosto citira za mejno vrednost v ZDA. Razlog za različen rezultat v primerjavi s Kauf in sod. (59) je predvsem v upoštevanju različne učinkovitosti genotipizacije za HLAB\*5701. Medtem ko so Schackman in sod. (61) vhodne podatke povzeli po raziskavi PREDICT-1 (54), so Kauf in sod. (59) uporabili raziskavo ARIES (55), ki po njihovem mnenju bolje predstavlja učinkovitost genotipizacije v realnem kliničnem okolju.

Kljub nekaterih razlikam med farmakoekonomskimi raziskavami določevanja genotipa pri terapiji z abakavirjem so zaključki raziskav skladni – genotipizacija predstavlja stroškovno učinkovit način zdravljenja bolnikov, okuženih z virusom HIV.

## 6 Farmakoekonomske analize ostalih genskih testov

Poleg zgoraj naštetih farmakoekonomskih raziskav so bile objavljene številne druge, ki so proučevale stroškovno učinkovitost različnih genskih testov (62, 63). Raziskave, ki so analizirale določanje genotipa TMPT (tiopurin S-metiltransferaza) pred pričetkom terapije z

azatioprinom oz. metotreksatom skladno ugotavljajo, da je genotipizacija stroškovno učinkovita (64-70). Podobno ugotavljajo raziskave, ki so proučevale vlogo določanja nekaterih genov v tumorju pri zdravljenju raka (71,72). Genotipizacija pa se npr. ni izkazala za stroškovno učinkovito pri zdravljenju odvisnosti od nikotina (73,74), medtem ko za primer določanja mutacije faktor V Leiden raziskave dajo nasprotujoče si zaključke (75-77).

Splošen pregled objavljenih farmakoekonomskih analiz nam sicer lahko poda grobo sliko o stroškovni učinkovitosti posameznega testa, vendar je za natančnejšo oceno veljavnosti zaključka posamezne farmakoekonomske raziskave potrebno podrobno in kritično preučiti metodologijo, izbiro vhodnih podatkov ter predpostavke, ki so jih raziskovalci privzeli v raziskavi.

## 7 Sklep

Ključna dejavnika za uveljavitev farmakogenomskih pristopov zdravljenja sta njihova dodatna klinična vrednost glede na standardno terapijo in ekonomska upravičenost. Genotipizacija bo v prihodnosti zagotovo predstavljala standardni način zdravljenja različnih bolezenskih stanj. Poleg bazičnim raziskavam bo potrebno večji pomen nameniti tudi raziskavam, ki bodo proučevale učinkovitost in ekonomsko upravičenost genotipizacije pri pogojih, kakršni so v dejanski klinični praksi.

## 8 Literatura

1. Ghosh R, Ghosh S, Chawla S. Pharmacogenomics – practice and challenges. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 788-790.
2. Shi MM, Bleavins MR, de la Iglesia FA. Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 591-595.
3. Frueh FW. Real-world clinical effectiveness, regulatory transparency and payer coverage: three ingredients for translating pharmacogenomics into clinical practice. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 657-660.
4. Centers for Medicare & Medicaid Services. Decision Memo for Pharmacogenomic Testing for Warfarin Response (CAG-00400N). <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search.aspx>. Dostop: 03-04-2011.
5. Venstra DL, Higashi MK. Assessing the Cost-Effectiveness of Pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci* 2000; 2: 1-11.
6. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
7. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J et al. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1226-1236.
8. Hahn KK, Wolff JJ, Kolesar JM. Pharmacogenetics and irinotecan therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 2211-2217.
9. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4534-4538.
10. Mathijssen RH, Loos WJ, Verweij J et al. Pharmacology of topoisomerase I inhibitors irinotecan (CPT-11) and topotecan. *Curr Cancer Drug Targets* 2002; 2: 103-123.
11. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8170-8174.
12. Hall D, Ybaza G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML et al. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 591-599.

13. Fertrin KY, Goncalves MS, Saad ST, Costa FF. Frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene promoter polymorphisms among distinct ethnic groups from Brazil. *Am J Med Genet* 2002; 108: 117-119.
14. Lampe JW, Bigler J, Horner NK, et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1\*28 and UGT1A6\*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 341-349.
15. Liu JY, Qu K, Sferruzza AD, et al. Distribution of the UGT1A1\*28 polymorphism in Caucasian and Asian populations in the US: a genomic analysis of 138 healthy individuals. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 693-696.
16. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1290-1295.
17. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 539-549.
18. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
19. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848-1852.
20. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
21. Kaye SB, Paul J, Cassidy J et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. *Scottish Gynecology Cancer Trials Group. J Clin Oncol* 1996; 14: 2113-2119.
22. Samson MK, Rivkin SE, Jones SE et al. Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. *A Southwest Oncology Group study. Cancer* 1984; 53: 1029-1935.
23. Gold HT, Hall MJ, Blinder V, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 before irinotecan administration for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115: 3858-3867.
24. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? *Genet Med* 2009; 11: 15-20.
25. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1095-1106.
26. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719
27. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287:1690-169
28. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96: 1816-1819.
29. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105:645-649.
30. Wadelius M, Chen LY, Downes K et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005;5: 262-270.
31. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-2293.
32. You JH. Pharmacoeconomic evaluation of warfarin pharmacogenomics. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 435-441.
33. Hillman MA, Wilke RA, Yale SH et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res* 2005; 3:137-145.
34. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563-2570.
35. Caraco Y, Blotnick S, Muzkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:460-470.
36. You JHS, Chan FWH, Wong RSM et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb Haemost* 2004; 92: 590-597.
37. Schalekamp T, Boink GJ, Visser LE et al. CYP2C9 genotyping in acenocoumarol treatment: is it a cost-effective addition to international normalized ratio monitoring? *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:511-520.
38. McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. Healthcare impact of personalized medicine using genetic testing: an exploratory analysis for warfarin. *Pers Med* 2008; 5:279-84
39. Eckman MH, Rosand R, Greenberg SM et al. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 150:73-83.
40. You JHS, Tsui KKN, Wong RSM et al. Potential clinical and economic outcomes of CYP2C9 and VKORC1 genotype-guided dosing in patients initiating warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:540-547.
41. Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 429-436.
42. Meckley LM, Gudgeon JM, Anderson JL et al. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:61-74.
43. Kim MJ, Huang SM, Meyer UA et al. A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:138-146.
44. Wadelius M. Use of pharmacogenetics in guiding treatment with warfarin. *Clin Chem* 2009; 55: 709-711.
45. Rosove MH, Grody WW. Should we be applying warfarin pharmacogenetics to clinical practice? No, not now. *Ann Intern Med* 2009; 151:270-273.
46. Eby CS. Pharmacogenetics-based initial dosing of warfarin: not ready for prime time. *Clin Chem* 2009; 55: 712-714.
47. Clarification of optimal anticoagulation through genetics (COAG). <http://clinicaltrials.gov/Dostop:03-04-2011>.
48. van Schie RMF, Wadelius M, Kamali F et al. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics* 2009; 10:1687-1695.
49. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2804-2812.
50. Ginsburg GS, Voora D. The long and winding road to warfarin pharmacogenetic testing. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2813-2815.
51. Hetherington S, McQuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23:1603-1614.
52. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-1122.
53. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:99-102.
54. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B\*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-579.
55. Young B, Squires K, Patel P et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B\*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22: 1673-1675.
56. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2011.



- <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>  
Dostop: 03-04-2011.
57. Gazzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9: 563-608.
  58. Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society – USA panel. *JAMA* 2008; 300: 555-570.
  59. Kauf TL, Farkouh RA, Earnshaw SR et al. Economic efficiency of genetic screening to inform the use of abacavir sulfate in the treatment of HIV. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:1025-1039.
  60. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC et al. Cost-effectiveness analysis of HLA B\*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 335-342.
  61. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP et al. The cost-effectiveness of HLA-B\*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; 22: 2025-2033.
  62. Wong WB, Carlson JJ, Thariani R et al. Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1001-1013.
  63. Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmacoeconomic studies of pharmacogenomic tests. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1573-1590.
  64. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 767-781.
  65. Kim SK, Jun JB, El-Sohemy A et al. Cost-effectiveness analysis of MTHFR polymorphism screening by polymerase chain reaction in Korean patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 2006; 33: 1266-1274.
  66. van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 783-792.
  67. Oh KT, Anis AH, Bae SC. Pharmacoeconomic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism screening by polymerase chain reaction for treatment with azathioprine in Korea. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 156-163.
  68. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J et al. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2239-2247.
  69. Winter J, Walker A, Shapiro D, et al. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 593-599.
  70. Marra CA, Esdaile JM, Anis AH. Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine. *J Rheumatol* 2002; 29: 2507-2512.
  71. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM et al. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer* 2007; 109: 1011-1018.
  72. Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005; 11: 313-324.
  73. Welton NJ, Johnstone EC, David SP et al. A cost-effectiveness analysis of genetic testing of the DRD2 Taq1A polymorphism to aid treatment choice for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 231-240.
  74. Heitjan DF, Asch DA, Ray R, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing to tailor smoking-cessation treatment. *Pharmacogenomics J* 2008; 8: 391-399.
  75. Smith KJ, Monsef BS, Ragni MV. Should female relatives of factor V Leiden carriers be screened prior to oral contraceptive use? A cost-effectiveness analysis. *Thromb Haemost* 2008; 100: 447-452.
  76. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-110.
  77. Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999; 72: 646-651.

# Infekcije urogenitalnega trakta

## Infections of the urogenital tract

Andrej Kmetec

**Izvleček:** Infekcije urogenitalnega sistema so zelo pogoste in predstavljajo tako zdravstveno kot ekonomsko breme. Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia coli*, do okužbe pride navadno ascendentno, bakterije izvirajo iz predela presredka, nožnice in anusa. Razvoj okužbe je odvisen od virulencne sposobnosti patogenega organizma in obrambne sposobnosti gostitelja. Okužba zajame lahko spodnji ali zgornji del sečil in povzroča značilne klinične znake. Asimptomatsko bakteriurijo ni potrebno zdraviti, če ni bolnik ogrožen zaradi drugih bolezni. Med mladimi so pogoste okužbe spodnjih sečil s klamidijami, tuberkuloza sečil je pri nas redko spoznana bolezen. Temeljno načelo zdravljenja je izbrati antibiotik, ki doseže ustrezno koncentracijo protimikrobnega zdravila v seču, da ostane koncentracija zdravila nad minimalno inhibitorno koncentracijo uropatogenega organizma dovolj dolgo. Za uspešno zdravljenje zapletenih okužb je potrebno sodelovanje infektologa in urologa.

**Ključne besede:** *infekcije urogenitalnega trakta, virulenca, odpornost gostitelja, infekcije spodnjih in zgornjih sečil, načela zdravljenja*

**Abstract:** Urogenital infections are very common and present medical and economic burden. The most frequent causative agent is *Escherichia coli* which spreads ascendently from perineal and anal region or vagina. Infection depends upon virulence ability of pathogenic organisms and host immunity defense. Contamination can spread on lower or upper part of urinary tract giving typical clinical presentation. Asymptomatic bacteriuria should not be treated unless the patient is compromised. Chlamydial infections of lower urinary tract are often in young people, tuberculosis is rarely recognised disease. Basic principle of therapy is to choose antibiotic capable to achieve high level of antimicrobial agent in urine and duration that this level remains above the minimal inhibitory concentration of the infecting organism. Therapy of complicated urological infections depends upon close cooperation with infectologists and urologists.

**Key words:** *infections of the urogenital tract, virulence, host immunity, presentation of lower and upper urogenital infections, principles of therapy*

## 1 Uvod

Urogenitalne okužbe (infekcije urinarnega trakta, UTI) so najpogostejše bakterijske okužbe v razvitih deželah in predstavljajo zaradi obolevnosti in zdravljenja z antibiotiki veliko ekonomsko breme (1). Uropatogeni organizmi izhajajo iz lastne bolnikove flore, ki se nahaja v presredku okoli analne odprtine, v ingvinalnih predelih in okoli spolovil, zlasti v nožnici. Od tod prodirajo navzgor skozi sečnico, mehur in po sečevodih vse do ledvic. Pri ženskah je sečnica kratka, 3-4 cm, v bližini anusa in nožnice, zato so okužbe sečil pri ženskah pogostejše, saj 40 %-50 % žensk doživi v življenju vsaj eno okužbo sečil (1). Okužbe sečil delimo na nezapletene, ki se pojavijo pri zdravem bolniku z strukturno in funkcionalno normalnimi sečili. Zapletene okužbe se pojavijo, če gre za strukturno ali funkcionalno spremenjeno stanje sečil kot je pri zaporah v sečilih, vstavljenih katetrih oziroma tujkih, po operacijah ali poškodbah. Te vrste okužb so pogostejše pri moških in zlasti v bolnišnicah (2).

Najpogostejši vzrok nezapletenih okužb sečil je v 80 % *Escherichia coli* (*E.coli*), v 20 %-40 % je prisotna pri zapletenih in do 40 % pri bolnišničnih okužbah (3, 2). Najpogostejši patogeni organizmi so prikazani v tabeli 1. Pri bolnišničnih okužbah dobimo pogosteje še *Citrobakter*, *Enterobakter spp.*, in *Seracijo*. *Stafilococcus spp.* pa najdemo kot vzrok okužbe zlasti pri mladih dekletih.

Anaerobne organizme najdemo predvsem pri redkih okužbah v predelu mošnje, prostate ali v perinefritičnem abscesu. Izolirani so predvsem anaerobni koki in *Clostridium perfringens*.

Okužba z *Mycobacterium tuberculosis* je danes v Evropi in pri nas redka, vendar je po WHO še vedno ena najpogostejših okužb v revnih deželah, saj zanjo zbolijo letno skoraj 10 milijonov prebivalcev (4).

Pri okužbi gre za medsebojno delovanje patogenega organizma in gostitelja. Uspešna okužba sečil je posledica delno povečane virulencne bakterije, mesta razvoja okužbe in oslabilnega gostiteljevega obrambnega sistema (5).

## 2 Virulenčni dejavniki

Sposobnost, da bakterije povzročijo bolezen je odvisna zlasti od njihove zmožnosti, da razvijejo virulencne dejavnike, kar razlikuje patogene vrste od nepatogenih. Ti dejavniki so zlasti fimbrialni adhezini, ki najdejo tarčna mesta na površini celic na katere se vežejo in afimbrijski adhezini. Poleg tega naredijo bakterije na površini tujkov, kot so katetri, biofilm, ki preprečuje delovanje antibiotikov. Nekatere imajo tudi sideroformni sistem, ki odstrani železove ione iz mesta naselitve. Toksini, kot je  $\alpha$  hemolizin povzročajo vnetne procese in uničujejo tkiva. Uropatogene bakterije so sposobne tvoriti polisaharidne kapsule, ki jih ščitijo pred obrambo gostitelja (3). *Proteus*

**Tabela 1:** Patogeni organizmi pri okužbah sečil

Tip okužbe	Vzročni patogen organizem
Akutni nezapleteni cistitis	E. coli
Rekurentni cistitis	S. saprophyticus
Akutni nezapleteni pielonefritis	P. mirabilis K. pneumoniae
Zapletene okužbe	E. coli K. pneumoniae P. mirabilis Enterokoki P. aeruginosa
S katetrom povezane okužbe	E. coli Gram pozitivni enterokoki

mirabilis izdeluje encim ureazo, ki razgradi urejo na amoniak in ogljikov dioksid. V alkalnem seču precipitirajo soli sečne kisline in tvorijo sečne kamne (3).

### 3 Gostiteljeva odpornost

Sečila imajo svoj obrambni sistem, ki onemogoča vstop bakterij in napredovanje v zgornji del sečil. Že v predelu sečnice in okoli nožnice so laktobacili, koagulaza negativni stafilokoki, korinebakterije in streptokoki, ki predstavljajo oviro pri širjenju uropatogenih bakterij. Določeno vlogo imajo tudi ciklični hormonski vplivi pri ženski, ki pa še niso povsem pojasnjeni. Urin deluje antibakterijsko zaradi svoje osmolalnosti, pH, koncentracije sečnine in sposobnosti, da s curkom odplakne in zniža koncentracijo bakterij. V ledvicah se izloča Tamm-Horsfallova beljakovina, ki ima imunoregulatorno delovanje in usmerja imunski odgovor. V sečnici in zlasti v mehurju se izločajo lokalno imunoglobulini IgG, IgA in IgM in citokini, kar sproži mobilizacijo neutrofilcev, makrofagov in dendritičnih celic (6). Obrambni sistem sečil pa porušijo zlasti nekatere bolezni kot je sladkorna bolezen, vezikouretralni refluks, papilarna nekroza, anatomske nepravilnosti in zlasti delna ali popolna zapora sečil. Tujki, vstavljeni ali vgrajeni v sečila so pogosto mesta naselitve bakterij, ker te na njih naredijo biofilm in antibiotiki težje prodrjejo do njih (7).

## 4 Infekcije spodnjih sečil in genitala

### 4.1 Akutni epididimitis

Akutni epididimitis je nenadno nastala otekline z bolečino in vnetnimi znaki v predelu obmodka, navadno se pojavi le na eni strani. V preteklosti smo opazovali, da je nastal predvsem po koncu pubertete v srednji življenjski dobi ali še kasneje. Povzročitelji so bili predvsem običajni uropatogeni organizmi iz skupine enterobakterij. Danes se lahko pojavi vnetje že dosti prej in je posledica okužbe s spolno prenosljivimi organizmi kot je s Chlamidio trachomatis, redkeje z Neisserio gonoreje (8). Lahko so povzročitelji tudi glivice, poškodbe ali kemično draženje zaradi refluksa seča po semenovodih. Okužba se navadno prenaša iz sečnice zaradi uretritisa, prostatitisa ali cistitisa. Akutno vnetje lahko preide v kroničnega, v obmodku in semenovodih nastanejo vnetne zadebelitve- granulomi, v katerih se še v 15 % lahko izolirajo povzročitelji vnetja. Akutni epididimitis pa lahko ob veliki

virulenci uropatogenih organizmov in oslABLJENI odpornosti gostitelja preide v gnojno vnetje- absces, tedaj je potrebno kirurško zdravljenje, ki se navadno konča z odstranitvijo moda in obmodka (9, 10). Akutni epididimitis začnemo zdraviti predvsem s fluorokinolonskimi preparati razen, če sumimo na spolno prenosljive patogene organizme, v težjih primerih zdravimo z aminoglikozidnimi antibiotiki ali z makrolidi (11). Priporočljiv je tudi počitek, protivnetna in protibolečinska zdravila.

### 4.2 Prostatitis

Prostatitis ni enotna bolezen, zato ugotovimo pri bolnikih lahko celo vrsto težav od akutnih vnetnih znakov z bolečinami v presredku in nad sramnico, do težav s pogostim uriniranjem, oslABLJENIM curkom in izcedkom iz sečnice. Razdelimo ga na akutni bakterijski, kronični bakterijski, kronični nebakterijski prostatitis in kronični prostatitis (vnetni ali nevnetni), imenovan tudi sindrom kronične medenične bolečine in asimptomatski vnetni prostatitis (12). Ta razdelitev se nekoliko razlikuje od starejše po Drachu (13).

*Akutni bakterijski prostatitis* je redek, srečamo ga le v 10 %, in se kaže kot nujno stanje s povišano telesno temperaturo, bolečinami in težavami pri uriniranju, lahko pride celo do zapore seča. Prostata je napeta in pri tipanju zelo boleča. Najpogostejši povzročitelj je E. coli. Diagnozo potrdimo predvsem s transrektalnim ultrazvokom (TRUZ), med laboratorijskimi preiskavami pa ugotovimo zvišan CRP, urinokultura je pozitivna, nekoliko je povišan tudi PSA, ki se po koncu zdravljenja ponovno zniža (14). Zdravimo ga s fluorokinoloni, v težjih primerih z aminoglikozidnimi in cefalosporinskimi antibiotiki. Če po 2-3 dneh ni zboljšanja težav, sumimo, da je nastal prostatični absces, ki je zaplet akutnega prostatitisa v 2 % - 18 %. Zdravljenje abscesa je kirurško, navadno z endoskopsko tehniko (14, 11).

*Kronični bakterijski prostatitis* pogosto sledi po umiritvi akutnega vnetja. Bakterije preživijo v prostatičnih vodih, delno zaradi pH okolja, delno pa zaradi biofilma, ki ga naredijo. Pogosto povzroča sindrom spodnjih sečil, kot pogosto in pekoče uriniranje, občasne izbruhe vročine, bolečine v spolovilu in presredku. Povzročča tudi motnje erekcije in slabšo plodno sposobnost (15). Potrebno je podaljšano zdravljenje s fluorokinoloni vsaj 4 - 6 tednov, če ni uspešno, je potrebno zdravljenje tudi ponoviti. Pri kroničnem prostatitisu se sčasoma v prostatičnem tkivu pojavijo kamni-prostatoliti, ki so lahko izvor kasnejših okužb.

*Kronični nebakterijski prostatitis* ali sindrom kronične medenične bolečine je najbolj pogosta oblika prostatitisa, ki se kaže z bolečinami za sramno kostjo in v spolovilu, slabim curkom, krvavo obarvano semensko tekočino in bolečimi ejakulacijami. Povzročitelja navadno ne dokažemo, lahko pa najdemo mikroskopsko v izcedku po masaži prostate levkocite in govorimo o vnetnem tipu ali pa levkocitov ne najdemo in govorimo o nevnetnem tipu. Bolečino povzročajo vnetni posredniki, krč mišic medeničnega dna, gladkih mišic, ki so v prostati in ob njej. Pri nekaterih bolnikih antibiotiki, predvsem pa nesteroidni antireumatiki lahko umirijo težave zaradi zaviranja delovanja nekaterih citokinov, ki jih sicer najdemo pri tej vrsti prostatitisa v semenski tekočini (16).

*Asimptomatski vnetni prostatitis* ne povzročča tipičnih simptomov. Moški imajo lahko znake benigne hiperplazije prostate, levkocite v spermi, težave s plodnostjo in povišan PSA, ki se po antibiotičnem zdravljenju

vrne v 53 % na normalo (17). Kljub zdravljenju z antibiotiki se plodnost glede na spermogram le delno zboljša (17).

### 4.3 Nezapleteni cistitis

Nezapleteni cistitis je najpogostejša okužba spodnjih sečil zlasti pri premenopavzalnih ženskah. Pokaže se z značilnimi znaki kot je pogosto in pekoče uriniranje, navadno brez povišane telesne temperature, včasih tudi s krvavim sečem. Povzročitelj je v 90 % E.coli, zato zadostuje le mikroskopska analiza seča brez urinolulture. Zdravljenje je po priporočilih (18) s trimetoprim/sulfametoksazolom tri dni, nitrofurantoinom pa sedem dni. Dejavniki tveganja za razvoj cistitisa so spolni odnosi, diafragma, spermicidi in pogostejše predhodne okužbe sečil.

### 4.4 Zapleteni cistitis

Zapleteni cistitis se pojavi pri funkcionalno ali strukturno spremenjenih spodnjih sečilih kot je pri nevrogenem mehurju, po operacijah na mehurju, kamnih, tumorjih v sečilih, sladkorni boleznii ali pa v kronično zastalem seču v mehurju kot je pri povečani prostati. Sprva se pojavi predvsem pogosto in pekoče uriniranje, kasneje pa še sistemski znaki z ledveno bolečino, povišano temperaturo in mrzlico. Okužba se pogosto razširi na zgornja sečila in razvije se lahko tudi urosepsa. Najpogostejše gre za mešano vrsto povzročiteljev, prisotne so lahko E. coli, Pseudomonas, Klebsiela, Seracija, enterokoki. Diagnoza sloni na izolaciji povzročitelja iz seča ali tudi krvi. Zdravljenje je praviloma potrebno z antibiotiki po antibiogramu glede na urino ali hemokulturo, poleg tega je potrebna še splošna podpora z infuzijami elektrolitov ter s proti bolečinskimi zdravili (19).

## 5 Infekcije zgornjih sečil

### 5.1 Akutni pielonefritis

Akutni pielonefritis je akutno vnetje ledvic in ledvičnih izvodil, ki jo spremlja značilna klinična slika z bolečinami v ledvenem predelu, povišano telesno temperaturo ter znaki splošne slabosti, včasih tudi povračanje. Povzročitelj je v 80 % E. coli. Ker povzročitelj lahko preide v krvni obtok, se pojavi bakteriemija, bolnik dobi napade mrzlice. Bolezen ugotovimo na podlagi kliničnih znakov, potrdimo jo z urinokulturo, v seču najdemo leukocite in leukocitne cilindre. Ultrazvočna preiskava pokaže nabreklo, edematozno ledvico s sočnimi papilami. Potrebna je tudi ultrazvočna preiskava, da izključimo možnost deformacij, kamnov, tumorjev ali drugih nepravilnosti v zgornjih sečilih (20), ki bi lahko povzročile razvoj ledvičnega abscesa in nastanek pionefroze.

### 5.2 Ledvični absces

Ledvični absces je gnojna vsebina v ledvičnem tkivu. Še pred desetletji je bil glavni povzročitelj stafilokok, ki se je hematogeno zasejal v ledvico. Ustrezni diagnostični postopki, predvsem pa antibiotično zdravljenje navadno ozdravijo ledvični absces, tako, da kirurški poseg ni potreben. Danes je večja možnost, da se patogeni organizmi vnesejo preko sečnice in mehurja ali s kože v ledvico pri vstavljanju opornic in nefrostom v ledvico (21,22, 23). Ledvični absces se lahko razširi v okolico in govorimo o *perinefritičnem abscesu* ali celo abscesu, ki se širi *ob mišici psoas* navzdol v retroperitonealni prostor.

Samo antibiotično zdravljenje navadno ne zadostuje, potrebno je gnojno vsebino izprazniti, bodisi z vstavitvijo drenažne cevi ali pa s kirurško odprto metodo.

Pri zapori v zgornjem delu sečil lahko okužba v zaprtem in razširjenem votlem sistemu ledvice povzroči **pionefrozo**. Povzročitelji so navadno enterobakterije. Gnojna vsebina in zapora hitro povzročita nepopravljivo uničenje ledvičnega tkiva, zato je potrebno zaporo čim prej sprostiti z vstavitvijo opornice ali boljše nefrostome ob ustreznem antibiotičnem zdravljenju, navadno s fluorokinoloni ali aminoglikozidnimi antibiotiki (24).

## 6 Klamidijske okužbe

V zadnjih desetletjih se je močno povečala pojavnost okužb s klamidijami, predvsem s Chlamydia trachomatis. Gre za spolno prenosljivo okužbo, ki je razširjena zlasti med mladimi in pogosto poteka povsem brez težav ali pa se pokaže kot uretritis. Bolniki imajo pekoče uriniranje in izcedek iz sečnice, ki je belkast, prozoren (25). Nezdravljena okužba se razširi v območje in povzroči epididymitis, ki je pri mlajših moških pogostna okužba in poteka lahko tudi brez predhodnega uretritisa. Pri 1 % moških z nezdravljenim uretritisom se pojavi artritis, tretjina okuženih razvije sliko Reiterjevega sindroma (artritis, uretritis, konjunktivitis). Tudi kronični nebakterijski prostatitis, kjer ne najdemo običajnih uropatogenih organizmov, lahko povzroča okužba s klamidijami. Pri ženskah je okužba povezana zlasti z vnetjem rotil in poteka celo v 40 % brez bolezenskih znakov. Okužba s C. trachomatis je najpogostejša povzročiteljica neplodnosti, zunajmaternične nosečnosti in bolečin v mali medenici (26).

Diagnozo povzročitelja postavimo s kužnino, dobljeno z brisom iz sečnice, nožnice, izcedkom iz prostate ali iz jutranjega seča. Zdravljenje je najpogosteje uspešno z azitromicinom, ali doksicilinom, alternativno tudi z eritromicinom in ofloksacinom.

## 7 Asimptomatska bakteriurija in bakteriurija pri starejših

Asimptomatska bakteriurija (AB) je mikrobiološka diagnoza okužbe sečil z izolacijo določenega števila bakterij v seču, vendar poteka brez kliničnih znakov. Povzročitelji so koagulaza negativni stafilokoki in E. coli ter drugi enterokoki. Diagnozo potrdimo, če dobimo v dveh zaporednih vzorcih seča več kot  $10^5$  cfu/ml organizmov (cfu – colony forming organisms, to je živih organizmov). Pojavnost asimptomatske bakteriurije je pri predmenopavzalnih ženskah 5 %-10 %, kasneje pa med 10 % in 20 %. Pri moških je v enakem obdobju za polovico manjša (27). Danes prevladuje mnenje, da je ni potrebno zdraviti, razen pri nosečih ženskah, po presaditvah organov, posegih na sečilih, pri nevrogenem mehurju, sladkornih bolnikih (28). Nekateri so tudi mnenja, da je AB celo koristna pri mladih dekletih, zdravih ženah in tudi pri bolnikih s poškodbo hrbtenice. Mnenje, ki podpira to domnevo je, da antibiotično zdravljenje AB poruši normalno floro v spodnjih sečilih in omogoči vdor bolj patogenih organizmov, drugo mnenje pa pravi, da pri AB kolonizacija z manj virulentnimi bakterijami preprečuje vdor bolj virulentnih oblik (29).

S starostjo pa tudi narašča pogostnost bakteriurije, ki je lahko tudi asimptomatska, vendar pogosto poteka neznatno, brez odgovora

organizma na okužbo, ker je oslabiljena odpornost organizma. Bakteriurija pri starejših je posledica slabše higijene, uhajanja seča, nošenja plenice, strukturnih in anatomskih nepravilnosti v sečilih. Pogosto se običajnim uropatogenim organizmom pridružijo še druge bakterije kot je proteus in klebsiela, ki lahko sprožita nastanek fosfatnih kamnov v ledvicah. Posledica je zapora sečil, hidronefroza ali pionefroza, ki potekajo tiho, brez kliničnih znakov in povzročijo lahko nenaden razvoj urosepse.

## 8 Tuberkuloza sečil

Danes je pri nas okužba z *Mycobacterium tuberculosis* dokaj redka, vendar bolezen ni povsem izginila. V svetu se letno okuži deset milijonov ljudi, predvsem v revnih deželah. Zaradi slabe odpornosti (besežiranje) prebivalstva, migracij, bolnikov z AIDS, ki pogosto zbolijo tudi za TBC in ne nazadnje raztopino z BCG (*Bacillus Calmette-Guerine*) uporabljamo za zdravljenje površinskega raka mehurja, zato se bolniki ali svojci lahko okužijo in zbolijo za TBC (31).

Na možnost okužbe z bacilom tuberkuloze pomislimo pri okužbah sečil, kjer ugotovimo sterilno piurijo, in kjer običajni antibiotiki niso učinkoviti. Uriniranje je pekoče, pogostno in dražeče. Pri preiskavi pa ugotovimo spremembe na sečilih tako na ledvicah, sečevodih, mehurju in zlasti na obmodkih. Prvotno vstopno mesto so pljuča, bacili pa ostanejo neaktivni lahko več let in se aktivirajo tudi po desetih ali dvajsetih letih ter se hematogeno razširijo, najpogosteje v urogenitalne organe. Na mestu naselitve bacilov se naredijo granulomi, ki uničujejo tkiva, kasneje pa, po koncu zdravljenja nastanejo vezivne brazgotine, ki povzročijo zožitve, zapore in deformacijo sečnih organov. Zelo pogosto tuberkulozna okužba zajame obmodek, ki postane zadebeljen, boleč, prav tako tudi semenovod. Vnetje se razširi lahko na prostato in sečni mehur. Tuberkulozno vnetje mehurja povzroča sprva težave pri uriniranju, podobno kot običajna vnetja, kasneje, ko se vezivno vrašča v mišice, se mehur skrči in se zmanjša njegova prostornina. Na sečevodu nastanejo zožitve, pride do zapore seča, hidro ali pionefroze. Na ledvicah se naredijo značilni granulomi in razjede-kaverne, ki uničujejo ledvično tkivo, kar v končni fazi povzroči odmrtje ledvice (31).

Sodobni princip zdravljenja temelji na dvomesečnem zdravljenju s tremi ali štirimi tuberkulostatiki (rifampicin, izoniazid, pirazinamid in/ali etambutol), sledi štirimesečno zdravljenje z dvema (rifampicin in izoniazid). Pri zapletenih okužbah je zdravljenje podaljšano na devet ali dvanajst mesecev (31).

## 9 Načela zdravljenja

Za učinkovito zdravljenje okužb sečil je potrebno doseči ustrezno koncentracijo protimikrobnega zdravila v seču in trajanje delovanja oziroma, da koncentracija zdravila ostane nad minimalno inhibitorno koncentracijo uropatogenega organizma dovolj dolgo. Koncentracija zdravila v seču je nekajkrat večja kot v serumu. Za zdravljenje nezapletenih okužb je koncentracija zdravila v krvi manj pomembna, razen pri bakteriemiji, mrzlici, zapletenih okužbah organov zlasti ledvic in prostate.

Za zdravljenje je pomembno čas začetka zdravljenja, način (peroralni ali parenteralni), trajanje, izbira antibiotika in ustrezna doza zdravila.

Ob neustreznem izboru, dozi in trajanju zdravljenja lahko pride do relapsa, to je okužba z istimi bakterijami kot so bile prvotne v manj kot 2 tednih. Bakterije v sečilih so kljub zdravljenju še vedno prisotne kot žarišče iz katere se razvije ponovna infekcija. Če pa pride do ponavljajoče okužbe v več kot 2 tednih, vendar z drugimi bakterijami izven sečil, je to reinfekcija. Dejavniki tveganja za okužbo sečil so namreč še vedno prisotni. Pri reinfekcijah lahko pogosto ugotovimo, da so vzrok prirojene ali pridobljene nepravilnosti v sečilih. Vzrok ponavljajočih okužb je torej dvojen in za uspešno zdravljenje jih moramo prepoznati in ločiti, saj je od tega odvisno uspešno ozdravljenje (32).

## 10 Zaključek

Urogenitalne infekcije se danes uspešno zdravijo z ustreznimi antibiotiki. Potrebno je izbrati tistega, ki deluje hitro in učinkovito, kar pomeni, da moramo poznati tudi njegove farmakokinetične lastnosti. Zdravljenje je multidisciplinarno zlasti v povezavi z infektologi. Posebna težava so danes okužbe uroloških bolnikov z ESBL in MRSA bakterijami, ki zahtevajo posebno obravnavo in izolacijo bolnikov. Na uroloških oddelkih se zdravijo predvsem bolniki z zapletenimi okužbami in bolezenskimi spremembami, ki potrebujejo tudi kirurško zdravljenje, katero poleg antibiotičnega zdravljenja pripomore k ozdravitvi bolnika.

## 11 literatura

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections, morbidity and economic costs. *AmJMed* 2002;113 (Suppl 1A):5-13.
2. Ronald A. The etiology of urinary tract infections: traditional and emerging pathogens. *Dis on*, 2003.49 (2):71-82.
3. Dobrindt U, Hacker J. Uropathogens and virulence factors. In Naber GK et al *Urogenital infections*, EAU 2010: 4-22.
4. Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol*, 2001;11:93-6.
5. Schaffer A, Schaeffer E. Infections of the urinary tract. In Wein JA et al *Campbell-Walsh urology*. Saunders 2007 (9):223-301.
6. Bauer WH, Bessler GW. Immunology of the urinary tract. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections*, EAU 2010: 42-56.
7. Tenke P, Koves B, Uehara S, Kuman H, Hultgren S, Hung C. The role of biofilm infection in urogenital infections. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections*, EAU 2010: 57-68.
8. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Chlamydial infections in urology. *World J Urol*, 2006. 24(1):4-12.
9. Ludwig M. Diagnosis and therapy of acute prostatitis, epididymitis and orchitis. *Andrologia*, 2008. 40(2):76-80.
10. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. In Armstrong D, Cohen J. eds. *Infectious diseases*. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999: 1-58.
11. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botta H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. *EAU* 2011: 73-5.
12. Krieger JN, Nyberg L, Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*, 1999. 282(3): 236-7
13. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign disease associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978; 120:266.
14. Syn Ha U, Yong-Hyun C. Acute bacterial prostatitis. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections*, EAU 2010: 714-27.
15. Wagenlehner FME, Krieger NJ. Treatment of chronic bacterial prostatitis. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections*, EAU 2010: 728-43.

16. Alexander RB, Ponniah S, Hasley J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis. /chronic pelvic pain syndrom. *J Urol* 1998;52: 744-6.
17. Potts JM. Prospective identification of national institutes of health cathegory IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000;164: 1550-3.
18. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, tenke P, Wagenlehner F. Unccomplcated UTIs in adults In Guidelines on urological infections. *EAU* 2011: 15-27.
19. Sundquist M, Kahlmeter G. complicated and healthcare associated urinary tract infections: aetiology and antimicrobial resistance, In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections, EAU 2010: 82-91.*
20. Schaeffer AJ, Schaeffer MJ. Infections of the urinary tract. In Wein AJ e tal. *Campbell-Walsh Urology. Saunders, 2007:267- 87.*
21. Tenke P, Koves B, Nagy K. Urinary catheters and drainage sytems: prevention of urnary tract infections. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections, EAU 2010: 532-40..*
22. Kmetec A. Kirurške infekcije sečil. In Oblak C. Eds Okužbe sečil. Simpozij, Zbornik. Ljubljana 2001, 59-65.
23. Kmetec A.. Indikacije za vstavitev urinskih drenaž-perkutane nefrostome in cistostome In Kmetec A. Eds.: Starostnik z urološkimi težavami-Aging male. Zbornik, Ljubljana 2006; 34-39.
24. Kmetec A. Kirurške infekcije sečil. In Oblak C. Eds Okužbe sečil. Simpozij, Zbornik. Ljubljana 2001, 59-65.
25. Matičič M. Klamidijske okužbe sečil. In Oblak C. Okužbe sečil. Simpozij, Zbornik. Ljubljana 2001, 59-65.
26. Matičič M. Zapleti pri spolno prenosljivih okužbah. *Med Razgl* 2000;39:83-94.
27. Nicolle EL. Asymptomatic bacteriuria – to treat or not to treat. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections, EAU 2010: 303-13.*
28. Muzlovič I. Principi zdravljenja okužb sečil. In Oblak C. Okužbe sečil. Simpozij, Zbornik. Ljubljana 2001, 12-17.
29. Nicolle EL. Introduction- the evolution of asymptomatic bacteriuria.. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections, EAU 2010: 300-2.*
30. Nicolle EL. Urinary tract infections in long term care patients. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections, EAU 2010: 598-99.*
31. Lenk S, Yasuda M. Urinary tuberculosis. In Naber GK, Schaefer JA, Heyns FC, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerklund Johanson ET. *Urogenital infections, EAU 2010: 896-76.*
32. Schaeffer AJ, Schaeffer MJ. Infections of the urinary tract. In Wein AJ e tal. *Campbell-Walsh Urology. Saunders, 2007:260- 5.*

# Benigna hiperplazija prostate

## Benign prostatic hyperplasia

Andrej Kmetec

**Povzetek:** Benigna hiperplazija prostate (BHP) je kronično napredujoča bolezen združena s težavami uriniranja. Dejavniki tveganja za napredovanje bolezni so predvsem starost, velikost prostate nad 30 ml, PSA nad 1,5 ng/ml in seštevek točk po mednarodnem vprašalniku IPSS. Sodelujejo še številni dodatni dejavniki kot je družinska obremenjenost in metabolni sindrom. Zdravljenje z zdravili je usmerjeno v izboljšanje kakovosti življenja, zvišanje pretoka seča, zmanjšanje težav z uriniranjem ter zmanjšanje velikosti prostate. Pri določeni skupini bolnikov je še vedno potrebno kirurško zdravljenje.

**Ključne besede:** benigna hiperplazija prostate, simptomi spodnjih sečil, dejavniki tveganja, zdravljenje.

**Abstract:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) can be considered as chronic progressive disease going step in with lower urinary tract syndroms (LUTS). Patients at increased risk of progression can be identified based on specific risk factors such as age, prostate volume over 30 ml, PSA over 1,5 ng/ml and international prostate symptom score IPSS questionnaire. Other factors can be involved as family burden and methabolic syndrome. Drug treatment is oriented toward better quality of life, improvement in flow rate and down seizing prostate volume. There are stil clear indications for surgical treatment BPH.

**Key words:** benign prostatic hypertrophy, low urinary tract syptoms, risk factors, medical treatment.

## 1 Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je bolezen, za katero je značilno makroskopsko povečanje žleze, histološko pa gre za postopno hiperplazijo stromalnih in žleznih celic prostate. Prekomerno razraščanje tkiva prostate povzroči zožitev in povečan upor v prostatični sečnici na mestu izhoda iz sečnega mehurja, zato je BHP navadno združena z simptomi spodnjih sečil (low urinary tract symptoms - LUTS). BHP je najpomembnejši, vendar ne edini vzrok znakov spodnjih sečil pri starejših moških. Danes si samo s povečanjem žleze ne moremo povsem razložiti vseh težav pri uriniranju, zato govorimo tudi o benigni prostatični obstrukciji in prekomerno aktivnem sečnem mehurju, ker je zdravljenje težav tako v povezavi z BHP kot LUTS lahko zelo različno (1).

BHP je kronična in napredujoča bolezen. Pri polovici moških po 50. letu že lahko histološko dokažemo BHP, z leti se odstotek še povečuje tako, da po 80. letu doseže že 90 %. Klinično se kažejo zmerni do hudi znaki LUTS le pri tretjini moških po 60. letu. Vendar po 70. letu ima že 45 % moških zmerne do hude težave z uriniranjem (2).

## 2 Morfološka in fiziološka opredelitev prostate

Prostata je sekundarni moški spolni organ, ki se razvije v pretinu, ki razdeli prvotni urogenitalni sinus na mehur in debelo črevo. V puberteti pod vplivom testosterona dozori in je velika okoli 20 g. Vse življenje je pod vplivom testosterona, ki se v njej s pomočjo encima 5 alfa reduktaze spremeni v aktivno obliko dihidrotestosteron. Njena naloga

je predvsem izločanje tekočine kot dodatek semenski za ohranitev vitalnosti in gibljivosti semenčic. Prispeva namreč do 30 % svojih izločkov k semenski tekočini. Delovanje ohrani večji del življenja, vendar pa glavno funkcijo opravi do 40. leta življenja, ko začne postopoma usihati njeno primarno delovanje kot sekundarnega spolnega organa.

Makroskopsko ločimo pri žlezi predvsem dva do tri režnje ali lobuse, vse pa obdaja ovojnica, ki je iz čvrstih vezivno-mišičnih vlaken.

Po McNealu pa jo razdelimo v štiri cone. Periferne cone ima 70 % žleznega tkiva in v njej se lahko razvije rak. Centralna cone ima 25 % žleznega tkiva, je piramidaste oblike, z bazo na mehurju in okoli sečnice, skozi vstopata ejakulatorna voda. Prehodna cone ima le 5 % žleznega tkiva, nahaja se predvsem okoli sečnice in s starostjo hiperplazira. V sprednjem vezivnomišičnem delu pa se gladke mišice prostate prepletajo z vlakni mišice mehurja - detruzorja (3). Celotno žlezo ovija ovojnica, ki pri hiperplaziji žleznega tkiva preprečuje širjenje v okolico, zato se pritisk prenaša na prostatični del sečnice in jo utesnjuje.

Poleg žleznega tkiva se v prostati gosto prepletajo številna gladka mišična vlakna, ki jih kasneje hiperplastično žlezno tkivo odriva. Ta vlakna so pod vplivom simpatičnih živcev in se ob njihovi aktivaciji skrčijo, kar lahko tudi povzroča motnjo v odtoku seča. Pravimo, da gre za dinamično motnjo v odtoku seča.

V prostati se nahaja vsaj 57 skupin beljakovin od katerih jih vsaj polovico ne najdemo v serumu. Glavne beljakovine so prostatična kisl fosfataza, prostatični specifični antigen in prostatični vezavni antigen.

Proteoliza je glavna funkcija prostatičnih izločkov, ki so bogati na peptidazah. Najbolj preiskovana peptidaza je prostatični specifični antigen (PSA), nekoč imenovana tudi seminin (4).

### 3 Znaki spodnjih sečil povezani z BHP

Kažejo se kot znaki motenj uriniranja in praznjenja mehurja ali kot smo jih nekdanje imenovali znaki draženja in zapore (5). Motnje uriniranja se kažejo kot upočasnjene in tanke cureke, ki je razpršen, se prekinja ali pa se seč izloča le po kapljicah. Te težave so predvsem posledica zapore zaradi hiperplazije prostate ali pa skrčenja mišičnih vlaken v prostati in na vratu mehurja. Motnje uriniranja, kot so pogosto dnevno uriniranje, nočno uriniranje in nenaden pritisk na praznjenje mehurja, včasih tudi z nehotnim uhajanjem seča pa imajo lahko zelo različen vzrok. Pred leti smo bili mnenja, da so le posledica nestabilnega detruzorja (nenadzorovano krčenje) zaradi hipertrofije prostate, danes vemo, da so pomembni tudi drugi vzroki kot je aktivacija  $\alpha$  1- adrenoreceptorjev, ki so v detruzorju. Ti receptorji, ki so tudi v perifernih ganglijah lahko sprožijo izločanje acetilholina, kar pa sproži aktivacijo muskarinskih receptorjev v detruzorju (6). Ta spoznanja so pomembna, ker težave z uriniranjem ne povzročajo samo zapora zaradi povečane prostate, ampak tudi drugi dejavniki. Velikost prostate pogosto ni sorazmerna težavam, ki jih ima bolnik pri uriniranju. Zato uspešno zdravljenje bolnika s povečano prostato ne sme biti usmerjeno samo na prostato temveč tudi na druge vzroke, ki sodelujejo v patogenezi bolezni.

Težave z uriniranjem so v življenju moškega zelo pomembne saj vplivajo na vsakodnevne aktivnosti, povzročajo nespečnost, spolne motnje in poslabšajo kakovost življenja. (7).

Resnost težav ocenjujemo s pomočjo mednarodnega vprašalnika (international prostate symptom score –IPSS) za vrednotenje simptomov BHP. Na podlagi seštevka točk imajo bolniki 0-7 točk blage težave, 8-19 zmerne in 20-35 hude težave. Med seštevkom točk in velikostjo prostate ter zastajanjem urina pa obstaja le šibka povezava, zato so potrebne še dodatne diagnostične preiskave (8).

### 4 Značilnosti bolezni in dejavniki tveganja

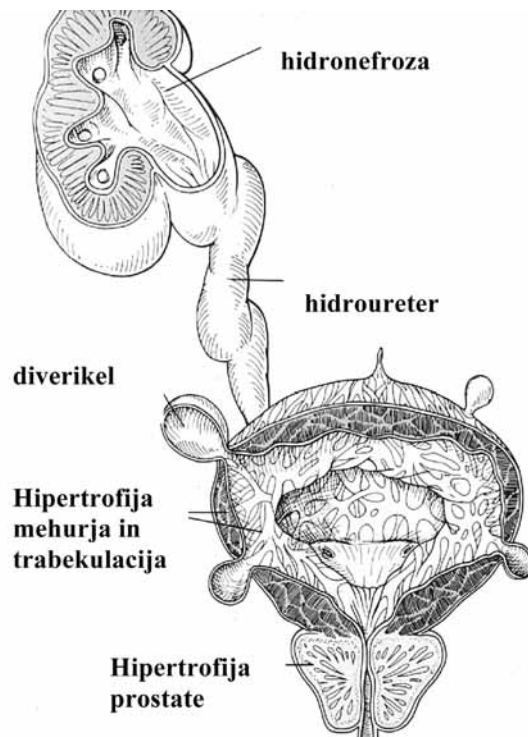
BHP, če je ne zdravimo, počasi napreduje in povzroča objektivne in subjektivne posledice. Ugotavljamo lahko, da se prostata povečuje, pride do kroničnega zastajanja seča v mehurju, ki se nepopolno izprazni, seč uhaja ali pride do akutne zapore seča ter v končni fazi tudi do ledvičnega popuščenja. Subjektivne težave se kažejo predvsem kot poslabšanje uriniranja in nepopolno in oteženo praznjenje mehurja (8).

Pričakujemo lahko, da se bodo pri 25 % - 30 % moških po 50. letu pojavili klinični znaki bolezni, zato je pomembno, da prepoznamo dejavnike tveganja za nastanek in razvoj bolezni. Najpomembnejši dejavniki so predvsem starost bolnika, vrednost PSA nad 1,5 ng/ml, velikost prostate nad 30 ml in zmerne izraženi simptomi spodnjih sečil (9,10). Pri vrednotenju PSA moramo biti pozorni zlasti na razmerje med prostim in celokupnim PSA, saj razmerje višje kot 25 % govori predvsem za benigno hiperplazijo prostate, nižje pa za maligno bolezen. Med dejavnike tveganja prištejemo lahko še debelost,

predvsem metabolični sindrom, sladkorno bolezen in zlasti družinsko obremenjenost z boleznimi prostate (10).

### 5 Napredovanje bolezni

Nezdravljena BHP in večanje prostornine žleze ne povzročajo vedno tudi poslabšanje simptomov po IPSS vprašalniku. Lahko pride do akutne zapore seča, ali pa bolezen tiho napreduje, povzroča kroničen zastoj seča v mehurju, pritisk seča se prenaša še na zgornji del sečil in ledvico, kar povzroča poslabšano delovanje ledvic in postopno ledvično odpoved. V sečnem mehurju se razvija okužba, nastanejo sečni kamni in divertikli (11). (Slika 1).



Slika 1: Spremembe na sečilih zaradi nezdravljene BHP.

Predvsem so razne raziskave, kot je Olmsted County Study in Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS) ter Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) pokazale, da je BHP napredujoča bolezen in da je z zdravljenjem možno izboljšati napoved izhoda in zapletov bolezni (12, 13).

### 6 Načini zdravljenja

Cilji zdravljenja BHP je izboljšati kakovost življenja, izboljšati pretok seča, zmanjšati možnosti za akutno zaporo seča in potrebo za kirurško zdravljenje. Zdravljenje je torej usmerjeno predvsem na izboljšanje simptomov spodnjih sečil in zmanjšanje velikosti prostate (14).

#### 6.1 Nadzorovano opazovanje

Nadzorovano opazovanje pomeni le redni nadzor bolnika, ki ima mejno velikost prostate in je ocenjen po IPSS manj kot 7 (10,



8). Tem bolnikom se ne poslabša kakovost življenja, niti jih ne ovirajo težave pri vsakdanjih aktivnostih, zato ne potrebujejo posebnega zdravljenja razen redne pregleda pri katerih bi odkrili morebitno napredovanje bolezni. Pogosto pa ravno ti bolniki segajo po alternativnih zdravilih in zdravilih rastlinskega izvora z namenom, da preprečijo poslabšanje težav.

## 6.2 Fitoterapija

Fitoterapija je zdravljenje z zdravili, prehranskimi dodatki oziroma izvlečki rastlinskega izvora. Na voljo je več tovrstnih preparatov kot so izvlečki palmete, južnoafriške zvezdaste trave, afriške buče, koprive, bučnih pešk ali pa kombinacije raznih izvlečkov. Preparati vsebujejo fitosterole, beta sitosterole, maščobne kisline in lektine. Nekatere študije so dokazale izboljšanje pretoka seča in zmanjšanje težav pri uriniranju, ni bilo pa vpliva na zmanjšanje velikosti prostate ali PSA. Zato Evropsko združenje za urologijo EAU v svojih Guidelines navaja, da je način delovanja pripravkov še nejasen, sicer jih načelno ne odlanja, vendar jih pa ne priporoča pri starejših moških, ki imajo zmerne težave spodnjih sečil po IPSS vprašalniku in BHP (15).

## 6.3 Farmakološko zdravljenje

Farmakološko zdravljenje je usmerjeno tako v zmanjšanje velikosti prostate kot v izboljšanje simptomov spodnjih sečil in izboljšanje pretoka seča, kar zmanjša možnost akutne zapore seča ali potrebo po kirurškem zdravljenju. Te možnosti dosežemo z dvema skupinama zdravil, bodisi posamezno ali v kombinaciji.

**Zaviralci  $\alpha 1$  adrenoreceptorjev** znižujejo tonus gladkih mišic prostate in izboljšajo pretok seča za 10 %-15 % že po 1-2 tednih. Na voljo so neselektivni zaviralci kot sta terazosin in doxazosin in selektivni  $\alpha 1_A$  tamsulosin (16). Študija MTOPS je pokazala, da alfa 1 zaviralci ne preprečujejo napredovanja bolezni in ne zmanjšujejo velikosti prostate. V daljšem časovnem obdobju ne preprečijo akutne zapore seča ali kirurškega posega (17). Vsi imajo zelo podobno učinkovitost, razlikujejo se predvsem po jakosti stranskih učinkov kot so: ortostatska hipotenzija, omotica, utrujenost, zamašen nos, retrogradna ejakulacija. Ta skupina zdravil je priporočljiva pri moških, ki imajo prostato velikosti manj kot 40 ml, PSA pod 2ng/ml, IPSS nad 8, torej zmerno motečimi znaki spodnjih sečil (18, 19, 8). (Tabela 1).

**Zaviralci  $5 \alpha$  reduktaze (5 ARI)** kot sta finasterid in dutasterid v prostati zavirata encim  $5 \alpha$  reduktazo, ki pretvori testosteron v dihidrotestosteron (DHT), ki pospešuje rast telesnih tkiv in tudi prostate. Obe učinkovini zmanjšata velikost prostate in dolgoročno zmanjšata možnost akutne zapore seča ali kirurškega posega. Finasterid zavira encim tipa II, dutasterid pa tip II in tip I, vendar se slednji nahaja izven prostate. Izkazalo se je, da dutasterid močneje in bolj dosledno zavira encim  $5 \alpha$  reduktazo, učinek na velikost prostate in pretok seča se pokaže že v 1 do 3 mesecih (20). Po 2 letih se velikost prostate zmanjša za 23,3

% in za 6,5 točk zmanjšajo simptomi uriniranja, pretok seča pa se izboljša za 0,6 ml/s (21). Vrednost PSA se v času zdravljenja s 5 ARI zniža za 53 % v dveh letih, kljub temu je PSA pomemben pokazatelj, ki ob podvojitvi vrednosti ostaja pokazatelj morebitne prisotnosti raka prostate. PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) raziskava je celo pokazala, da oba 5 ARI znižata možnost pojave raka prostate za 23% - 25% (8). Stranski pojavi kot so motnje erekcije, manjši libido in blažja ginekomastija se pojavijo predvsem v prvih šestih mesecih zdravljenja (22). Evropsko združenje za urologijo priporoča zdravljenje pri velikosti prostate nad 40 ml in zmernimi do hudimi simptomi spodnjih sečil (EAU Guidelines 2010).

**Zdravljenje s kombinacijo zdravil (5 ARI in alfa zaviralci)** Prve raziskave s kombinacijo zaviralcev  $5 \alpha$  reduktaze in zaviralci  $\alpha 1$  receptorjev sicer niso pokazale po enem letu bistvenih prednosti. Šele MTOPS študija je pokazala, da po več letih kombinacija zdravil dodatno izboljša simptome in zmanjšanja možnost za napredovanje bolezni. Zadnja raziskava s kombinacijo dutasterida in tamsulosina je jasno pokazala, da je kombinacija učinkovitejša kot posamezno zdravilo (23). Relativno tveganje za akutno zaporo seča se zmanjša za 67,6 %, in za operativni poseg za 70,6 % (24). Zdravila so se navadno uživala ločeno, vendar pa je v zadnjem času na razpolago že kombinacija v stalni sestavi obeh zdravil, ki omogoča večjo pripravljenost za zdravljenje kot posamezno zdravilo.

**Antimuskarinska zdravila** imajo svoje mesto pri zdravljenju bolnikov s težavami spodnjih sečil zaradi BHP in znaki prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM). V študiji (25) je dokazano, da edino kombinacija antimuskarinskega zdravila in alfa zaviralcev zmanjša pogostnost in zapovedovalno uriniranje. Do zapore seča je prišlo le pri 0,9 % bolnikov v skupini na kombiniranem zdravljenju v primerjavi z 1,3 % v skupini s placebom. Kombinacija zdravil je učinkovita, vendar so tudi bolj izraziti stranski učinki (26).

## 7 Je kirurško zdravljenje še potrebno?

Kljub temu, da so danes številna zdravila za zdravljenje BHP in spremljajočih težav, pa se odločimo za kirurško zdravljenje kadar zdravila niso učinkovita, jih bolnik ne prenaša, ko ima bolnik večjo količino zastalega seča v mehurju z nastankom kamnov in okužbami ali pride do akutne zapore seča (8).

Med kirurškimi posegi se najpogosteje izvaja transuretralna resekcija prostate (TURP), ki ima kljub temu, da se izvaja že desetletja v 9,5 % - 24,9 % možne zaplete kot so krvavitve, zapora seča zaradi strdkov, TUR sindrom, okužbe in druge motnje uriniranja. Odstotek možnih zapletov je v veliki meri odvisen od izurjenosti operaterja in velikostjo prostate. V kasnejšem obdobju se lahko pojavijo še težave z uriniranjem v 13%, retrogradna ejakulacija v 58%, impotenca v 15% in

Tabela 1: Delovanje zaviralcev  $\alpha 1$  receptorjev.

	Indikacije	Dobre strani	Slabe strani	Ne delujejo
Zaviralci $\alpha 1$ receptorjev	V < 30-40ml, PSA < 2ng/ml LUTS zmerni	zboljša kvaliteto življenja hitro izboljša pretok seča	omotica, ortostatska hipotenzija, zamašen nos, retrogradna ejakulacija	ne preprečujejo akutne zapore, ne zmanjšajo velikost prostate

inkontinenca v 2%. V 5 %- 10 % je potrebna ponovna operacija prostate (27, 28). Z uvedbo zdravil se je število operacij prostate, zlasti endoskopskih (TUR) v zadnjem desetletju precej zmanjšalo, vendar pa opazamo, da v zadnjem času ostaja število stalno in nespremenjeno, saj so priporočila za operacijo jasneje določene (18,19).

### 8 Zaključek

V zadnjem desetletju se je zelo razvilo in je uspešno medikamentno zdravljenje benigne hiperplazije prostate in težav v zvezi z uriniranjem zlasti s kombinacijo raznih zdravil. Zdravljenje je varno in učinkovito tudi pri dolgotrajni uporabi zdravil z malo stranskimi učinki. Kljub temu ima kirurško zdravljenje na določeni stopnji razvoja bolezni in pri določeni skupini bolnikov še vedno pomembno mesto.

### 9 Literatura

1. De la Rosette JJ. Facing the challenges of benign prostatic hyperplasia. *Current opinion in Urology* 2008; 18: 9-10.
2. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-9.
3. McNeal, J. E. (1981), The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 2: 35-49.
4. Dixon JS, Chow PH & Gosling JA Anatomy and function of the prostate gland. In: Nickel JC (ed) *Textbook of prostatitis*. Isis Medical Media Ltd, Oxford 1999; 39-46
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Committee of the International Continence society. *Neurol Urodyn* 2002; 21:167-78.
6. Anderson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiological aspects. *Urology* 2003; 62 (suppl2): 3-10.
7. Coyne KS, Kaplan SA, Chapple CR, et al. Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: LUTS. *BJU Int* 2009;103(Suppl 3):24-32.
8. Oblak C (ed). Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških z benigno hiperplazijo prostate. *Združenje urologov Slovenije* 2010.
9. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz S, Emberton M, de la Rosette J EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines) *Europ Urol*, 46,( 5): 547-54.
10. De la Rosette et al. EAU Guidelines on BPH 2009.
11. Nickel JC. Benign prostatic hyperplasia: Case scenarios. *Rev.Urol* 2003, (Suppl 5):48-9.
12. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Rhode T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community-based cohort. *J Urol* 2000; 163: 107 – 13.
13. M. Emberton. The hallmarks of BPH progression and risk factors. *Eur Urol Suppl* 2 (8) 2003 2 – 7.
14. John M. Fitzpatrick MJ, Artibani W. Therapeutic strategies for managing BPH progression. *Europ Urol* 2006; 5 (20): 989-24.
15. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Op in Urol* 2008 18:16-20.
16. 3. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha-1 adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1990;36:1-12.
17. McConnell JD *et al*. The longterm effect of doxazosin, finasterid and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98.
18. Kmetec A., Štrus B. Medikamentno ali kirurško zdravljenje benigne hiperplazije prostate. In Tonin M. et al. *Zbornik predavanj XLIII podiplomskega tečaja kirurgije*; Slovensko zdravniško društvo, Združenje kirurgov Slovenije, 2008, Ljubljana: 154-60.
19. Dull P, Reagan RW, Bahnsen RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2002;66:77-84.
20. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GV, Wilson TH, Morril BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2179 – 84.
21. Debruyne F, J. Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46: 488 – 94.
22. Roehrborn CG, McNicholas T. The management of prostatic obstruction: how to determine the best options?. *Eur Urol (Suppl 2)*; 2003 8: 13 – 9.
23. Barkin J, Roehrborn CG, Siami, et al ComBat Study group: Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2009;103:919-26.
24. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009;55:461- 3.
25. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolerodine and tamsulosine for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
26. Chapple C. Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2010;20: 43-8.
27. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and

# Zdravljenje bakterijskih okužb urogenitalnega trakta

## Treatment of bacterial urogenital infections

Mojca Kerec Kos

**Povzetek:** Infekcije sečil sodijo med najpogostejša infekcijska obolenja, ki se mnogo pogosteje pojavljajo pri ženskah kot pri moških. Cilj zdravljenja infekcij sečil je preprečiti ali pozdraviti sistemske posledice infekcije, izkoreniniti povzročitelja infekcije in preprečiti ponovitev infekcije. Bakterijske infekcije genitalnega trakta so večinoma spolno prenosljive in pogost vzrok neplodnosti in izvenmaternične nosečnosti. V prispevku so predstavljene smernice za ambulantno zdravljenje bakterijskih infekcij urogenitalnega trakta ter lastnosti učinkovin, ki se pri tem najpogosteje uporabljajo.

**Gljučne besede:** okužbe sečil, spolno prenosljive okužbe, protimikrobne učinkovine

**Abstract:** Urinary tract infections are the most commonly occurring bacterial infections and they occur more frequently in females. The goals of treatment of urinary tract infections are to prevent or treat systemic consequences of the infections, eradicate the invading organisms and prevent the recurrence of infection. Genital bacterial infections are in most cases sexually transmitted and often associated with infertility or ectopic pregnancy. In the article the guidelines for outpatient treatment of bacterial urogenital infections are presented as well as the properties of the most important drugs involved in treatment.

**Key words:** urinary tract infections, sexually transmitted infections, antimicrobial drugs

## 1 Bakterijske okužbe sečil

Okužbe sečil sodijo med najpogostejše bakterijske okužbe, pojavnost pa je največja med ženskami v rodni dobi. Ločimo akutne in kronične okužbe sečil, poleg bakterij pa so lahko povzročitelji teh okužb še glive, virusi in paraziti. Glede na mesto vnetja ločimo okužbe spodnjih sečil (cistitis, uretritis, prostatitis) in zgornjih sečil (akutni pielonefritis, ledvični ali obledvični absces) (1, 2).

Pri posameznem bolniku je pomembno opredeliti, ali gre za nezapleteno ali zapleteno okužbo sečil, saj se glede na to razlikujejo preiskave in zdravljenje. Nezapletene okužbe sečil lažje ozdravimo in so najpogostejše pri mlajših, nenosečih ženskah. Zapletene okužbe sečil zahtevajo več laboratorijskih in morfoloških preiskav ter podaljšano zdravljenje. Verjetnejše so pri bolnikih, pri katerih trajajo simptomi okužbe sečil več kot 7 dni, pri moških, nosečnicah, starostnikih, bolnikih s sladkorno ali ledvično boleznijo, imunsko oslabelelih ljudeh, pri tujkih v sečilih (trajni urinski katetri, sečni kamni), po uroloških posegih ali po nedavnem zdravljenju z antibiotiki. Neustrezno zdravljenje zapletene okužbe sečil lahko privede do zapletov, kot so akutna ledvična odpoved, izguba ledvice, sepsa ali celo smrt (1-3).

### 1.1 Zdravljenje okužb

Protimikrobne učinkovine (PU) se razlikujejo v učinkovitosti, neželenih učinkih, načinu in pogostosti aplikacije ter učinku na normalno črevesno in nožnično floro. Izбира PU in trajanje terapije sta odvisni od

mesta infekcije, zapletenosti okužbe, starosti in spola bolnika. Za učinkovitost zdravljenja infekcij spodnjih sečil so predvsem pomembne koncentracije PU v urinu. Koncentracije v plazmi so pomembne pri terapiji zgornjih sečil (npr. pri pielonefritisu) in pri zapletenih okužbah sečil. Pri moških z infekcijami prostate je pomembna izbira PU, ki dobro prehaja v tkiva. (1, 2, 4, 5).

Priporočeno ambulantno zdravljenje bakterijskih okužb sečil je predstavljeno v preglednici 1. Večino bakterijskih okužb sečil zdravimo izkustveno. Pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil je na prvem mestu trimetoprim v kombinaciji s sulfametoksazolom. S to kombinacijo se dosežejo visoke koncentracije v urinu in tkivih urinarnega trakta. Kinoloni se uporabijo v primeru alergije ali odpornosti povzročitelja na trimetoprim-sulfametoksazol, saj so kinoloni dražji in terapija z njimi ne prestavlja dodatnih koristi (6). Trimetoprim-sulfametoksazol in kinoloni v terapevtskih koncentracijah dobro odstranijo uropatogene, učinek na normalno nožnično floro, ki ščiti pred razrastom uropatogenih sojev, pa je v nasprotju z beta laktamskimi antibiotiki minimalen (1, 2, 5, 7). V zadnjih letih je bilo ugotovljeno, da je 3-dnevno zdravljenje akutne nezapletene okužbe sečil pri mlajših nenosečih ženskah enako učinkovito kot 7-dnevna ali celo dlje časa trajajoča terapija. Mnenja o uspešnosti zdravljenja bolnic z enim samim odmerkom so deljena. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za zapletene okužbe sečil je priporočljivo 7-dnevno zdravljenje in pogosto se pred začetkom zdravljenja odvzame urinokultura ali pa se po končani terapiji s preiskavo sedimenta seča in urinokulturo preveri učinkovitost

**Preglednica 1:** Priporočeno ambulantno zdravljenje bakterijskih okužb sečil pri odraslih. Sivo pobarvana polja predstavljajo zdravljenje izbire, nepobarvana polja pa alternativne možnosti zdravljenja (1, 3, 5).

**Table 1:** Recommended outpatient therapy of bacterial urinary tract infections in adults. Grey highlighted cells represent the treatment of choice, while non highlighted are the alternative therapies (1, 3, 5).

Vrsta okužbe	Učinkovina in odmerek	Vrsta bolnikov	Trajanje terapije
Akutni nezapleteni cistitis	trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg/12 ur	mlajše ženske	7 dni
	norfloksacin 400 mg/12 ur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ženske pri katerih simptomi trajajo 7 dni ali več</li> <li>• ženske, starejše od 65 let</li> <li>• sladkorne bolnice</li> <li>• moški</li> </ul>	3 dni
	ciprofloksacin 250 mg/12 ur		
	levofloksacin 250 mg/24 ur		
Prostatitis	trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg/12 ur	akutni prostatitis	4-6 tednov
	ciprofloksacin 500 mg/12 ur	kronični prostatitis	6-20 tednov
Akutni nezapleteni pielonefritis <sup>1</sup>	trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg/12 ur	ženske in mlajši moški brez dejavnikov tveganja za zapleteno okužbo sečil	• 14 dni
	ciprofloksacin 500 mg/12 ur		• če zdravljenje v 48-72 urah ni učinkovito, je bolnik zaradi suma na zapleteni akutni pielonefritis napoten v bolnišnico
	levofloksacin 250 mg/24 ur		

<sup>1</sup> bolnike s hujšimi simptomi zdravimo bolnišnično

zdravljenja (1, 6, 7). V nekaterih državah pri infekcijah spodnjih sečil uporabljajo nitrofurantoin, fosfomicin in mecilinam, ki pa pri nas niso registrirani (1). Pri okužbah zgornjih sečil se lahko uporabljajo tudi cefalosporini 2. in 3. generacije, predvsem v primeru odpornosti bakterij na trimetoprim-sulfametoksazol ali kinolone. Pri izolaciji enterokokov se priporoča amoksicilin s klavulansko kislino, medtem ko se samostojna uporaba amoksicilina ali ampicilina zaradi velike bakterijske odpornosti več ne priporoča. Zapletene okužbe sečil z blažjimi simptomi se prične zdraviti peroralno s kinoloni, po izvidu urinkulture pa se prilagodi terapija. Zdravljenje traja načeloma 10-21 dni. Zapletene okužbe sečil s hujšo klinično sliko se zdravijo bolnišnično, pri čemer se poleg že omenjenih učinkovin uporabljajo tudi aminoglikozidi in karbapenemi (1, 2, 8).

### 1.1.1 Bolniki z urinskim katetrom

Po enomesečni trajni urinski kateterizaciji je incidenca bakteriurije 78-95%. Zdravi se le bolnike s kliničnimi znaki okužbe sečil. Pri teh bolnikih okužbo pogosto povzročajo bakterije, odporne na eno ali več PU, zato se izbira primerne učinkovine prilagodi antibiogramu. Bolniki z blažjimi simptomi se zdravijo 7-14 dni, pri hujših okužbah pa je potrebno parenteralno zdravljenje v bolnišnici. Ob začetku zdravljenja je zaradi biofilma potrebno odstraniti ali zamenjati urinski kateter. Obstajajo tudi katetri s protimikrobnim učinkom, ki zmanjšajo adhezijo bakterij na katete in s tem incidenco bakteriurije in simptomatskih infekcij. Dobre izkušnje so s katetri z vgrajenim rifampicinom, minociklinom ali srebrovimi spojinami (1, 4-6, 9).

### 1.1.2 Nosečnice

Okužbe sečil sodijo v nosečnosti med najpogostejše infekcije. Uporaba trimetoprim-sulfametoksazola je odsvetovana predvsem v zadnjem trimesečju nosečnosti, ker lahko povzroči zlatenico, hemolitično anemijo in kernikerus pri novorojenčku. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi v prvem trimesečju, saj lahko potencialno pomanjkanje folne kisline poveča tveganje za okvare nevtralne cevi

ploda. Pri živalih lahko kinoloni okvarijo sklepni hrustanec. Tega pri ljudeh sicer niso opazili, a zaradi pomanjkanja podatkov uporaba kinolonov med nosečnostjo ni priporočljiva (5, 10).

Okužbe sečil v nosečnosti tako zdravimo s penicilini in cefalosporini, saj je njihova uporaba varna. Akutni cistitis se v nosečnosti zdravi 7-10 dni s cefaleksinom ali s kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina. Pred začetkom zdravljenja je potrebno preiskati sediment seča in odvzeti urinkulturo. Enako se zdravi tudi nosečnice z asimptomatično bakteriurijo, ki jo pri drugih bolnikih načeloma ne zdravimo. Pri akutnem pielonefritisu se pri nosečnicah priporoča 14-dnevna peroralna terapija s cefaleksinom ali amoksicilinom in klavulansko kislino. Nekateri kliniki pri teh bolnicah svetujejo celo parenteralno zdravljenje v bolnišnici s cefalosporini ali penicilini in sicer zaradi povečanega tveganja za zaplete pri materi in plodu (splav, prezgodnji porod, sepsa) (1, 4-7).

## 1.2 Uspešnost zdravljenja

### 1.2.1 Odpornost bakterij

Največkrat se bolniki pozdravijo že pri prvem zdravljenju s PU, najpogostejši vzrok neuspešnega zdravljenja pa je odpornost povzročitelja na uporabljeno učinkovino. Odpornost povzročiteljev okužb sečil ni omejena le na bolnišnice, ampak je problem tudi pri bolnikih, ki se zdravijo ambulantno. Pri izkustvenem zdravljenju je pomembno, da odpornost bakterij na izbrano PU ne presega 20%. Če je odpornost večja, je uspešnost zdravljenja vprašljiva. Zaradi pogoste uporabe trimetoprim-sulfametoksazola odpornost najpogostejše povzročiteljice okužb sečil *Escherichiae coli* (*E. coli*) narašča. Odpornost je pogostejša pri bolnikih, ki so se zdravili s trimetoprim-sulfametoksazolom v zadnjih 6 mesecih, pri nedavno hospitaliziranih bolnikih, bolnikih na kakršnikoli antibiotični terapiji in oskrbovancih doma starejših občanov. Sočasno z naraščanjem odpornosti na trimetoprim-sulfametoksazol se zaradi pogoste uporabe povečuje tudi odpornost *E. coli* na kinolone (1, 9).

## 1.2.2 Ponavljanje okužb

Po zaključenem zdravljenju infekcije sečil se lahko simptomi ponovijo po nekaj dneh in tednih (rekurenca). Ugotovili so, da se okužba sečil ponovi pri več kot 25% mlajših žensk. Glede na to, kdaj se pojavijo ponovni simptomi, ločimo relaps in reinfekcijo. Ponovitev okužbe sečil z istim povzročiteljem v prvih dveh tednih po končanem zdravljenju imenujemo relaps. Vzrok je nepopolno ozdravljena okužba sečil in je pogostejša pri bolnikih z bakterijskim prostatitisom, z ledvičnimi kamni, brazgotinami ali ledvičnimi cistami. Pri relapsu je potrebno podaljšano zdravljenje s PU, odkriti pa je potrebno tudi vzrok relapsa. V večini primerov se ponovna infekcija sečil z istim ali drugim povzročiteljem pojavi dva tedna ali več po končanem zdravljenju. V tem primeru gre za reinfekcijo, ki ni posledica neustreznega zdravljenja, pač pa lahko nastane zaradi slabše obrambne sposobnosti organizma, kolonizacije predela ob sečnici z uropatogenimi sevi bakterij ali spremembe v normalni bakterijski flori med primarnim protimikrobnim zdravljenjem. Pri ženskah, ko so prvotno infekcijo spodnjih sečil zdravile 3 dni, se prva reinfekcija zdravi 7 dni in pri bolnikih, ki so imeli pri prvi infekciji 7-dnevno terapijo, je zdravljenje prve reinfekcije 14-dnevno. Poleg tega pred začetkom zdravljenja opredelimo občutljivost patogena na PU. Pri ženskah z več kot tremi ponovitvami okužbe letno uvedemo profilaktično zdravljenje (1, 6-8).

## 1.3 Preprečevanje okužb sečil

Kadar ženska v zadnjem letu vsaj trikrat preboli akutni cistitis, govorimo o ponavljajočem se cistitisu. Reinfekcije so pogoste pri mladih ženskah, ki so spolno aktivne, ki uporabljajo za kontracepcijo diafragmo ali spermicidna sredstva z nonoksinolom, ki omogoča razrast uropatogenih bakterij. Profilaktično zdravljenje je primerno tudi za moške s kroničnim prostatitisom. Možna je postkoitalna profilaksa, kjer vzamemo odmerek zdravila neposredno po spolnem odnosu ali neprekinjena profilaksa z nizkimi odmerki PU, ki se jemljejo vsak večer. PU izbora je trimetoprim-sulfametoksazol (40/200 mg), druge možnosti pa so norfloksacin (200 mg) ali ciprofloksacin (250 mg). Profilaktično zdravljenje traja od 6 mesecev do več let, začnemo pa ga po uspešno končani terapiji akutne infekcije. Pri ženskah v menopavzi lahko pomanjkanje estrogenov spremeni nožnično floro in poveča kolonizacijo *E. coli*. Posledično se lahko pojavi cistitis. Pri ponavljajočih se cistitisih se pri teh ženskah poleg neprekinjene profilakse priporoča uporaba estrogenske vaginalne kreme. Pri bolnikih z dolgotrajno kateterizacijo profilaktično zdravljenje le zakasni pojav bakteriurije in vodi do razrasta odpornih bakterij (1, 3-7).

## 1.4 Samozdravljenje okužb sečil

Samozdravljenje je primerno za mlajše ženske, ki letno prebolijo največ dva akutna cistitisa. Ob prvih znakih akutnega cistitisa ženska sama začne 3-dnevno zdravljenje s trimetoprim-sulfametoksazolom (160/800 mg/12 ur). Možna je tudi uporaba enkratnega odmerka trimetoprim-sulfametoksazola (320/1600 mg). Kontrola pri zdravniku je potrebna le v primeru, če terapija ni uspešna (1, 3, 8).

## 2 Bakterijske spolno prenosljive okužbe in okužbe rodil

Vnetje sečnice pri moških lahko povzroči *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokni uretritis), lahko pa so povzročitelji vnetja tudi drugi, npr.

*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ali *Mycoplasma genitalium* (negonokokni uretritis). Enaki povzročitelji kot uretritis povzročajo tudi vnetje materničnega vratu (cervicitis) in tudi zdravljenje je v obeh primerih enako. Infekcije s *Chlamydia trachomatis* so zelo pogoste in pri ženskah najpogostejši vzrok neplodnosti in zunajmaternične nosečnosti, pri moških pa lahko povzročijo sterilnost (5). Pri pelvičnem vnetju oz. vnetju notranjih rodil gre za polimikrobno infekcijo zgornjega genitalnega trakta povezano s spolno prenosljivimi organizmi kot so *Neisseria gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis*, kot tudi z določenimi endogenimi mikrobi. Najpogostejše je med mladimi, spolno aktivnimi ženskami, ki še niso rodile in imajo več partnerjev. Bakterijsko vnetje nožnice oz. bakterijska vaginoza je tudi polimikrobno obolenje. Mnenja o spolni prenosljivosti obolenja so deljena (1, 5, 6, 11).

## 2.1 Zdravljenje okužb

Priporočila za ambulantno zdravljenje bakterijskih spolno prenosljivih okužb in okužb rodil so predstavljena v preglednici 2. Zaradi pogoste sočasne infekcije z *Neisseria gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis* se bolniki z gonokokno obliko uretritisa ali cervicitisa zdravijo sočasno še proti negonokoknim povzročiteljem, razen v primeru, ko je okužba s klamidijo izključena (5). Zdravit je potrebno vse spolne partnerje v zadnjih 2 mesecih. Pri bakterijski vaginozi zdravimo spolne partnerje le pri ponovitvah okužbe. Bolnice z blagimi do zmernimi simptomi vnetja notranjih rodil se praviloma zdravijo ambulantno. Bolnišnično zdravljenje je nujno v primerih, ko ambulantno zdravljenje v 48-72 urah ni učinkovito, če je bolnica noseča ali imunsko oslABLJENA ter pri huje izraženih simptomih pelvičnega vnetja. Med nosečnostjo je uporaba kinolonov kontraindicirani, pred pričetkom terapije s tetraciklini pa je potrebno opraviti test nosečnosti. Negonokokni cervicitis se pri nosečnicah zdravi z eritromicinom (3, 6, 11, 12).

## 3 Najpomembnejše učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij urogenitalnega trakta

### 3.1 Trimetoprim-sulfametoksazol

Sulfametoksazol sodi med sulfonamidne PU. S trimetoprimom vplivata na sintezo folne kisline pri bakterijah in delujeta bakteriostatsko. Trimetoprim kompetitivno inhibira encim dihidrofolat reduktazo, sulfametoksazol pa encim dihidropteroat sintetazo. Sulfametoksazol deluje v zgodnejši fazi sinteze folne kisline kot trimetoprim in v kombinaciji delujeta sinergistično. Iz prebavnega trakta se dobro absorbirata in hrana nima večjega vpliva na absorpcijo. Dobro prehajata v tkiva. Sulfametoksazol se metabolizira predvsem v jetrih do acetiliranih metabolitov, ki niso več učinkoviti in se izločajo večinoma z urinom. Trimetoprim se metabolizira v manjši meri, se pa prav tako izloča pretežno z urinom. Ker je trimetoprim šibka baza, je njegovo izločanje z urinom večje pri nižjem pH urina. Najpogostejši neželeni učinki trimetoprim-sulfametoksazola so slabost, bruhanje, diareja, glavobol, kožne reakcije in motnje hemopoetskega sistema. Lahko se razvije tudi preobčutljivostna reakcija na svetlobo. Pomanjkanje folne kisline lahko povzroči megaloblastno anemijo, levkopenijo ali trombocitopenijo, kar pa lahko preprečimo z dodajanjem folne kisline. Zdravljenje moramo prekiniti v primeru hepatitisa,

**Preglednica 2:** Priporočeno ambulantno zdravljenje bakterijskih spolno prenosljivih okužb in okužb rodil pri odraslih. Sivo pobarvana polja predstavljajo zdravljenje izbire, nepobarvana polja pa alternativne možnosti zdravljenja (3, 5, 11).

**Table 2:** Recommended outpatient therapy of bacterial sexually transmitted and genital infections of in adults. Grey highlighted cells represent the treatment of choice, while non highlighted are the alternative therapies (3, 5, 11)

Vrsta okužbe	Učinkovina	Odmerek	Trajanje terapije
Gonokokni uretritis/cervicitis	ceftriakson	125 mg i.m	Enkratni odmerek
	ciprofloksacin	500 mg	
	azitromicin	1000 mg	
	ofloksacin	400 mg	
	spektinomycin	2000 mg i.m	
Negonokokni uretritis/cervicitis	azitromicin	1000 mg	Enkratni odmerek
	doksiciklin	100 mg/12 ur	
	eritromicin	500 mg/6 ur	
	ofloksacin	300 mg/12 ur	
Bakterijska vaginoza	metronidazol	500 mg/12 ur	7 dni
	metronidazol (vaginalne globule) <sup>1</sup>	500 mg zvečer pred spanjem	
	klindamicin (2% krema)	5 g zvečer pred spanjem	
	klindamicin	300 mg/12 ur	3 dni
	klindamicin (vaginalne globule)	100 mg zvečer pred spanjem	
	metronidazol	2000 mg	
Vnetje notranjih rodil	levofloksacin + metronidazol ali klindamicin	500 mg/24 ur + 400 mg/8 ur ali 300 mg/8h 14 dni	14 dni
	ceftriakson + doksiciklin	250 mg i.m enkratno 1. dan + 100 mg/12 ur	14 dni

i.m. ... intramuskularna aplikacija

<sup>1</sup> globule metronidazola niso enako učinkovite kot peroralna terapija z metronidazolom in se uporabljajo le pri ponavljajočih se okužbah

preobčutljivostne reakcije, depresije kostnega mozga ali kristalurije. Slednja je posledica obarjanja acetiliranih metabolitov sulfametoksazola v kislem urinu in jo lahko preprečimo z uživanjem večjih količin vode med zdravljenjem (13-15). Pri uporabi trimetoprim-sulfametoksazola povzroča največ neželenih učinkov sulfametoksazol, zato bi bila boljša uporaba samega trimetoprime, ki je enako učinkovit pri okužbah sečil, vendar ga pri nas ni na tržišču (8).

## 3.2 Kinoloni

So baktericidne PU s širokim spektrom delovanja. Inhibirajo encima DNA girazo in topoizomerozo IV, ki sta odgovorni za superzvitjanje DNA in sta ekvivalentni topoizomerazi II pri človeku, ki pa jo kinoloni inhibirajo pri mnogo višjih koncentracijah. Kinoloni se iz prebavnega trakta dobro absorbirajo. Hrana ne zmanjša njihove absorpcije, jo pa upočasni. Absorpcijo značilno zmanjšajo kalcijevi, magnezijevi, železovi in aluminijevi ioni. Kinoloni dobro prehajajo v tkiva, predvsem v ledvica, pljuča in prostato, koncentrirajo pa se tudi v makrofagih. Iz organizma se izločajo pretežno z urinom. Pri infekcijah urogenitalnega trakta se uporabljajo predvsem ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin in ofloksacin. Norfloksacin se izloča z urinom, a se v nasprotju s ciprofloksacinom, levofloksacinom in ofloksacinom slabo kopiči v ledvičnem parenhimu (13, 14). Norfloksacin se zato uporablja le pri infekcijah spodnjih sečil. Novejši kinoloni kot sta npr. moksifloksacin in

sparfloksacin, se ne izločajo z urinom v zadostnih koncentracijah, zato se ne priporočajo za zdravljenje okužb zgornjih sečil ali za zapletene okužbe sečil (1, 2). Neželeni učinki kinolonov so relativno redki. Predvsem se pojavijo prebavne težave, kožne reakcije, glavobol in vrtoglavica. Pri mladih ljudeh poročajo o artropatijah (13, 14).

## 3.3 Beta laktamski antibiotiki

Inhibirajo sintezo peptidoglikana, ki je pomembna komponenta bakterijske celične stene ter zavrejo inhibicijo avtolitičnih encimov v celični steni, posledica česar je liza bakterije (13). Med beta laktamske antibiotike sodijo penicilini, cefalosporini, karbapenemi in monobaktami, pri ambulantnem zdravljenju infekcij urogenitalnega trakta pa se pri nas uporabljajo predvsem ampicilin, amoksicilin in ceftriakson. Pri zdravljenju akutnega cistitisa so manj učinkoviti kot trimetoprim-sulfametoksazol ali kinoloni (5). Ampicilin in amoksicilin sodita med širokospektralne peniciline in se uporabljata v kombinaciji z  $\beta$ -laktamaznimi inhibitorji (npr. klavulanska kislina), ki razširijo spekter beta laktamskih antibiotikov še na bakterije, ki proizvajajo  $\beta$ -laktamaze. V kislem pH želodca sta stabilna. Amoksicilin se iz prebavnega trakta hitreje in v večjem obsegu absorbira kot ampicilin. Jemanje ampicilina na poln želodec zmanjša njegovo absorpcijo, medtem ko je absorpcija amoksicilina neodvisna od prisotnosti hrane (6). Ampicilin je povržen enterohepatični cirkulaciji in se izloča pretežno z blatom, amoksicilin pa

z urinom. Ceftriakson sodi med cefalosporine tretje generacije in se daje intramuskularno. Izloča se z urinom in žolčem (6, 14). Pri zdravljenju z beta laktamskimi antibiotiki so najpogostejši neželeni učinki preobčutljivostne reakcije (kožni izpuščaji, vročina, bronhospazmi, vaskulitis, anafilaktični šok). V imunoloških raziskavah je bilo 20% posameznikov, ki so alergični na peniciline, preobčutljivih tudi na cefalosporine. Peroralni penicilini in cefalosporini spremenijo črevesno floro in posledično se lahko pojavijo prebavne motnje. Cefalosporini so lahko nefrotoksični (6, 14).

## 3.4 Doksiciklin

Doksiciklin je širokospektralna PU, ki sodi med tetracikline in deluje bakteriostatsko. Tetraciklini se vežejo na 30S podenoto ribosoma in inhibirajo sintezo proteinov pri bakterijah. Zaradi odpornosti bakterij se doksiciklin ne priporoča več pri gonokoknih infekcijah. Iz prebavnega trakta se dobro absorbira, je pa absorpcija boljša na tešče. Tvori netopne kelate s kalcijevimi, magnezijevimi, aluminijevimi in železovimi ioni, zato se odsvetuje sočasno pitje mleka ali jemanje železovih pripravkov ali antacidov. Dobro se porazdeli po organizmu, tudi v prostato in urin. Za razliko od ostalih tetraciklinov, ki se izločajo predvsem z urinom, se doksiciklin izloča z blatom in je zato primeren tudi za bolnike z ledvičnimi okvarami. Najpogostejši neželeni učinki doksiciklina so predvsem prebavne težave, kot so zgaga, slabost, bruhanje in diareja. Te so posledica direktnega draženja črevesne sluznice ter spremembe črevesne flore, kar lahko omilimo z jemanjem doksiciklina s hrano. Pri izpostavljanju sončni svetlobi se lahko razvije fotosenzibilizacija. Uporaba tetraciklinov je kontraindicirana med nosečnostjo, pri doječih materah in otrocih. Tetraciklini se namreč odlagajo v rastočih kosteh ter zobeh in lahko povzročijo trajno obarvanost zob, hipoplazijo sklenine ter upočasnijo rast kosti. Pri nosečnicah uporaba tetraciklinov predstavlja večje tveganje za razvoj hepatotoksičnosti (6, 13, 14).

## 3.5 Makrolidi

Med makrolide sodijo eritromicin, klaritromicin in azitromicin. Vežejo se na 50S podenoto bakterijskega ribosoma in inhibirajo sintezo proteinov. Njihov učinek je lahko bakteriostatski ali bakteriociden, odvisno od vrste mikroorganizma in koncentracije makrolida. Pri peroralni uporabi je eritromicin manj stabilen v kislem kot klaritromicin in azitromicin in se uporablja v gastrorezistentnih farmacevtskih oblikah ali v obliki bolj stabilnih estrov. Makrolidi dobro prehajajo v večino tkiv, prehod v sinovialno tekočino je slab, krvno-možganske bariere pa ne prehajajo. Koncentrirajo se v fagocitih, kjer so lahko njihove koncentracije 40-krat višje kot v plazmi. V različnem obsegu se metabolizirajo, izločajo pa se predvsem z žolčem. Azitromicin ima bistveno daljšo biološko razpolovno dobo kot eritromicin. Med neželenimi učinki so najpogostejše prebavne težave, pri eritromicinu tudi preobčutljivostne reakcije in prehodne motnje sluha. Redko in predvsem pri več kot 2-tedna trajajoči terapiji, lahko nastane holestatski hepatitis. Možne so oportunistične infekcije prebavnega trakta in nožnice (13, 14, 16).

## 3.6 Metronidazol

Učinkovit je proti anaerobnim praživalskim parazitom in anaerobnim bakterijam. Je predzdravilo, ki ga bakterije pretvorijo v aktivno obliko z redukcijo nitro skupine. Po peroralni aplikaciji se metronidazol dobro in hitro absorbira. Dobro prehaja v telesne tekočine in tkiva, izloča pa se

predvsem z urinom, ki se lahko pri tem obarva rdeče rjavo. Najpogostejši neželeni učinki so glavobol, suha usta, okus po kovini, slabost, bruhanje, diareja. Redkeje se pojavi vnetje jezika ali želodca, ki je posledica poslabšanja kandidoze. Zelo redki so primeri odrevenelosti oz. mravljinčenja ekstremitet, vrtoglavice, zmedenosti, encefalopatije ali konvulzij in v tem primerih je potrebna prekinitve terapije. Pri hujših oblikah nevropatij je lahko okrevanje počasno in nepopolno. V času zdravljenja in še 3 dni po končani terapiji ni priporočljivo uživanje alkoholnih pijač, saj se lahko pojavi disulfiramska reakcija. Raziskave teratogenosti metronidazola pri živalih dajejo nasprotujoče si rezultate. Pri uporabi metronidazola med nosečnostjo neželenih vplivov na plod niso opazili, vendar se njegova uporaba v prvem trimesečju vseeno odsvetuje (14, 16).

## 3.7 Klindamicin

Veže se na 50S podenoto bakterijskega ribosoma in inhibira sintezo proteinov. Ker so vezavna mesta za klindamicin, eritromicin in kloramfenikol na ribosomu blizu skupaj, vezava enega izmed njih ovira vezavo drugih. Po peroralni aplikaciji se klindamicin dobro absorbira in prisotnost hrane v želodcu ne vpliva značilno na absorpcijo. Po organizmu se dobro porazdeli, ne prehaja pa krvno-možganske bariere. Izloča se z urinom in žolčem. Protimikrobni učinek klindamicina se v blatu ohrani še 5 ali več dni po prekinitvi parenteralne terapije, rast na klindamicin občutljivih bakterij v črevesju pa je inhibirana do 2 tednov. Med neželenimi učinki so najpogostejše prebavne težave, predvsem diareja in pa kožne reakcije. Lahko se pojavi psevdomembranski kolitis, pri čemer gre za akutno vnetje kolona, ki ga povzroči na klindamicin odporna bakterija *Clostridium difficile*, ki je sicer lahko del normalne črevesne flore (14). Pri zdravljenju bakterijske vaginoze se lahko uporablja tudi klindamicin v obliki kreme, ki pa lahko zmanjša učinkovitost lateksnega kondoma ali diafragme (6, 16).

## 4 Zaključek

Pri zdravljenju infekcij sečil so v ospredju predvsem trimetoprim-sulfametoksazol in pa kinoloni. V terapiji bakterijskih spolno prenosljivih okužb in okužb rodil pa se poleg kinolonov uporabljajo še beta laktamski antibiotiki, makrolidi, metronidazol in klindamicin. Izбира ustrezne učinkovine ter trajanje terapije sta odvisni od vrste in zapletenosti okužbe, odpornosti povzročitelja infekcije ter starosti in spola bolnika.

## 5 Literatura

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Littera picta, 2005.
2. Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al. Bolezni ledvic. 2. izdaja. Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2009.
3. Čižman M, Beovi B. Priročnik za ambulantno predpisovanje protimikrobnih zdravil Arkadija, 2002.
4. Walker R, Whittlesea C. Clinical pharmacy and therapeutics. 4th ed. Elsevier Limited, 2007.
5. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach. 7th ed. McGraw Hill Medical, 2008.
6. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al. Applied Therapeutics - The Clinical Use of Drugs. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
7. Car J, Marinko T. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini. Zdrav Vestn 2003; 72: 79-83.
8. Lindič J. Bakterijske okužbe sečil pri odraslih. Krka Med Farm 2003; 24 (Suppl 1): 11-62.

9. Beovi B, Strle F, Čižman M. Infektološki simpozij - Stopenjska obravnava najpogostejših okužb. Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2006.
10. Avanzo M, Šavc A, Kerec Kos M. Zdravila v nosečnosti II: Klinični vidiki. Farm Vestn 2006; 57: 146-9.
11. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. PM. 2004 Current Medical Diagnosis & Treatment. 43th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004.
12. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. Hum Reprod Update 1999; 5 (5): 433-447.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Pharmacology. 5th ed. Churchill Livingstone, 2003.
14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill 2006.
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Primotren. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-005168.pdf&dir=smpc>. Dostop: 19.4.2011.
16. British National Formulary 59. BMJ Group & Pharmaceutical Press, 2010.

### ProLIS - Lekarniški IS@Pronet

Optimalna rešitev za vodenje zasebnih in javnih lekarn ter galenskih laboratorijev.

#### Prednosti:

- vodenje podatkov o zdravilih,
- izdaja medsebojno zamenljivih zdravil (MZZ),
- gotovinska prodaja, izdaja na recept, izdaja na naročilnice,
- nabava, proizvodnja,
- elektronski zapis izdanih zdravil o pacientih,
- materialno poslovanje (vodenje zalog),
- integracija z orodjem za poslovno inteligenco,
- integracija s spletno lekarno,
- integracija s podatkovno bazo o zdravilih Lexi-Comp.
- avtomatski obračun storitev in izračun prodajne cene, dnevna oz. mesečna poročila,
- omogoča uporabo kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ), online sistem ter (RIP) z ZZS in zavarovalnicami,
- avtomatski uvoz sprememb o zdravilih iz CBZ.
- Magistralna zdravila (izdelava ex-tempore in izdelava na zalogo)
- Proizvodnja v galenskih laboratorijih
- Kontrolno – analizni laboratorij

SK	Šifra	Naziv artikla	Proiz	EM	DDV	NC	ZNC	ST	L	Rez	ATC	Genotipno zbir
04	221309	ABENA AKTIV GEL 250ML	***	KS	20,00	M3	4	X	***			
07	400175	ABENA MAZILLO ZA NEGO KOŽE 150ML	***	KS	20,00	M3	4	X	***			
01	062103	ABILIFY 10MG TABLETE A28	***	KS	8,50	T1	0	P	1			
01	062146	ABILIFY 15MG TABLETE A28	***	KS	8,50	T1	0	P	1			
08	492558	ABRI FLEX PLUS M A14 41074	HELP	SC	8,50	M3	0	P	0			
08	481211	ABRI FORM DELTA EXTRA L	***	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	481200	ABRI FORM DELTA L	***	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	523859	ABRI FORM DELTA H A20 8303	***	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	512965	ABRI FORM DELTA H EXTRA862	***	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	470902	ABRI SAN FORTE A20	HELP	SC	8,50	M3	0	P	0			
08	520314	ABRI SAN MICRO 9260	1111	SC	8,50	M3	3	P	***			
08	481165	ABRI SAN MIDI OK 9174	***	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	470791	ABRI SAN MINI A40	HELP	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	470613	ABRI SAN NOR 9271	1111	KS	8,50	M3	0	P	0			
08	465492	ABRI SAN PLUS BREZ ELASTIKE	HELP	SC	8,50	M3	0	P	0			
08	470899	ABRI SAN REGULAR A25	HELP	SC	8,50	M3	0	P	0			

»Podjetje PRONET, Kranj d.o.o. je nov ponudnik programske opreme za lekarnе in hkrati preizkušen dobavitelj, ki je na trg lekarniškega poslovnega programja pripeljal nove izkušnje in pristope. Pravilno usmerjenost teh pristopov potrjuje več kot 2500 uporabnikov programov v Sloveniji in tujini ter že več kot 150 uporabnikov sistema ProLIS«

04 2 800 800

prodaja@pronet-kr.si

www.pronet-kr.si

# PRONET



# Rastlinski pripravki pri infekcijah urogenitalnega trakta

## Herbal medicinal products for the treatment of the urogenital infection

Samo Kreft, Mojca Lunder

**Povzetek:** Infekcije urogenitalnega trakta lahko zdravimo z zdravilnimi rastlinami ki imajo direktno protibakterijsko delovanje (vednozeleni gornik), z rastlinami, ki preprečujejo vezavo bakterij na sluznico (ameriška brusnica) ter z diuretično delujočimi zdravilnimi rastlinami (breza, kopriva). Zaradi pomankljivih kliničnih študij Evropska agencija za zdravila ni potrdila dobro uveljavljene uporabe nobene diuretično delujoče zdravilne rastline, potrdila je le njihovo tradicionalno uporabo. V prispevku bo predstavljeno stanje raziskav pri posameznih rastlinah.

**Abstract:** Urogenital infections can be treated with medicinal plants with direct antibacterial activity (*Arctostaphylos uva-ursi*), plants that prevent the binding of bacteria to the mucosa (cranberry), and medicinal plants acting as diuretic (birch, nettle). Due to inconclusive clinical studies European Medicines Agency has not confirmed well-established use of any diuretic plants, only their traditional use was confirmed. This paper presents the state of research of individual plants.

### Uvod

Za infekcije urinarnega trakta lahko uporabljamo zdravilne rastline, ki delujejo na več načinov. Nekatere, kot je vednozeleni gornik, imajo direktno protibakterijsko delovanje, druge, kot je npr. ameriška brusnica, preprečujejo vezavo bakterij na sluznico in tretje, kot so npr. kopriva in breza, delujejo diuretično in pri infekcijah pomagajo le zaradi povečanega izpiranja urinarnih poti.

Diuretično delovanje – razredčenje urina pomeni zmanjšano obremenitev urina z bolezenskimi klicami, ki se zaradi povečane količine urina hitreje izperejo.

Kot diuretike tradicionalno uporabljamo veliko rastlin. Toda dejstvo, da nekatere od teh v tradicionalni medicini uporabljamo že stoletja, še ne potrjuje njihove učinkovitosti. Le nekatere imajo namreč delovanje dokazano s kliničnimi raziskavami.

Mehanizem delovanja diuretičnih drog še ni bil pojasnjen. Po eni od teorij rastlinski diuretiki delujejo tako, da povečajo le količino izločene vode (akvareti), ne vplivajo pa na ledvično izločanje elektrolitov. Ker ima lahko tudi sama voda akvaretično delovanje in ker mnoge akvaretične droge zaužijemo v obliki čaja, lahko s tem delno razložimo nekonsistentne rezultate, ki se pojavijo pri kliničnih preizkušanjih.

Zanimivo pa je, da so za zel koprive pokazali, da vpliva tudi na izločanje elektrolitov, predvsem natrija in kalija. Ima torej klasično diuretično delovanje.

Rastline z diuretičnim delovanjem vsebujejo flavonoide (breza, gladež, zlata rozga), saponine (gladež, njivska preslica, zlata rozga, breza) in eterična olja (brinove jagode, peteršilj, gladež, luštrek).

Čprav probiotiki strogo gledano ne spadajo med rastlinske pripravke, moramo na tem mestu omeniti, da so se probiotiki v več kliničnih raziskavah izkazali kot zelo uspešni za zdravljenje in predvsem preprečevanje ponavljajočih se vaginalnih okužb, malo manj uspešne pa tudi za urinarne okužbe.

V nadaljevanju bodo predstavljene zdravilne rastline za zdravljenje infekcij urogenitalnega trakta, od tistih, za katere imamo največ in najboljše dokaze (klinične študije), do tisti, katerih učinek izhaja le iz tradicije.

### Zlata rozga

Iz navadne zlate rozge (*Solidago virgaurea* L.) pridobivamo drogo *Solidaginis virgaureae herba*, zel navadne zlate rozge. Ameriški vrsti, kanadska zlata rozga (*Solidago canadensis*) in orjaška zlata rozga (*Solidago serotina* ali *Solidago gigantea*), sta vir rastlinske droge *Solidaginis herba*. Ti dve vrsti rasteta tudi pri nas in imata podobne učinkovine kot navadna zlata rozga, tako da ju uporabljajo v iste namene in sta opisani tudi v farmakopejah.

Vsebuje flavonoide (najmanj 1,5 %), in sicer astragalin, hiperozid, izokvercitrin, nikotiforin, kvercitrin in rutin, triterpenske saponine oleananskega tipa (do 2 %), bisdezmozidne fenolne glikozide, leiokarpozide in virgavreozid A, diterpenoidne laktone ciklerodanskega tipa, fenolne kisline, kot sta kavna in klorogenska, tanine in majhne količine etričnega olja (v listih 0,7 % in cvetovih 0,5 %).

Z *in vivo* raziskavami na miših so ugotovili, da subkutani vnos alkoholnega izvlečka droge poveča diurezo. Pri raziskavi na podganah pa so ugotovili, da se poveča diureza in izločanje natrijevih, kalijevih in

kloridnih ionov po peroralnem vnosu vodnega izvlečka droge, ki je vseboval 0,3 % flavonoidov; učinek je bil bolj izrazit pri manjših odmerkih. Diuretično delovanje so dokazali tudi pri peroralnem in intraperitonealnem vnosu izoliranega leiokarpozida (25 mg/kg) pri podganah.

Pripravki iz zeli zlate rozge se uporabljajo pri vnetnih boleznih sečil, dodatnem zdravljenju bakterijskih okužb sečil ter preventivnem zdravljenju ponavljajočih se bakterijskih okužb sečil, na primer kot »nega mehurja« pri nosilcih katetra, pri katerih se kronično pojavljajo okužbe sečil. Ker spodbuja izločanje urina in tako izpira sečne poti, drogo uporabljamo tudi pri kamnih in nagnjenosti k nastajanju peska ter kamnov v ledvicah in mehurju, za preprečevanje ponavljajočih se kamnov v sečnih izvodilih, pospešitev izločanja zdrobljenih kamnov po zdravniškem posegu ter pospešitev izločanja peska in kamnov v primeru, ko je možna njihova spontana izločitev. K temu delovanju verjetno pripomorejo tako saponini kot flavonoidi, čeprav mehanizma delovanja droge še niso dokončno pojasnili.

Učinkovitost in neškodljivost pripravkov iz zeli zlate rozge so potrdili v več kliničnih raziskavah za različna bolezenska stanja sečil: okužbe sečnih poti, sečne kamne in razdražljiv mehur.

V raziskavi z 22 zdravimi prostovoljci so določili značilno povečanje (27-odstotno) količine urina v primerjavi s placebom že po enem peroralnem vnosu 100 kapljic etanolne tinkture narejene iz sveže rastline (0,57 g/g tinkture). Pri odprti raziskavi s 53 bolniki z vnetjem sečil so po zdravljenju s 5 mL tinkture na dan simptomi izginili pri 76 % bolnikov.

V klinični raziskavi, v kateri je sodelovalo 555 bolnikov s kronično ponavljajočimi se okužbami sečil so 33 dni trikrat dnevno jemali suhi izvleček zeli zlate rozge v obliki kapsul (Cystinol long<sup>®</sup>, Hoyer-Madaus). 45 % bolnikov je jemalo samo pripravek zlate rozge, 43 % bolnikov pa se je vmes pet dni dodatno zdravilo z antibiotiki. 90,4 % bolnikov brez dodatnega zdravljenja se je pritoževalo nad bolečim, pekočim ali oviranim uriniranjem. Po zdravljenju se je odstotek zmanjšal na 26,2 %. Podobno se je pri tej skupini zmanjšal odstotek tistih, ki so trpeli za bolečim napenjanjem ali krči pri sicer neučinkovitem uriniranju, z 34,3 % na 5,9 %. Delež bolnikov s pogostim uriniranjem se je zmanjšal z 88,9 % na 53,4 % in tistih, ki so poročali o nenadnem tiščanju na vodo, z 82,6 % na 38,8 %. Vse spremembe so se pri statistični analizi pokazale za značilne ( $p < 0,0001$ ; Wilcoxonov test). Bolniki, ki so jih zdravili dodatno, so ocenili učinkovitost zdravljenja v 90 % kot dobro ali zelo dobro, 98 % bolnikov pa je potrdilo dobro ali zelo dobro prenašanje zdravila. Pri 3 % bolnikov so zdravljenje prekinili, v glavnem zaradi izboljšane zdravstvenega stanja. Pri preprečevanju ponavljajočih se okužb je bilo nadaljevanje zdravljenja z omenjenim pripravkom uspešno v 71 %.

V okviru odprte klinične raziskave je sodelovalo 427 bolnikov z ledvičnimi kamni ali peskom, ki so prejeli pripravek iz zlate rozge; pri tretjini so bile prisotne še dodatne okužbe sečnih poti. Po končanem zdravljenju so bolniki poročali, da so se izboljšale ali celo odpravile težave, kot so krčevite bolečine (pri 91,6 % bolnikov), pogosto uriniranje (pri 84,1 % bolnikov), tiščanje na vodo (pri 87,3 % bolnikov) in občutek pritiska v okolici mehurja (pri 80,9 % bolnikov).

V drugi klinični raziskavi pa je 121 bolnikov po drobljenju ledvičnih kamnov jemalo pripravek iz zeli zlate rozge 4 tedne. Pri dobri polovici bolnikov (54 %) je izločanje potekalo brez krčevitih bolečin. 85 % urologov je ocenilo učinkovitost in prenašanje pripravka kot dobro ali zelo dobro.

Koristnost zlate rozge pri razdražljivem mehurju potrjujejo tudi rezultati obsežne opazovalne analize, ki je zajemala 512 bolnikov s kroničnim razdražljivim mehurjem. Zdravili so jih s suhim izvlečkom zeli zlate rozge v obliki kapsul (Cystinol long<sup>®</sup>) v odmerku trikrat eno kapsulo; čas zdravljenja je bil 35 dni. Ugotovili so, da so se znaki boleznih izboljšali pri 96 % bolnikov. Znaki, pri katerih so opazili največje izboljšanje, so bili boleče in pekoče uriniranje, pogosto uriniranje in nenadno tiščanje na vodo, sledijo pa urinska inkontinenca, boleče napenjanje ali krč pri sicer neučinkovitem uriniranju, občutek pritiska v predelu mehurja. Prenašanje zdravila je bilo zelo dobro – neželeni učinki se skoraj niso pojavili. Nekoliko boljše rezultate zdravljenja so opazili pri ženskah. Možna razlaga za to je, da je eden od dodatnih vzrokov za razdražljiv mehur tudi povečana prostata.

Ker nobena izmed omenjenih raziskav ni bila dvojno slepa in le ena je bila s placebom kontrolirana, je Evropska agencija za zdravila v svoji monografiji o zlati rozgi odobrila samo »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

## Peteršilj

Iz pravega peteršilja (*Petroselinum crispus* (Mill.) A. W. Hill) pridobivamo dve drogi: plod peteršilja (*Petroselinum fructus*) in korenina peteršilja (*Petroselinum radix*).

Diuretično delovanje vodnih izvlečkov plodov je potrdila raziskava na podganah. Pri tistih, ki so jemale vodni izvleček plodov, je bil volumen 24-urnega urina značilno višji v primerjavi s kontrolno skupino, ki je dobila samo vodo. Nadaljnje raziskave mehanizma so razkrile inhibitorno delovanje izvlečka na  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azo, predvsem v ledvični skorji, in posledično vpliv na izločanje kalija, kar še poveča izločanje vode.

Korenina peteršilja vsebuje 0,2–0,3 %, plodovi pa 3–6 % eteričnega olja, katerega najpomembnejša sestavina je apiol. Korenina in listi vsebujejo tudi flavonoide, predvsem apigenin.

Kliničnih raziskav, ki bi potrdile diuretični učinek peteršilja, še niso izvedli. Kljub temu ga je nekdanja nemška Komisija E odobrila za uporabo v te namene. Priporočajo 2 g korenine ali plodov, prekuhanih 10–15 minut v 150 mL vode trikrat na dan. Evropska agencija za zdravila še ne načrtuje monografije o peteršilju.

Večjih količin peteršilja, še posebno plodov, se moramo izogibati v nosečnosti, saj apiol stimulira krče maternice. Zastrupitve z velikimi količinami eteričnega olja vodijo v odpoved ledvic ali nefritis.

## Luštrek

Iz rastline navadni luštrek (*Levisticum officinale* Koch) pridobivamo drogo korenina korenina luštreka (*Levisticum radix*).

Korenina vsebuje do 1 % eteričnega olja, katerega glavni sestavini sta ligustilid in 3-butiltalid, ki dajeta rastlini značilen vonj. V rastlini so prisotni še kumarini in furanokumarini, kot so umbeliferon, bergapten in psoralen.

Furanokumarini lahko povzročijo nastanek fotodermatoz, zato pri dolgotrajnejši uporabi luštreka odsvetujemo sončenje.

O luštreku so objavili zelo malo, zato o učinkovinah, farmakodinamiki in farmakokinetiki ne vemo praktično nič. Pripisujejo mu močno diuretično delovanje, vendar slabše spazmolitične lastnosti v primerjavi s peteršiljem. Nemška Komisija E ga je odobrila za uporabo pri vnetjih spodnjega urinarnega trakta ter pri ledvičnem pesku in kamnih. Evropska agencija za zdravila še ni izdelala monografije o luštreku.

Za pripravo čaja je potrebno kuhati 2–3 g narezane korenine v 150 mL vode 15–20 minut. Pijemo ga trikrat dnevno. Uprašeni izvlečki hitro izgubijo moč, zato njihove uporabe ne priporočamo. Tinkturo jemljemo 0,5–2 mL trikrat dnevno. Uporaba luštreka je kontraindicirana v nosečnosti ter pri odpovedi ali vnetju ledvic.

### Kilavec

Goli kilavec (*Herniaria glabra* L., droga zel golega kilavca (Herniarie herba)) vsebuje 3–9 % triterpenskih saponinov, ki ji imenujemo herniariasaponini 1 do 7 in so mono- ali bidezmozidi medikagenske ali 16-hidroksimedikagenske kisline. Flavonoidov je 0,2–1,2 %, to so predvsem derivati kvercetina in izoramnetina, kumarinov 0,1–0,4 % (herniarina in umbeliferona) ter malo čreslovin.

Za delovanje so pomembni predvsem saponini, saj so v *in vivo* raziskavi na podganah ugotovili, da povzroči kroničen peroralni vnos saponinov iz golega kilavca znižanje arterijskega tlaka ter povečanje transporta soli in vode skozi ledvice. Vodni izvlečki preprečijo adhezijo kristalov kalcijevega oksalata na izolirane ledvične celice.

Tradicionalno se pogosto uporablja kot diuretik v kombinaciji z uroantiseptično delujočim gornikom. Evropska agencija za zdravila še ne predvideva izdelave monografije o golem kilavcu.

### Preslica

Med preslicami uporabljamo le njvsko preslico (*Equisetum arvense* L.) iz katere pridobivamo njeno zel (Equiseti herba).

Njvaska preslica vsebuje približno 10 % mineralnih snovi. 50–60 % je kremenčeve kisline oziroma silikatov, od tega 5–6 % topnih. V drogi je veliko aluminijevega in kalijevega klorida ter mangana. Vsebuje tudi različne flavonske glikozide, onitin, polienske in dikarboksilne kisline, sitosterol ter vitamin C.

Čaj njvske preslice tradicionalno uporabljamo za pospeševanje izločanja urina pri boleznih ledvic in mehurja.

Diuretično delovanje je lahko posledica kombiniranega delovanja sterolov in flavonskih glikozidov, vendar raziskav na živalih ali kliničnih raziskav, s katerimi bi te domneve podkrepili, niso izvedli.

V zvezi z neželenimi učinki in toksičnim delovanjem imamo malo podatkov. Zaužitje velikih količin bi bilo lahko toksično. Pri podganah, ki so v poskusih dobivale uprašeno drogo preslice, so opazili pojavljanje dermatitisa.

Evropska agencija za zdravila je v svoji monografiji o zlati rozgi odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

### Javanski čaj

Javanski čaj (*Orthosiphon stamineus* Benth, droga *Orthosiphonis folium*) vsebuje 0,5–0,7 % flavonoidov, predvsem visokometoksiliranih flavonov (sinensetina, evpatorina, ramnazina in salvigenina). Farmakopejska droga mora vsebovati najmanj 0,05 % sinensetina. 0,5–1 % je derivatov kavne kisline (rožmarinska kislina in dikafeoiltartrat), 0,2–0,5 % diterpenov (ortosifoli A do Y ter sifonoli A do E) in 0,02–0,06 % eteričnega olja. Visoka je vsebnost kalijevih soli (3 %).

Diuretično delovanje so potrdili z *in vivo* poskusi na živalih, ki so jim dajali različne etanolno-vodne, vodne in suhe izvlečke intravenozno, subkutano, peroralno ali intragastrično. Ni še popolnoma jasno, katera učinkovina je odgovorna za takšno delovanje. Delno ga lahko pripišemo velikim količinam kalija v drogi, delno pa flavonoma sinensetinu in 3-hidroksi-5,6,7,4-tetrametoksiflavonu. Pri slednjem so diuretično delovanje dokazali v raziskavah na podganah po intravenskem vnosu v odmerku 10 mg/kg. Pomembni so tudi učinki izolirane spojine metiliripariokromena A, ki je po peroralnem vnosu odmerka 100 mg/kg pokazal podobne učinke na volumen urina kot 25 mg/kg hidroklorotiazida. Metiliripariokromenu A so določili tudi delovanje na krčljivost torakalne aorte, krvni tlak in srčni utrip. Po subkutanem vnosu odmerka 50 in 100 mg/kg je pri podganah povzročil znižanje krvnega tlaka in zmanjšanje srčnega utripa.

Droga deluje diuretično in jo uporabljamo pri kroničnih ter ponavljajočih se vnetjih ledvičnih čašic, katarju mehurja in ledvic, razdraženem mehurju in pri bakteriuriji brez jasnih simptomov. Ponekod jo uporabljajo tudi v shujševalnih programih.

Odprta raziskava je zajela 14 prostovoljcev, ki so dobivali 12-odstotni poparek listov (500 mL/dan v obdobju 10 dni). Poročali so o povečani diurezi ter povečanem izločanju kloridov in sečnine.

Druga raziskava, ki je zajela 67 bolnikov in je trajala 3 mesece, pa ni odkrila značilnega vpliva ortosifona na diurezo, glomerularno filtracijo, osmotsko koncentracijo, pH urina ter plazemsko koncentracijo oziroma izločanje kalcija, fosforja in sečne kisline.

V klinični raziskavi, ki je trajala 18 mesecev in zajela 48 bolnikov z ledvičnimi kamni, so primerjali učinkovitost javanskega čaja in natrijevega kalijevega citrata pri preprečevanju ledvičnih kamnov. Stopnja zmanjšanja velikosti ledvičnih kamnov na leto je bila za skupino, ki je dobila čaj 28,6±16,0 %, in 33,8±23,6 % za skupino, ki je dobila natrijev kalijev citrat. Med skupinama ni bilo značilnih razlik.

Evropska agencija za zdravila je v svoji monografiji o javanskem čaju odobrila samo »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

### Breza

Pri navadni brezi (*Betula pendula* Roth.) uporabljamo predvsem liste (*Betulae folium*). Vsebujejo 1–3 % flavonolnih glikozidov, večinoma hiperozid in druge glikozide kvercetina, deloma pa tudi glikozide

miricetina in kempferola. Prisotne so tudi druge fenolne substance, kot sta 3,4-dihidroksipropiofenon-3-glukozid (0,8 %) in klorogenska kislina (0,02–0,1 %), triterpensi alkoholi in malonilni estri damaranskega tipa. Vsebuje še monoterpenske glukozide, seskviterpenske okside, rozeozide, tanine, sledove eteričnega olja in 4 % mineralnih snovi, predvsem kalija. Sveži listi vsebujejo tudi do 0,5 % askorbinske kisline.

Za pospešeno nastajanje urina so pomembni predvsem flavonidi in druge fenolne spojine v listih breze. Delovali naj bi preko inhibicije specifičnih nevropeptid-hidrolaz, ki regulirajo nastajanje urina z izločanjem natrijevih ionov. V *in vivo* poskusih se je pokazalo, da diuretično delovanje ni le posledica delovanja flavonoidov, saj je bilo delovanje izoliranih flavonoidnih frakcij v različnih raziskavah manj učinkovito. K temu delovanju pa naj bi pripomogla velika količina kalija v suhih listih.

V raziskavi, ki je zajela 1066 bolnikov (73,8 % z okužbami sečil, 14,2 % z razdražljivim mehurjem, 9,3 % z ledvičnimi kamni in 2,7 % z drugimi težavami), so ugotavljali delovanje različnih odmerkov (180–1080 mg) suhega vodnega izvlečka listov breze. 56 % bolnikov z okužbami sečil je prejelo tudi antibiotike. Po končanem zdravljenju, ki je v večini primerov trajalo 2–4 tedne, so simptomi izginili pri 80 % bolnikov z vnetjem, ki so prejeli tudi antibiotike, in pri 75 % bolnikov, ki so jih zdravili brez antibiotikov. V skupini bolnikov z razdražljivim mehurjem in skupini z ledvičnimi kamni so simptomi izginili pri 65 %. Tako zdravniki kot bolniki so delovanje ocenili kot zelo dobro (zdravniki v 39 odstotkih in bolniki v 48 odstotkih) ali dobro (52 % in 44 %). Pri 8 od 1066 pacientov, ki so prejeli 1080 mg izvlečka, so se pojavili blagi neželeni učinki.

Pilotna dvojno slepa raziskava je potekala na 15 bolnikih z vnetjem spodnjega dela sečil, ki so dobili štiri skodelice čaja iz listov breze ali placebo čaj v obdobju 20 dni. Pri preizkušani skupini je količina mikroorganizmov v urinu padla za 39 %, pri placebo skupini pa za 18 %. Po koncu raziskave so bili trije od sedmih bolnikov iz preizkušane skupine in eden od šestih iz placebo skupine brez okužbe.

Kljub obetavnim kliničnim raziskavam, je Evropska agencija za zdravila, v svoji monografiji o brezi odobrila samo »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

## Regrat

Regrat (vrsta *Taraxacum officinale* Weber; droga: Taraxaci herba) vsebuje nekaj značilnih spojin, to so seskviterpensi laktoni (tetrahidroridentin B, taraksakolid in taraksinska kislina) in njihovi glikozidi, triterpeni (taraksasterol) in fenolne spojine (taraksakozid), ter običajne rastlinske sterole (sitosterol, sigmasterol), flavonoide (apigenin, luteolin, kvercetin) in njihove glikozide, kumarine (skopoletin, eskuletin, umbeliferon) in fenolne kisline (kavno, kumarno, ferulno, p-hidroksibenzojsko kislino). Regrat vsebuje veliko kalija, 4,5 % ga je v zeli in 2,5 % v korenini. Pomemben je še polisaharid inulin. V cvetu je veliko karotenoidov luteina in zeaksantina.

S poskusi na podganah so dokazali, da ima izvleček listov močnejše diuretično delovanje kot izvleček korenine. Največji diuretični in saluretični učinek so ugotovili pri 8 g suhe droge/kg telesne mase. Enak učinek je imel tudi furosemid pri 80 mg/kg telesne mase. Zaradi visoke

vsebnosti kalija regrat nadomesti z urinom izgubljeni kalij in tako nima neželenih učinkov, ki so značilni za furosemid. Nekatere druge *in vivo* raziskave, kjer so uporabljali predvsem korenino regrata, niso uspele potrditi diuretičnega učinka ali pa je bil ta zelo majhen.

Listi regrata uporabljamo za povečanje izločanja urina. Na diuretični učinek regrata namiguje tudi njegovo francosko ime *pissenlit*, ki pomeni »polulati se v posteljo«.

Iz literature poznamo primere nastanka kontaktnega dermatitisa po stiku s cvetočim regratom. Z namenom ugotoviti, kako pogosto sprožijo dermatitis alergeni iz regrata, je skupina dermatologov iz Srbije v klinično raziskavo uvrstila 235 odraslih preiskovancev, od katerih jih je 43 izkazovalo atopični dermatitis, 53 jih je občasno trpelo zaradi alergijskega kontaktnega dermatitisa, 90 bolnikov je imelo nealergijske kronične kožne izpuščaje, 49 pa je bilo zdravih prostovoljcev. Po nanosu etrnega izvlečka regrata so pri 14 osebah opazili značilne znake kontaktnega dermatitisa, največ pri tistih, ki so imeli težave v obliki atopičnega dermatitisa, ena oseba pa je bila celo iz skupine zdravih prostovoljcev. Pogostost za alergijo na spojine iz rodu *Taraxacum* je bila med sicer bolj občutljivo skupino preiskovancev 4,7-odstotna, kar je manj od pričakovanega.

Goksu s sodelavci je v letu 2010 objavil medicinsko poročilo o nenadni hipoglikemiji po zaužitju večje količine etanolnega pripravka iz korenine regrata. Bolnik se je 20 minut po zaužitju onesvestil z značilnimi znaki hipoglikemične kome. Žal v poročilo niso natančno analizirali vzrokov in niso ugotovili, katera od učinkovin v pripravku bi lahko tako izrazito znižala raven krvnega sladkorja.

Zaradi zanimivih začetnih rezultatov farmakoloških raziskav se je v preteklih letih zelo povečevalo zanimanje za to rastlino, vendar žal še vedno čakamo na prve zanesljive klinične podatke o delovanju na ljudeh.

Znana je pilotna klinična raziskava, v kateri so proučevali diuretični učinek etanolnega izvlečka svežih listov regrata. 17 preizkušancem so izmerili povprečen dnevni volumen in frekvenco uriniranja v obdobju 14 dni, nato pa so preizkušanci popili le 8 mL koncentriranega etanolnega izvlečka. Po 5 urah in po 1 dnevu so izmerili pretok in volumen urina in ugotovili porast v volumnu kot tudi v frekvenci odvajanja urina, iz česar so zaključili, da regrat učinkovito deluje kot diuretik. Žal je raziskava preliminarina in manjka primerjava z ostalimi diuretičnimi učinkovinami.

Evropska agencija za zdravila, je v svoji monografiji o regratu odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili« in »tradicionalno rabo za zmanjševanje simptomov pri lažji prebavnih težavah in prehodni izgubi apetita«.

## Gladež

V drogi korenina gladeža (*Ononis radix*), ki se pridobiva iz rastline navadni gladež (*Ononis spinosa* L.) so izoflavoni trifolirizin, biokanin A, menikarpin, formononetin in njegov 7-O-glukozid (ononin). Droga vsebuje tudi flavonole (rutin, kemferol), triterpene (-onocerin), fitosterole ( $\beta$ -sitosterol), fenolne kisline, tanine, minerale in približno 0,02 % eteričnega olja, ki vsebuje v glavnem trans-anetol, karvon, mentol in aromatske ogljikovode.

Z *in vivo* poskusi na živalih so potrdili diuretično in saluretično (predvsem natriuretično) delovanje. Takšno delovanje pripisujejo predvsem kalijevim solem in flavonoidnim glikozidom. Nekateri raziskovalci so mnenja, da ima diuretično delovanje gladeža le eterično olje, kar je spodbudilo burne razprave.

Gladež uporabljamo za spiranje urinarnega trakta pri vnetjih in ledvičnih kamnih ter kot pomožno zdravljenje pri bakterijski okužbi sečil. Uporabljamo ga lahko tudi pri zastajanju vode v tkivih (edemih). Kliničnih raziskav ni.

Evropska agencija za zdravila še ne predvideva izdelave monografije o gladežu.

### Brin

Jagode navadnega brina (vrsta: *Juniperus communis* L., droga: Juniperi pseudo-fructus) vsebujejo do 2 % eteričnega olja, v katerem so določili več kot 70 različnih sestavin in ima zelo spremenljivo sestavo. Največ, približno 58 % je monoterpenov: -pinena (20–45 %), sabinena (13–29 %), mircena (7–18 %), limonena (2,5–11 %), terpinen-4-ola (0,7–6 %) in  $\beta$ -pinena (2–3 %). Izmed seskviterpenov vsebuje največ  $\beta$ -kariofilena. Glavni sestavini - in  $\beta$ -pinen dajeta olju značilen vonj po terpentinu. Farmakopejska droga mora vsebovati najmanj 10 mL/kg eteričnega olja. Ostale snovi, ki jih najdemo v brinovitih jagodah, so še tanini, flavonoidi, diterpenske kisline, aldehidi in alkoholi, maščobni alkoholi in približno 30 % glukoze in fruktoze.

Farmakološki učinki, ki so dokumentirani, se v glavnem nanašajo na eterično olje. Večinoma gre za raziskave *in vitro*, *in situ* in *in vivo* na živalih, medtem ko o kliničnih raziskavah ni podatkov.

Diuretično delovanje so dokazali v različnih *in vivo* poskusih. Novejše raziskave pri podganah kažejo, da lahko takšno delovanje deloma pripišemo eteričnemu olju, deloma pa hidrofilnim spojinam, saj je bilo značilno diuretično delovanje opazno le pri 10-odstotnem vodnem poparku brinovitih jagod, ne pa tudi pri 0,1-odstotni vodni raztopini eteričnega olja oziroma 0,01-odstotni vodni raztopini terpinen-4-ola. Diuretično delovanje se je pojavilo šele drugi in tretji dan po vsakodnevnem peroralnem vnosu pripravkov v volumnu 5 mL/100 g telesne mase.

Pri starejših *in vivo* raziskavah so rezultati različni. Dve raziskavi nista dokazali diuretičnega delovanja, ena od teh tudi po 28-dnevnem peroralnem dajanju eteričnega olja podganam ne pokaže značilno povečane diureze. Štiri raziskave na živalih pa so diuretično delovanje potrdile. Pri eni od teh raziskav so pripisali glavni diuretični učinek po subkutanem vnosu terpinen-4-olu.

Starejši literaturni viri navajajo vpliv brinovitih jagod in njihovega eteričnega olja na draženje ledvic in nefrotoksičnost. Pregled literature kaže na precejšnjo nezanesljivost teh podatkov, ki so večinoma povezani z eteričnim oljem, kontaminiranim s terpentinovim oljem. Peroralno toksičnost s poudarkom na nefrotoksičnosti dveh različnih eteričnih olj brina dobre farmacevtske kakovosti so preizkušali na podganah 28 dni, v dveh serijah poskusov. Biokemijske, patološke in histološke preiskave niso pokazale nefrotoksičnega delovanja niti za obe eterični olji niti za izolirani terpinen-4-ol.

O kliničnih raziskavah še ni podatkov.

Evropska agencija za zdravila, je v svoji monografiji o brinu odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili« in »tradicionalno rabo za zmanjševanje simptomov pri lažji prebavnih težavah, kot so dispepsija in flatulenca«.

### Kopriva

Zel (*Urticae herba*) in list (*Urticae folium*) koprive (*Urtica dioica* L.) vsebujeta derivate kavne in klorogenske kisline, flavonoide (kemferol, izoramnetin, kvercetin) in njihove glukoze, antociane, 13-hidroksioktadekatrienojsko kislino, skopoletin, sitosterol in njegov 3-glukozid, proste aminokisline, klorofil, vodotopne silikate ter do 20 % mineralnih snovi (kalcij, magnezij, fosfor, silicij, žveplo).

V raziskavah na živalih še niso nedvoumno potrdili diuretičnega delovanja po peroralnem vnosu, pokazal pa se je diuretični, natriuretični in hipotenzivni učinek po intravenski perfuziji vodnega izvlečka nadzemnih delov koprive pri podganah.

Liste koprive uporabljamo predvsem kot adjuvans pri lajšanju simptomov artritisa, artroze in revmatskih obolenj. To delovanje podpirajo številne *in vitro*, *in vivo* in klinične raziskave. Uporabljamo pa jih tudi kot diuretik, in sicer za povečanje izločanja vode pri vnetnih obolenjih spodnjega urinarnega trakta.

Pri zdravljenju priporočamo uživanje čaja iz koprive tri- do štirikrat dnevno po eno skodelico. Čaj pripravimo tako, da prelijemo približno 3 g (4 žlice) koprive s 150 mL vrele vode ter pustimo 10–15 minut.

Preliminarna klinična raziskava je potekala dva tedna na 32 bolnikih, ki so trpeli za miokardno ali kronično vensko insuficienco. Dnevno so prejeli trikrat po 15 mL soka, stisnjene iz svežih kopriv. Med zdravljenjem so opazili povečan volumen urina. Opazili pa so tudi majhen padec telesne mase in sistoličnega pritiska.

Evropska agencija za zdravila, je v svoji monografiji o koprivi odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili« ter nekaj drugih tradicionalnih indikacij izven področja urogenitalnega trakta.

### Vednozeleni gornik

Vednozeleni gornik (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng) vsebuje v listih (*Uvae ursi folium*) hidrokinonska derivata arbutin (hidrokinon- $\beta$ -glukozid; od 5 do 15 %) in metilarbutin (metilhidrokinon- $\beta$ -glukozid; do 4 %) ter manjše količine prostih aglikonov, hidrokinona in metilhidrokinona. Vsebuje tudi 15–20 % čreslovin galotaninskega in katehinskega tipa, flavonoide (predvsem glikozide kvercetina, kemferola in miricetina), triterpene in iridoidne glikozide.

Različne *in vitro* raziskave so pokazale protimikrobno delovanje izvlečka vednozelenega gornika ali arbutina in njegovih metabolitov. Deloma naj bi izvleček deloval tudi preko vpliva na hidrofobnost bakterijske stene in posledično na sposobnost adhezije mikrobov na gostiteljske celice, kar je bistvenega pomena pri okužbah s po Gramu negativnimi bakterijami.

Arbutin po zaužitju v prebavnem traktu hidrolizira na glukozo in aglikon hidrokinon. Hidrokinon se absorbira in nato v jetrih konjugira v glukuronid ali sulfat. Metabolita se izločata skozi ledvice. Če je urin

dovolj alkalen (pH > 7), razpadeta spontano in sprostita hidrokinon, ki ima neposredno protimikrobno delovanje.

Vednozeleni gornik uporabljamo za zdravljenje okužb spodnjega urinskega trakta (cistitisa), ko zdravljenje z antibiotiki ni potrebno.

Dovoljen dnevni odmerek vednozelenega gornika predstavlja štirikrat dnevno po 3 g droge, pripravljene kot čaj v 150 mL vode, oziroma 400–840 mg hidrokinona, preračunano kot brezvodni arbutin.

Pri pripravi vročega čaja in pri nekaterih načinih ekstrakcije pride do ekstrakcije taninov, ki lahko povzročijo prebavne motnje. Pri hladni maceraciji pa je količina izločenih taninov precej manjša, zato bolj priporočamov takšen način priprave.

Zdravljenje s pripravki gornika naj ne bi trajalo več kot dva tedna. Pri dolgotrajni izpostavljenosti pride do mutagenega in kancerogenega delovanja, kot so pokazale laboratorijske raziskave in podatki iz industrijske izpostavljenosti sinteznemu hidrokinonu.

Za tanin, ki so ga izolirali iz listov gornika in poimenovali korilagin, se je pokazalo, da *in vitro* potencira aktivnost betalaktamskih antibiotikov pri bakteriji *Staphylococcus aureus*, rezistentni na metilicilin. To podpira koncept uporabe celotnega izvlečka rastline in ne samo izoliranega arbutina in je dokaz, da je za optimalne učinke odgovorno sinergistično delovanje posameznih spojin.

Neželeni učinki se pojavijo redko, predvsem pri bolnikih z občutljivim želodcem, in sicer kot težave gastrointestinalnega trakta, slabost in bruhanje, zelo redko tudi kot preobčutljivostne reakcije na koži.

Hidrokinon, aglikon arbutina, deluje mutageno, ne pa tudi arbutin. Nekateri raziskovalci zato menijo, da bi lahko glikozidazna aktivnost, ki je značilna za nekatere bakterije, povzročila sproščanje hidrokinona v neposredni bližini sluznice debelega črevesa in predstavlja določeno tveganje. Te domneve niso klinično dokazane in so malo verjetne, saj se hidrokinon zelo hitro metabolizira v jetrih in izloči iz telesa.

Kljub dolgoletni uspešni rabi, zaradi pomanjkanja ustreznih kontroliranih raziskav, kot splošni varnostni ukrep, uporabe vednozelenega gornika ne priporočamo nosečnicam, doječim materam in otrokom, mlajšim od dvanajst let. Prav tako ne priporočamo jemanja v kombinaciji s pripravki, ki povzročijo nakisanje urina, saj s tem zmanjšamo protimikrobno delovanje.

Med jemanjem pripravkov iz vednozelenega gornika je priporočljivo zmanjšati vnos hrane živalskega izvora ali zaužiti eno žličko natrijevega bikarbonata dvakrat na dan, da dosežemo večjo alkalnost urina. V raziskavi na ljudeh se je pokazalo, da alkalnost urina ni nujno potrebna, saj lahko pride tudi do bakterijske dekonjugacije metabolitov v hidrokinon, in sicer preko encima v bakterijski citoplazmi.

Na 16 zdravih prostovoljcih so opazovali izločanje metabolitov arbutina v urinu po zaužitju enega odmerka suhega izvlečka listov v obliki kapsul ali vodne raztopine. Bistvene razlike med načinoma zaužitja izvlečka niso opazili. Metaboliti, ki so se pojavili v urinu, so bili hidrokinon, hidrokinon glukuronid in hidrokinon sulfat.

V kasnejši preliminarni farmakokinetični raziskavi na 3 prostovoljcih so ugotavljali časovno odvisno izločanje metabolitov arbutina po zaužitju vodnega izvlečka listov gornika. V prvih 4 urah se je izločilo več kot polovica zaužitega odmerka, večinoma v obliki glukuronida in sulfata.

Po 24 urah pa se je izločilo že več kot 75 %. Pri dveh prostovoljcih je bilo izločanje hidrokinona zanemarljivo, pri enem pa je predstavljal 5,6 % od celotnega zaužitega odmerka arbutina. Ti rezultati kažejo, da pri izločanju skozi ledvice ne gre pričakovati toksikološko kritične koncentracije hidrokinona.

Dvojno slepo klinično raziskavo so izvedli na 57 ženskah s ponavljajočim cistitisom. Ena skupina je en mesec jemala placebo, druga pa izvleček vednozelenega gornika, standardiziran na nespecificirano vsebnost arbutina in metilarbutina. Ženske, ki so jemale izvleček gornika v naslednjem letu, niso poročale o pojavljanju cistitisa, v primerjavi s 23 % žensk iz placebo skupine. Neželeni učinki se niso pojavili. Posebnost te klinične raziskave je, da gre za ugotavljanje učinkovitosti gornika pri preprečevanju urinskih okužb in ne za zdravljenje okužb, kot izhaja iz njegove tradicionalne rabe. Tudi nemška Komisija E ga je odobrila le za zdravljenje okužb spodnjega urinskega trakta in ne kot preventivno sredstvo.

Kljub obetavnim kliničnim raziskavam, je Evropska agencija za zdravila, v svojem osnutku monografije o gorniku odobrila samo »tradicionalno rabo za zdravljenje zgojenih znakov blage okužbe urinarnega trakta, kot je pekoč občutek med uriniranjem in/ali pogosto uriniranje«.

## Ameriška brusnica

Plodovi ameriške brusnice (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) vsebujejo antocianidine (cianidin in peonidin), proantocianidine (tanine), flavonole (miricetin in kvercetin) in organske kisline (kina, citronsko in askorbinsko kislino).

Sok ameriške brusnice in pripravke iz posušenih plodov uporabljamo za preprečevanje ponavljajočih se okužb sečil. Iz zrelih plodov pripravljamo osvežilne napitke, sladice in marmelado.

Pri nekaterih bolnikih se odvisno od zaužite količine pojavi blago odvajalno delovanje. Rezultati zgodnejših raziskav kažejo, da bi lahko dolgotrajno uživanje soka ameriške brusnice povečalo tveganje za nastanek ledvičnih kamnov pri ljudeh, ki so nagnjeni k temu. Nasprotno so v dvojno slepi navzkrižni klinični raziskavi iz leta 2003, ki so jo izvedli na 20 zdravih prostovoljcih, so zaključili, da se zaradi zmanjšane izločanja oksalatov in fosfatov ter povečanega izločanja citratov tveganje za nastanek kamnov zmanjša. V letu 2005 so objavili raziskavo, ki je zajemala 12 zdravih prostovoljcev in 12 bolnikov z ledvičnimi kamni kalcijevega oksalata. Med obema skupinama ni bilo značilnih razlik v odzivu na sok ameriške brusnice. Raziskovalci so zato zaključili, da naj bi povečeval tveganje za nastanek oksalatnih kamnov in zniževal tveganje za nastanek uratnih in fosfatnih kamnov.

Sok ameriške brusnice je netoksičen in varen tudi za uporabo med nosečnostjo in dojenjem.

Anekdotična poročila govorijo, da naj bi sok ameriške brusnice povečal antikoagulacijsko delovanje varfarina, najverjetneje preko inhibicije citokroma P450 2C9, ki je odgovoren za njegov metabolizem. *Z in vitro* in *in vivo* raziskavami pa so dokazali, da ne spremeni aktivnosti tega encima, zato je interakcija z varfarinom zelo malo verjetna. Sok ameriške brusnice pri ljudeh tudi ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina, ki je substrat za citokrom P450 3A in glikoprotein P.

Prvo klinično raziskavo, ki je ocenjevala učinek ameriške brusnice na urinski trakt, so objavili že leta 1966. Papas in sodelavci so ugotavljali delovanje soka ameriške brusnice pri 60 bolnikih z bakteriurijo, ki so 3 tedne dobivali 480 mL soka dnevno. Pozitivno delovanje se je pokazalo pri 35 % bolnikov, pri dodatnih 20 % pa je bilo uživanje soka delno koristno. Pri večini bolnikov se je po zaključku zdravljenja bakteriurija ponovila.

Tej raziskavi je sledilo precejšnje število drugih, v katerih so ocenjevali različne izdelke iz plodov ameriške brusnice. Vse so ugotavljale delovanje v smislu preprečevanja urinskih okužb. V nekaterih je bil glavni preiskovani dejavnik okužba urinskega trakta, v drugih pa bakteriurija. Raziskave so izvedli tudi na različnih populacijah bolnikov (spolno aktivnih odraslih ženskah, starejših ali pediatričnih bolnikih, bolniki z različnimi bolezenskimi stanji).

Kontiokari, Stothers in Walker s sodelavci so objavili randomizirane klinične raziskave, ki so vključevale odrasle ženske. V odprti randomizirani kontrolirani raziskavi Kontiokarija je sodelovalo 150 žensk, ki so jih razdelili na tri skupine. Prva skupina je dobila 50 mL soka, ki je vseboval 7,5 g koncentrata ameriške in 1,7 g koncentrata evropske brusnice (*Vaccinium vitis-idaea*). Druga skupina je dobila 100 mL napitka z laktobacilom, tretja skupina pa ni dobila ničesar. Po 6 mesecih zdravljenja se je pri 16 % iz prve, 39 % iz druge in 36 % žensk iz tretje skupine pojavila več kot ena okužba sečil. To pomeni za 20 % manjše tveganje za nastanek okužbe pri skupini, ki je dobivala sok ameriške brusnice. Raziskavo so morali zaradi prekinjene proizvodnje soka po 6 mesecih sicer predčasno zaključiti, a je bil odstotek žensk s ponovitvijo bolezni po 12 mesecih še vedno precej nižji v skupini, ki je dobivala sok ameriške brusnice. Takšen učinek podpira hipotezo, da z rednim jemanjem soka selekcioniramo bakterije z manjšo sposobnostjo adhezije.

Stothers je izvedel randomizirano s placebom kontrolirano dvojno slepo raziskavo, v kateri je sodelovalo 150 žensk s ponavljajočimi se okužbami sečil. Prva skupina je dobivala placebo sok in placebo tablete, druga skupina sok ameriške brusnice (250 mL čistega soka trikrat dnevno) in placebo tablete in tretja skupina placebo sok in tablete iz koncentriranega izvlečka ameriške brusnice trikrat dnevno. Med enoletnim zdravljenjem je 32 % bolnic iz prve placebo skupine doživelo več kot eno okužbo sečil. Pri drugi skupini je bilo to le pri 20 % bolnic in v tretji skupini pri 18 % bolnic. Tveganja se je zmanjšalo za 12–14 %.

Manjša raziskava, ki jo je opravil Walker dodatno podpira predhodne rezultate. V tej dvojno slepi navzkrižni raziskavi je sprva sodelovalo 19 žensk, zaključilo pa jo je le 10. Vse so imele ponavljajoče se okužbe sečil. 3 mesece so dobivale kapsule iz ameriške brusnice ali placebo. Po treh mesecih sta se skupini zamenjali. Izmed 21 okužb sečil, ki so se pojavile v tem času, se jih je pojavilo 15 v placebo skupini in 6 v skupini, ki je dobivala ameriško brusnico.

Omenjen tri raziskave kažejo, da je ameriška brusnica učinkovita pri preprečevanju okužb sečil pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami.

Dve raziskavi sta določali učinkovitost ameriške brusnice pri starejših ženskah, vendar v nasprotju s prejšnjimi so učinek merili z določenjem bakteriurije.

Avorn in sodelavci so izvedli veliko randomizirano dvojno slepo raziskavo, ki je zajela 153 starejših žensk brez simptomov. Dobivale so 300 mL soka ameriške brusnice ali placebo. Urinske vzorce so jemali na začetku in v enomesečnih intervalih 6 mesecev. Ugotavljali so prisotnost bakterij in levkocitov. Ob začetku raziskave so bili bakterije in levkociti prisotni v urinu 20 % žensk iz obeh skupin. Od drugega meseca naprej je bila razlika med obema skupinama značilna v prid skupini, ki je dobivala sok ameriške brusnice. Verjetnost za pojav levkocitov in bakterij v urinu je bila po 6 mesecih v preizkušani skupini za 42 % manjša kot v placebo skupini. Asimptomatske bakteriurije ni potrebno vedno zdraviti z antibiotiki. Kljub temu je bilo v placebo skupini 16 primerov zdravljenja z antibiotiki, v preizkušani skupini pa le 6. Avtorji so zaključili, da lahko napitki iz ameriške brusnice zmanjšajo pogostost bakteriurije in prisotnost levkocitov v urinu pri starejših ženskah.

Tudi raziskava, ki sta jo izvedla Haverkorn in Mahdigers je pokazala zmerno preventivno vlogo soka brusnice pri starejših pacientih (moških in ženskah).

Naslednja raziskava, izvedena na Danskem, ni bila randomizirana, prav tako pa je vključevala starejše bolnike. Pokazala je, da sok ameriške brusnice ni nič bolj učinkovit pri preprečevanju okužb sečil kot sok drugih gozdnih sadežev. Ker lahko tudi drugi sadeži vsebujejo procianidine, je izbor kontrole v tej raziskavi zelo vprašljiv.

V dveh raziskavah so ugotavljali učinkovitost ameriške brusnice pri pediatričnih bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo tveganje za okužbe sečil. Nobena ni pokazala koristnega delovanja brusnice na zmanjšanje okužb ali bakteriurije. V navzkrižni s placebom kontrolirani dvojno slepi raziskavi, ki so jo izvedli Schlager in sodelavci, je sodelovalo 15 otrok z nevrogenim mehurjem, ki so jih občasno kateterizirali. Po 3 mesecih jemanja 300 mL soka ameriške brusnice na dan se pogostost pojavljanja okužb ni spremenila niti v preizkušani niti v placebo skupini. Pogostost bakteriurije pa je bila v obeh skupinah 75-odstotna. Foda in sodelavci so izvedli raziskavo na podobni populaciji bolnikov, le 21 bolnikov pa jo je dokončalo. Ameriška brusnica ni imela učinka niti na pogostost okužb niti na bakteriurijo.

Koristnost ameriške brusnice so preizkusili tudi na odraslih bolnikih z nevrogenim mehurjem zaradi poškodbe hrbtnjače. Waits in sodelavci so naredili randomizirano dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo, v kateri je sodelovalo 22 bolnikov v placebo skupini in 28 bolnikov v preizkušani skupini. Slednji so dobivali 2 g koncentriranega soka ameriške brusnice v kapsulah na dan šest mesecev. Urinske analize so naredili ob začetku raziskave in nato vsak mesec. Linsenmeyer s sodelavci je izvedel navzkrižno dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo na 21 bolnikih s podobnim bolezenskim stanjem. Naključno izbrana skupina je dobivala placebo ali 400 mg brusnice v obliki tablet trikrat na dan štiri tedne. Po tednu premora sta se skupini zamenjali. Rezultati obeh raziskav so bili enaki. Ameriška brusnica ni imela nobenega vpliva na zmanjšanje bakteriurije, število levkocitov in pogostost okužb.

Jepson je naredil pregled vseh kliničnih raziskav, ki so jih do leta 2003 objavili v zbirki Cochrane in ugotavljajo učinkovitost brusnice pri preprečevanju okužb urinskega trakta in ustrezajo kriterijem zbirke Cochrane. Te raziskave so opisane med zgornjimi. Avtorji so zaključili, da obstajajo dobri dokazi, ki kažejo, da sok ameriške brusnice pri

ženskah prepreči okužbe sečil. Njegove učinkovitosti pri drugih skupinah, kot so otroci, starejše ženske in moški, pa še niso razjasnili. Veliko število sodelujočih, ki ne zaključijo kliničnih preizkušanj, kaže, da bi bil sok ameriške brusnice lahko nesprejemljiv za daljše obdobje jemanja. Iz raziskav tudi ni jasno, kakšna sta optimalna količina in način jemanja (sok ali tablete). Kasnejše raziskave, ki v tem pregledu niso vključene, zajemajo delo McMurda in sodelavcev.

Na 376 starejših hospitaliziranih bolnikih so v randomizirani dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi želeli določiti vpliv uživanja soka ameriške brusnice na zmanjšanje pogostosti okužb sečil. Glavni izid je bil čas do prve okužbe. Od skupno 21 okužb se jih je 14 pojavilo v placebo skupini (pri 189 bolnikih) in 7 v preizkušani skupini (pri 187 bolnikih). Kljub temu, da je raziskava vključila do sedaj največje število bolnikov, se je izkazalo, da je število okužb sečil pri obeh skupinah veliko manjše od pričakovanega, zato se postavlja nekaj dvomov o kakovosti raziskave.

Iz vseh na kratko opisanih raziskav lahko zaključimo, da so plodovi ameriške brusnice koristni pri preprečevanju okužb sečil predvsem pri ženskah. Za ostale skupine njihova učinkovitost še ni nedvoumno dokazana.

Veliko raziskav je ugotavljalo antiadhezivno delovanje plodov ameriške brusnice. Naj omenimo dve klinični raziskavi, ki sta ugotavljali vpliv na adhezijo v sečilih. DiMartino s sodelavci je v dvojno slepi randomizirani s placebom kontrolirani navzkrižni raziskavi ugotavljal zmanjšanje *in vitro* adhezije bakterije *Escherichia coli* na epiteljske celice mehurja. V raziskavi je sodelovalo 20 zdravih prostovoljcev (moških in žensk), ki so dobivali placebo in po šestdnevem premoru sok brusnice (250 ali 750 mL). V njihovih vzorcih urina so nato gojili šest uropatogenih sevov *Escherichia coli* (s pilusi tipa 1), predhodno izoliranih iz urina bolnikov z okužbami sečil, in *in vitro* preizkušali njihovo sposobnost adhezije na celično linijo mehurja T-24. Opazili so od odmerka odvisno zmanjšanje sposobnosti adhezije bakterij. Zmanjšanje adhezije ni bilo odvisno od prisotnosti gena za pilus P ali rezistence na antibiotike.

Cilj druge raziskave je bil primerjati antiadhezivne sposobnosti proantocianidinov iz soka brusnice in proantocianidinov iz grozdnega soka, jabolčnega soka, zelenega čaja in temne čokolade. Izolirani proantocianidini iz brusnice so izkazovali *in vitro* antiadhezivno aktivnost pri koncentraciji 60 µg/mL, proantocianidini iz grozdja pa šele pri 1200 µg/mL; ostali pripravki niso imeli nobene aktivnosti. V urinu preiskovancev so zasledili antiadhezivno delovanje le po zaužitju soka ameriške brusnice. Proantocianidini iz ameriške brusnice verjetno pospešijo antiadhezivno delovanje tako *in vitro* kot *in vivo* v urinskem traktu.

Testi rasti bakterij v urinu ljudi, ki so jemali sok ameriške brusnice in ljudi, ki so dobili placebo, so pokazali tudi, da urin po uživanju ameriške brusnice nima bakteričnega delovanja.

V randomizirani kontrolirani klinični raziskavi so ugotovili, da šesttedenska uporaba ustne vode z ameriško brusnico zmanjša število *Streptococcus mutans* kot tudi celokupno število bakterij v slini v primerjavi s placebom. V isti raziskavi so ugotovili, da določene komponente brusnice *in vitro* zavirajo adhezijo *Streptococcus sobrinus* na hidroksiapatit, prevlečen s slino, kar kaže, da je antiadhezivno delovanje tisto, ki tudi *in vivo* zmanjša število bakterij.

Pregled širokega spektra kliničnih preizkušanj, izvedenih z ameriško brusnico, kaže, da ima zaradi preprečevanja adhezije bakterij na sluznico koristno vlogo pri preprečevanju okužb sečil pri nekaterih populacijah. Močni dokazi so predvsem pri populaciji spolno aktivnih mladih žensk s ponavljajočimi se okužbami. Pri starejših bolnikih uživanje soka ameriške brusnice zmanjša pojavljanje bakteriurije. Pri ostalih skupinah bolnikov, ki imajo zaradi svojega zdravstvenega stanja visoko tveganje za nastanek okužb (na primer bolniki z nevrogenim mehurjem, urostomijo, bolniki po radiacijskem zdravljenju prostate), klinične raziskave niso dokazale koristnega delovanja. Veliko omenjenih raziskav ima tudi kar nekaj pomanjklivosti: nekatere niso randomizirane, nekatere niso slepe, nekatere imajo majhno število vključenih bolnikov, nekatere so zelo kratkotrajne in pri nekaterih veliko ljudi ne dokonča raziskave. Najbolj nekonsistentna pa je vrsta uporabljenih izdelkov iz plodov ameriške brusnice: 100-odstotni sok, komercialno dostopen sok, razredčen z vodo in različnimi dodatki (na primer s sladkorjem), kapsule ali tablete. Koncentracija, režim odmerjanja in trajanje jemanja se prav tako močno razlikujejo. Poudariti moramo, da so za prave zaključke potrebne nadaljnje, ustrezno načrtovane raziskave.

## Literatura

1. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *J Chemother*. 2009 Jun;21(3):243-52.
2. Agrawal OP, Bharadwaj S, Mathur R. Antifertility effects of fruits of *Juniperus communis*. *Planta Med* 1980; Suppl: 98–101.
3. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271 (10): 751–754.
4. Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. in rats. *Phytother Res* 1999; 13: 222–225.
5. Blaut M, Braune A, Wunderlich S, Sauer P, Schneider H, Glatt H. Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem Toxicol* 2006; 44 (11): 1940–1947.
6. Cervenka L, Peskova I, Foltynova E, Pejchalova M, Brozkova I, Vytrasova J. Inhibitory effects of some spice and herb extracts against *Arcobacter butzleri*, *A. cryaerophilus*, and *A. skirrowii*. *Curr Microbiol* 2006; 53 (5): 435–439.
7. Crews WD Jr, Harrison DW, Griffin ML, Addison K, Yount AM, Giovenco MA, Hazell J. A double-blinded, placebo-controlled, randomized trial of the neuropsychologic efficacy of cranberry juice in a sample of cognitively intact older adults: pilot study findings. *J Altern Complement Med* 2005; 11 (2): 305–309.
8. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006; 24 (1): 21–27.
9. Filipowicz N, Kaminski M, Kurlenda J, Asztemborska M, Ochocka JR. Antibacterial and antifungal activity of juniper berry oil and its selected components. *Phytother Res* 2003; 17: 227–231.
10. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol* 1995; 2 (1): 98–102.
11. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005; 174 (2): 590–594.
12. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES, Luo Y, Harmatz JS, Zinny MA. Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (1): 125–133.



13. Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vranderick M, Ducharme MP. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (3): 255–262.
14. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005; 66 (18): 2281–2291.
15. Janku I, Hava M, Motl O. Diuretic substance from juniper (*Juniperus communis* L.) *Experientia* 1957; 13: 255–256.
16. Kontiokari T, Salo J, Eerola E, Uhari M. Cranberry juice and bacterial colonization in children—a placebo-controlled randomized trial. *Clin Nutr* 2005; 24 (6): 1065–1072.
17. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322 (7302): 1571.
18. Kreydiyyeh SI, Usta J. Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 353–357.
19. Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, Kirshblum S, Stock JA, Millis SR. Evaluation of cranberry supplement for reduction of urinary tract infections in individuals with neurogenic bladders secondary to spinal cord injury. A prospective, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Spinal Cord Med* 2004; 27 (1): 29–34.
20. MacPhee RA, Hummelen R, Bisanz JE, Miller WL, Reid G. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(18):2985-95.
21. Matsubara T, Bohgaki T, Watarai M, Suzuki H, Ohashi K, Shibuya H. Antihypertensive actions of methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian traditional medicinal plant. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 1083–1088.
22. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IK. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2005; 34 (3): 256–261.
23. Olah NK, Radu L, Mogosan C, Hanganu D, Gocan S. Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (*Lamiaceae*) hydroalcoholic extracts. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33: 117–123.
24. Papas PN, Brusca CA, Ceresia GC. Cranberry juice in the treatment of urinary tract infections. *Southwest Med* 1966; 47 (1): 17–20.
25. Pepeljnjak S, Kosalec I, Kalodera Z, Blazevic N. Antimicrobial activity of juniper berry essential oil (*Juniperus communis* L., Cupressaceae). *Acta Pharm* 2005; 55: 417–422.
26. Premgamone A, Sriboonlue P, Disatapornjaroen W, Maskasem S, Sinsupan N, Apinives C. A long-term study on the efficacy of a herbal plant, *Orthosiphon grandiflorus*, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 654–660.
27. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005; 71 (2): 147–152.
28. Rhiouani H, Settaf A, Lyoussi B, Cherrah Y, Laccaille-Dubois MA, Hassar M. Effects of saponins from *Herniaria glabra* on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Therapie* 1999; 54: 735–739.
29. Schilcher H, Leuschner F. The potential nephrotoxic effects of essential juniper oil *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 855–858.
30. Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, von Niecieck A, Wittig J, Krahmer N, Glockl I, Veit M. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uvae ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (8) : 920–927.
31. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9 (3): 1558–1562.
32. Tahri A, Yamani S, Legssyer A, Aziz M, Mekhfi H, Brouham M, Ziyat A. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J Ethnopharmacol* 2000; 73: 95–100.
33. Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001; 57 (1): 26–29.
34. Tong H, Heong S, Chang S. Effect of ingesting cranberry juice on bacterial growth in urine. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (15): 1417–1419.
35. Turner A, Chen SN, Joike MK, Pendland SL, Pauli GF, Farnsworth NR. Inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* by cranberry juice: a new antiadherence assay. *J Agric Food Chem* 2005; 53 (23): 8940–8947.
36. Wang X, Sun H, Fan Y, Li L, Makino T, Kano Y. Analysis and bioactive evaluation of the compounds absorbed into blood after oral administration of the extracts of *Vaccinium vitis-idaea* in rat. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (6): 1106–1108.
37. Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, Lev-Dor R, Bar Ness Greenstein R, Feldman M, Sharon N, Ofek I. A high molecular mass cranberry constituent reduces mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 232 (1): 89–92.
38. Yilmaz BS, Ozbek H, Citoglu GS, Ugras S, Bayram I, Erdogan E. Analgesic and hepatotoxic effects of *Ononis spinosa* L. *Phytother Res* 2006; 20: 500–553.
39. Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005; 10 (2): 139–145.

# Razvoj uroginekologije v Sloveniji in sodobni pristopi k zdravljenju stresne urinske inkontinence pri ženski

## Development of urogynecology in Slovenia and modern approaches to the treatment stress urinary incontinence

Adolf Lukanovič

**Izveček:** Avtor opisuje razvoj področja uroginekologije v Sloveniji, razloge zanj in kronološko navaja večje dogodke in dosežke. Posebej poudarja pomen skrbi za kvaliteto življenja žensk in pomembnost mednarodnih povezav za kontinuirano utrjevanje strokovnega znanja, ki omogoča izvedbo teh ciljev. V drugem delu opisuje glavne novosti v sodobnem pristopu h zdravljenju urinske inkontinence in disfunkcije medeničnega dna pri ženski.

**Ključne besede:** uroginekologija, razvoj dejavnosti, zdravljenje, sodobne metode

**Abstract:** The development of urogynecology as a subspecialty of gynecology in Slovenia is being described: the reasons for it and chronological listing of major events and achievements. The emphasis is given to the impact of quality of life care in women, and the importance of relations with international experts for continuing strengthening of the knowledge permitting the achievement of these goals. Additionally, the main novelties in the modern approach to the treatment of urinary incontinence and pelvic floor dysfunctions in women are being dealt with.

**Key words:** urogynecology, development of subspeciality, treatment, modern methods

### Uvod - začetki uroginekologije

V prizadevanju za ohranitev strokovnega nivoja uroginekologije kot subspecialne vede ginekologije in porodništva ter zaradi uvajanja novih načinov zdravljenja, smo v UKC Ljubljana leta 1986 ustanovili znotraj kliničnega oddelka za ginekologijo samostojen oddelek za uroginekologijo. Zaradi razširjenosti uroginekoloških obolenj in aktualnosti problematike, ko bolnice vse bolj spoznavajo pomembnost preventivnih in terapevtskih postopkov za izboljšanje kvalitete življenja, je ta dejavnost postala v naši sredini vse bolj prepoznavna. To je nedvomno dokaz izboljševanja ravni zdravstvenega sistema in motiviranosti ženske populacije za krepitev telesne kondicije in lastnega zdravja. Tradicija uvajanja sodobnih metod zdravljenja uroginekoloških obolenj sega v davno preteklost. Nekdanji direktor Ginekološke klinike akademik prof. Franc Novak, ki je bil svetovno poznan po uvedbi modifikacije radikalne histerektomije po Wertheimu je že davno posvečal pozornost številnim postoperativnim urološkim komplikacijam. Takrat je bil v ospredju problem reševanja sečevodnih fistul. V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, se je v Ljubljani (UKC, Fakulteta za elektrotehniko, Inštitut Jožef Štefan), kot enem prvih svetovnih centrov začela razvijati elektrostimulacija kot oblika

zdravljenja urgentne urinske inkontinence - nujnostno nenadzorovano uhajanje urina pri ženskah.

### Mednarodna prepoznavnost uroginekologije

Mednarodno združenje za inkontinenco (International urogynecological association.IUGA) je bilo ustanovljeno leta 1976 v Mexico City, v času zasedanja FIGO (Svetovna zveza ginekoloških združenj). Tedaj je 11 vodilnih strokovnjakov s področja uroginekologije spoznalo potrebo po ustanovitvi enovite organizacije za to specifično področje ginekologije. Med ustanovnimi člani je bil tudi predstavnik Slovenije, prof. Božo Kralj.

Prenos znanja v nerazvita področja sveta, vzpodbujanje in motiviranje ginekologov in porodničarjev za poglobljanje znanja uroginekologije predvsem v smeri uvajanja svetovanja in preventivnih ukrepov ter uvajanja novih metod diagnostike in zdravljenja so stalnica delovanja Mednarodnega združenja IUGA. Kot predstavnik Evrope v International board of IUGA sem predlagal na skupščini združenja leta 2007 v Cancunu, da z namenom realizacije navedenih ciljev združenje organizira regionalne simpozije v različnih predelih sveta. Zaupali so nam organizacijo prvega regionalnega simpozija v Ljubljani za

področje JV Evrope. Naslednji regionalni simpoziji so bili v Hong Kongu in Tel Avivu .

Zaradi svoje dejavnosti in mednarodne prepoznavnosti je Mednarodno združenje uroginekologov (IUGA) sprejelo Društvo za uroginekologijo Slovenije kot pridruženega člana.

## Sodobni pristopi zdravljenja uroginekologije

Sodobni pristopi zdravljenja uroginekoloških obolenj so povsem spremenili dosedanje načine zdravljenja, tako konzervativnega kot operativnega.

Stresna urinska inkontinenca (SUI) je težava, ki pesti mnogo žensk. Skupni patofiziološki mehanizem SUI je okvara podpornega tkiva, ki podpira sečnico (uretro) v anatomske legi. Podpora omogočajo sprednja stena nožnice, ki neposredno podpira sečnico in vrat mehurja, mišice medeničnega dna, ki so deloma povezane s sečnico in z nožnico, pubouretralne vezi , ki povezujejo sečnico in nožnico s sramnico (sramno kostjo, os pubis) in vezivno tkivo, ki povezuje našeta tkiva. Okvare teh tkiv zmanjšajo zapiralno silo na sečnico, kar ob naporu (fizičnem stresu) vodi do uhajanja urina skozi sečnico. Raziskave De Lanceyja so potrdile večji pomen podpornega tkiva kakor same sečnice pri zagotavljanju urinske kontinence (1).

Na področju kirurškega zdravljenja se je obdržal minimalno invaziven pristop. Pri uporabi sintetičnih mrežic je zadnja leta opaziti večjo kritičnost. Ob nepravilni kirurški tehniki in neustreznem izboru materiala ter indikacije za poseg je odstotek komplikacij vse večji. Ob hkratnem pritisku proizvajalcev na ustanove po uvedbi teh tehnik v redno klinično delo se postavlja tudi vprašanje pravne odgovornosti za nastale zaplete v kolikor ti pogoji niso spoštovani. Iz literature in klinične prakse namreč vemo, da določene komplikacije ni mogoče ozdraviti oziroma puščajo trajne posledice, ki močno vplivajo na kvaliteteo življenja bolnice. Proizvajalci si prizadevajo sintetizirati mrežico, ki bi imela ob največji možni trdnosti hkrati tudi elastičnost in inertnost in bi tako povsem nadomestila oslABLJENO endopelvično fascijo. Vse več je razlogov za uporabo bioloških materialov.

Ginekologi in urologi so razvili različne kirurške tehnike za zdravljenje SUI. Pri vaginalnem pristopu zategujemo ohlapna podporna tkiva, da bi nudila večjo podporo sečnici (npr. Kelly, Lahodny, Lazarevski). Pri suprapubičnem pristopu učvrstimo sečnico na sramnico (npr.

Marchall-Marcheti-Kranz, Burch). Pri t. i. sling operacijah uporabimo zanko iz avtolognega (npr. Pereyra - trak fascie m. obliquus ext. abd. ali trak fascie late) ali umetnega (Stammey) materiala, s katero zaobjamemo sečnico v obliki črke U in konce zanke učvrstimo na trebušno steno ali vezivno tkivo ob sramnici (2).

Integralna teorija je prinesla nov pogled na zdravljenje SUI, kar je z razvojem tehnologije materialov omogočilo razvoj minimalno invazivne kirurgije SUI v okviru dnevne oskrbe (one day care). Še več, minimalno invazivna kirurgija SUI je odpravila skoraj v celoti pomanjkljivost klasične kirurgije SUI: dolgotrajnost operacij, uporabo splošne ali prevodne anestezije, pooperativno bolečino in pooperativno urinsko retenco (zastoj urina v mehurju oz. nezmožnost izpraznitve sečnega mehurja). Minimalno invazivna kirurgija je postala v nekaj letih po celem svetu standardna metoda zdravljenja SUI. Zaradi minimalne invazivnosti in kratkosti je operacija primerna tudi za starejše in debele ženske in za ženske z recidivom SUI po prejšnji operaciji. Klasične metode uporabljamo le v primerih pridružene patologije (največkrat pri motnjah statike medeničnega dna, to je pri povešanem mehurju ali maternici) ali pri posebej trdovratnih oblikah SUI.

P. Petros iz Perthja v Avstraliji in U. Ulmsten z Uppsale na Švedskem sta v sodelovanju razvila nov način zdravljenja SUI, pri katerem podpremo srednji del sečnice s sintetičnim trakom oz. mrežico brez napetosti (1995/96). P. Petros in Ulmsten sta se zgledovala po metodi zdravljenja dimeljskih kil z mrežico brez napetosti (Liechtenstein 1984). Trak podložimo pod sečnico v lokalni anesteziji, zato poseg lahko imenujemo mikroinvaziven. Na tržišču je več različnih kompletov, ki se razlikujejo glede na tip mrežice (tabela 1). Eksperimentalni in epidemiološki podatki kažejo, da je optimalen material za izdelavo mrežice oz. traku s katerim podpremo sečnico, tkan, monofilamentni prolen, s porami, velikimi vsaj 75 µm in s poroznostjo 60%. Poleg tega je primeren za rokovanje, saj se ne zvija ali krotoviči (4, 5).

Vsekakor so razlike v biomehanskih in tehničnih lastnostih mrežic različnih proizvajalcev precejšnje. Sistem TVT (Gynecare) (TVT = trans vaginal tape) je med najstarejšimi in se je obdržal na trgu nespremenjen vse od leta 1996. Ima vse naštete lastnosti in je pomembna izboljšava prve generacije mrežic, ki so se uporabljale do takrat. S sistemom TVT so do sedaj operirali po svetu preko pol milijona pacientk. Postal je standard, s katerim primerjamo druge sisteme oz. mrežice. Zato ga uporabljamo tudi na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Zbirni podatki kažejo, da je stopnja ozdravitve 81 odstotna in stopnja izboljšanja 16 odstotna (6, 7).

**Table 1:** Različne mrežice, ki so v uporabi za prosto stoječo podporo sečnice

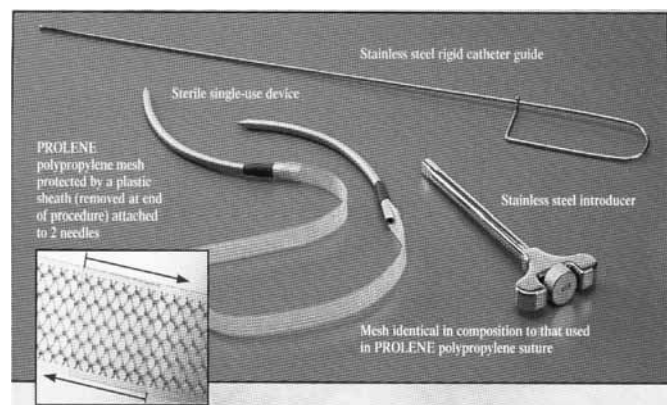
TVT (Gynecare)	Sabre™ (Mentor)	Emerald™ (Gallini)
LIFT™ (Cousin Biotech)	IVS™ (Tyco)	Obtryx™ (B. Scientific)
Serasis™ (Serag Wiessner)	SPARC™ (AMS)	Swing-band™ (HI-TEC)
Obtape™ (Mentor)	PelviLace™ (Mentor)	TOB™ (Porgès)
Uretex™ (Sofradim)	Tordynex™ (Tulip)	Safyre™ (Promedon)
Monarc™ (AMD)	Pro Surg-Biosling™	T-Sling™ (Herniamesh)
Remeex™ (Neomedic)	Veritas™ Collagen Matrix	Lynx™ (Boston Scientific)
I.STOP™ (CL Medical)	Uratape™ (Porges)	Stratasis™ (Cook)
Uretex TO (Bard)	Uretex SUP (Sofradim)	Advantage™ (Boston Scientific)
Uratape (Mentor)	Safyre (Promedon)	Easy Continence System (GTA)

Indikacije za operacijo so:

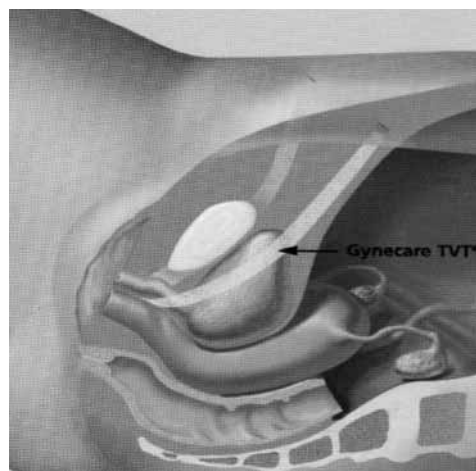
- stresna urinska inkontinenca;
- kombinirana stresna in urgentna inkontinenca - pacientki pred operacijo razložimo, da operacija izboljša le stresno komponento inkontinence;
- stresna inkontinenca s pridruženimi motnjami statike medničnega dna (cistokela, prolaps)- v teh primerih lahko TVT kombiniramo s klasično sprednjo vaginalno plastiko.

## Tehnika operacije TVT

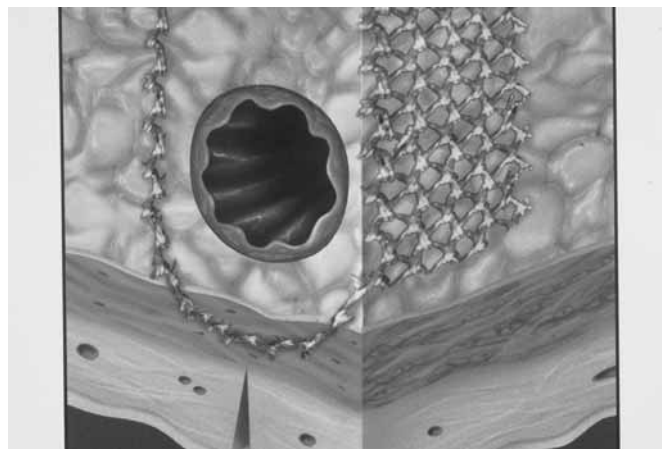
Operacijo naredimo v spinalni ali bolje, v lokalni anesteziji, ki omogoča sodelovanje operiranke. Anesteziramo kožo in podkožje nad in za simfizo nekaj cm bilateralno od mediane linije z 60 ml 0.25% lidokainom. Približno 40 ml razredčenega lidokaina vbrizgamo bilateralno vzdolž sečnice pod sprednjo steno nožnice. Nad simfizo incidiramo kožo v dolžini 1,5 cm bilateralno od mediane linije, tako da sta inciziji oddaljeni med seboj približno 5 cm. Sprednjo steno nožnice incidiramo vzdolžno v dolžini 1,5 cm, začeni 1 cm od zunanega meatusa sečnice. Po nežni bilateralni disekciji nožnice od sečnice uvedemo igli, povezani s prolenskim trakom, ki je obdan z gladko, plastično ovojnico. Z iglami, ki sta rahlo ukrivljeni, tako da sledita zadnji steni simfize, prebodemo diafragma urogenitale in ju vodimo za simfizo v retropubičnem (Retziusovem) prostoru skozi inciziji na koži. Tako ovijemo sredino sečnice s trakom v obliki črke U. Podpremo srednji del sečnice, ki je izpostavljen največjim pritiskom, kraka traku pa ležita v črti pubouretralnih ligamentov in pubokokcigealnih mišic. Po cistoskopiji, s katero se prepričamo, da nismo prebodli sečnega mehurja, prilagodimo trak pod sečnico tako, da ob pacientkinem kašljanju urin ne uhaja. Nato odstranimo plastični ovojnico traku, tako, da ju izvlečemo. Prolenski trak je po tem popolnoma učvrščen (brez napetosti) zaradi zlepljenja s tkivi, ki ga obdajajo. Odrežemo konca traku, ki segata nad kožo in zašijemo incizijski rani na koži in nožnico (9). Bistveno je, da prilagodimo trak individualno, pri čemer nam je vodilo prenehanje uhajanja seča ob kašljanju. Tako se izognemo dvigu (elevaciji) sečnice s posledičnim zastojem urina v mehurju (retenca).



Slika 1: Instrumenti za TVT operacijo: Vodilo katetra, držalo igla, prolenski trak z iglami.



Slika 2: Položaj prolenskega traku pod srednjim delom sečnice



Slika 3: Zaradi zlepljenja prolenskega traku ni potrebno prišiti



Slika 4: Vzdolžna suburetralna incizija vagine omogoča preparacijo parauretralnih kanalov



Slika 5: Z iglo vstopimo v parauretralni kanal pod kontrolo prsta



Slika 6: Pravilno pozicijo traku lahko kontroliramo s testom s kašljem



Slika 7: Dve majhni suprapubični inciziji zlepiamo

Delorme in DeLaval sta razvila tehniko **transobturatornega poteka traku TVT (TVT-O)**. Po inciziji nožnice in disekciji nožnice od sečnice - enakih kot pri običajnem TVT- naredimo inciziji kože na notranjih straneh stegen oz. dimelj nad obturatorno foso. S polkrožnima iglama izpeljemo pripeti trak pod sečnico tako, da ju uvedemo skozi incizijo nožnice in vodimo na obeh straneh skozi parauretralni prostor pod nožnico, predremo puborektalno mišico in transobturatorno membrano in izpeljemo skozi podkožje in kožni inciziji v dimljah oz. na notranjih straneh stegen. Trak podpira sečnico transverzalno in je ne objema v obliki črke U kakor pri običajnem TVT. Prednost TVT-O pred običajnim TVT je, da se izognemo prebijanju retropubičnega prostora in možnih poškodb sečnega mehurja, črevesja ali žil v mali medenici. To pomeni, da je operacija TVT-O časovno še krajša, saj nam odpade cistoskopija s katero moramo pri običajnem TVT izključiti morebitno poškodbo sečnega mehurja (8). Obe metodi TVT in TVT-O prištevamo med t.i. tehnike in – out. Pri obeh vodimo igli s trakom iz nožnice (in) proti koži (out). Obstajajo različice transobturatornega TVT, pri katerih uvedemo polkrožni igli skozi kožo (out) in speljemo skozi podkožje, obturatorno membrano in puborektalno mišico do incizije v nožnici. Na tako uvedeni igli pripnemo prolenski trak, ki ga izvlečemo skozi incizijo nožnice do kože.

Prednosti mikroinvazivne operacije TVT v primerjavi z klasičnimi operacijami za zdravljenje SUI so:

- operacija je kratka, traja le 25 do 30 minut in je učinkovita;
- o uspehu operacije (urinski kontinenci) se prepričamo že med samo operacijo;
- pooperativna katetrizacija sečnega mehurja ni potrebna, zato je mogoče operiranko odpustiti na dan operacije ali naslednji dan;
- majhna možnost kirurških zapletov – možnost urinske retence je majhna, saj trak podpira sečnico brez napetosti; majhni sta tudi možnosti okužbe (zaradi majhnih vbodnih ran in plastične ovojnice traku, ki jo odstranimo) in kroničnega vnetja zaradi reakcije tkiva (zaradi dobrih biomehanskih lastnosti mrežice iz prolena);
- operacijo izvedemo v lokalni anesteziji, zato ni zapletov zaradi splošne anestezije;
- operirankam odsvetujemo kopanje in spolne odnose za štiri tedne, tako, da se incizijska rana nožnice zaceli;
- operacija je malo boleča;
- operacije se hitro priučimo;
- operacija je poceni (cost effective), saj znaša le 30-40% cene Burchove operacije;
- operacija je poceni tudi glede na ostale stroške, saj je operiranka je na bolniški le do dva tedna, kar je pol manj kakor pri Kellyjevi ali Burchovi operaciji;
- v enakem času lahko operiramo večje število bolnic.

## Naše izkušnje z operacijama TVT in TVT-O

Januarja 1998 je operacija TVT zamenjala Burchovo operacijo kot standardno metodo zdravljenja genuine stresne inkontinence na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Pri vseh pacientkah izpeljemo

diagnostični postopek. TVT uporabljamo kot primarni način zdravljenja SUI tudi pri pacientkah s hiperobilnim vratom mehurja, kar ugotovimo s perinealnim ultrazvokom. Pri pacientkah s pridruženimi motnjami statike medničnega dna večje stopnje (cistokela, rektokela, povešana nožnica ali maternica) naredimo klasično vaginalno operacijo. Na naši kliniki je to tradicionalni pristop, ki mu dodamo operacijo TVT le v primeru recidiva ali neuspeha zdravljenja SUI.

Do sedaj (februar 2006) smo naredili preko tisoč operacij TVT. Uspeh operacije preverjamo po štirih mesecih z objektivnimi testi in s subjektivno oceno z vprašalnikom. V tabeli 2 je prikazana analiza prvih 856 operacij, ki smo jih kombinirali tudi z nekaj klasičnimi operacijami.

**Table 2:** Demografski podatki bolnic

Starost bolnic	27 - 93 (povprečno 52.6)
Parnost	0 - 7 (povprečno 2.6)
Delo, ki ga opravljajo	75% (45% lahko, 30% težko)
Menopavzni status	44 % premenopavzni
Predhodno operirane	59 % primarna OP, 41 % ponovna OP*
Uspešnost	95 % primarna OP, 89% ponovna OP

V fazi učenja smo naredili 60 operacij TVT v spinalni anesteziji, 12 operacij pa v splošni anesteziji, ker spinalna anestezija ni bila možna zaradi degenerativnih sprememb hrbtenice. Povprečen čas operacije je bil pri prvih 60 operacijah 38 minut, pri naslednjih 60 operacijah pa 22 minut. Večjih zapletov ni bilo. Sečni mehur smo predrl v prvi seriji pri 11% operacij, nato pa pri 2,4% operacij. V prvi seriji smo imeli en hematoma, enkrat pa smo krvavitev ustavili s kompresijo. Ni bilo poškodb večjih žil, živcev ali zavrnitve traku. Pri 8 operirankah se je pojavila erozija nožnice, ki smo jo pozdravili z osvežitvijo robov in ponovnimi šivi. Nismo imeli okužb ran, kar pripisujemo deloma tudi profilaktični uporabi antibiotikov. Pri 4,3 odstotkih operirank smo po operaciji postavili diagnozo vnetja sečil.

Izmed prvih 425 operirank jih je kar 374 (88%) spontano uriniralo brez zastoja urina v sečnem mehurju (retence), 37 (8,7%) operirank je potrebovalo kateter dva dni in nato uriniralo spontano, 14 (3,3%) operirank je potrebovalo urinski kateter več kot dva dni.

Večino zapletov lahko preprečimo, in sicer:

- operirati začnemo lahke, tipične pacientke brez pridruženih boleznih ali stanj, ki povečujejo tveganje (npr. debelost, itd.);
- infiltracijsko anestezijo nožnice izkoristimo za hidrodisekcijo nožnice od sečnice;
- iglo vodimo v retropubičnem prostoru tik za simfizo oz. sramnico;
- po poškodbi sečnega mehurja pustimo v njem Foleyev kateter za dva dni.

Ne samo, da gre pri operaciji TVT za minimalno kirurško invazivnost, operacija je tudi stroškovno zelo ekonomična. Izračunali smo finančno učinkovitost 200 operacij TVT in primerjali stroške s tistimi pri 200 operacijah po Burchu. Stroški oskrbe pacientke v bolnišnici pri operaciji TVT so 198 Evrov, pri Burchevi operaciji pa so 783 Evrov. Stroški same operacije TVT so 549 Evrov, stroški operacije po Burchu pa 298 Evrov. Neposredni stroški pri operaciji TVT so torej približno 45 odstotkov nižji, kar predstavlja pri 200 operacijah 66800 Evrov

prihranka. Pri posrednih stroških (krajša odsotnost z dela) je pri operaciji TVT pri eni pacientki 2310 Evrov prihranka, kar zneso pri 200 operacijah 462000 Evrov. Skupaj je to kar 528000 Evrov prihranka. Tako izrazito zmanjšanje stroškov nam omogoča, da z enakimi finančnimi sredstvi bolje operiramo več pacientk, ki potrebujejo kirurško zdravljenje SUI.

Drugo področje napredka v svetu in tudi pri nas predstavlja uporaba t.i.m. zatesnitvenih materialov (bulking agents) za učvrstitev mišice zapiralke sečnega mehurja. Tudi tu proizvajalci tekmujejo v sintetiziranju snovi, ki bi imela optimalne lastnosti za uporabo, predvsem inertnost in stabilnost obstoja. Dosedaj uporabljeni materiali so imeli namreč težnjo po razgradnji in migraciji, tako da je bil klinični efekt prisoten največ dve leti, potem pa je bilo postopek potrebno ponoviti. Tako se je pojavila ideja za uporabo stabilnejše snovi. Matične celice autologni mioblasti, ki jih odvzamemo iz nadlehtne mišice, jih v laboratoriju namnožimo in s posebno tehniko pod kontrolo intrauretralne ultrazvočne sonde apliciramo v mišico zapiralke so obetajoč nov pristop za zdravljenje stresne urinske inkontinence pri ženski. Mioblasti se postopoma vrastejo v mišico, ki tako pridobi na svoji moči. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo, poleg klinike v Innsbrucku, drugi center v Evropi, ki je začel s to revolucionarno metodo.

## Zaključek

Pravilna diagnoza je osnovni pogoj za uspešnost kirurškega zdravljenja SUI. Pravilnega diagnostičnega postopka ne moremo zaobiti. Praviloma uporabimo najprej konzervativno zdravljenje. Kadar ni uspešno se odločimo za kirurško zdravljenje. Naš namen je izboljšanje kvalitete življenja pacientke, zato je nujno njeno sodelovanje. Pacientka mora vedeti da možne zaplete zdravljenja in učinkovitost zdravljenja predvsem pri mešani oz. kombinirani stresni in urgentni urinski inkontinenci. Pri vsaki pacientki ocenimo individualno pričakovani uspeh zdravljenja ob kar najmanjši invazivnosti zdravljenja.

Sklenemo lahko, da je TVT sodobna, mikroinvazivna metoda zdravljenja stresne urinske inkontinence pri ženskah. V primerjavi s klasičnimi operativnimi metodami SUI ima številne prednosti, med drugim krajšo ležalno dobo. Z zadovoljstvom ugotavljamo, da kar 74% operirank odпустimo dan po operaciji TVT in da le 26 odstotkov operirank ostane po operaciji v bolnišnici 2 do 5 dni.

Po priučitvi je operacija TVT enostavna in varna metoda zdravljenja SUI pri ženskah. Intra in kooperativni zapleti so redki. Pacientke prenašajo operacijo TVT dobro in najmanj kratkoročni uspehi so izvrstni. Zdi se, da se ohrani uspeh operacije dlje časa. Tudi naše mnenje je, da je TVT standardna operacija za zdravljenje SUI pri ženskah.

Uspešnost operacije TVT odraža znano dejstvo, da običajno ni vprašljiv princip operacije, marveč njena izvedba oz. kirurg. Neuspešnost je največkrat posledica napačne diagnoze, napačnega izbora pacientke in kirurškega posega, slabe tehnične izvedbe operacije in slabe obravnave pacientk po operaciji.

Brez dvoma je operacija TVT moderna, poceni, mikroinvazivna in zelo učinkovita metoda zdravljenja SUI pri ženskah. Zato jo sprejema cel svet kot primarno operacijo za zdravljenje stresne urinske inkontinence pri ženskah.

## **Literatura**

1. DeLancey JOL. Anatomy and physiology of female urinary incontinence. Clin Obst Gyn 1990; 33, 2: 298-306.
2. DeLancey JOL Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence. The hammock hypothesis. Am j Obstet Gynecol 1994; 170: 1713-23.
3. Petros PE, Ulmsten U. Urethral pressure increase on effort originates from within the urethra, and continence from musculovaginal closure. Neurology and Urodynamics 1995, 14: 337-350.
4. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty: An Ambulatory Surgical Procedure for Treatment of Female Urinary Incontinence. Scand J Urol Nephrol 29: 75 –82.
5. Ulmsten U, Henriksson I, Johnson P, Varhos G. An Ambulatory Surgical procedure under local anesthesia for the treatment of female urinary incontinence. Int Urogynecol J 1996; 7: 81-6.
6. Ulmsten U, Johnson P, Rezapour M. A three year follow up of tension free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. B J Obstet Gynaecol, 1999; 106: 345-50.
7. Nilsson C, Rezapour M, Falconer C. 7 years follow –up of the tension- free vaginal tape (TVT) procedure.. Int Urogynecol J 2003. Vol 14, Suppl 1: S35.
8. De Laval J Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. European Urology 2003; 44: 724-30.
9. Lukanovič A. TVT Intervention: Technique. Int J Gyn Obst Vol 83, suppl No3, 10.
10. Lukanovič A, Kralj B. Advantages of microinvasiveness and cost-effectiveness. Int Urogynecol J 2002; 13: S 76.

# Spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil pri okužbah sečil s smernicami v Splošni bolnišnici Jesenice

## Monitoring of compliance with guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in Jesenice general hospital

Brigita Mavsar – Najdenov, Katja Dežman, Aleš Mrhar

**Povzetek:** Okužbe sečil so med najpogostejšimi problemi bolnikov, tako v ambulantah splošne medicine, kakor tudi v bolnišnicah, kjer predstavljajo okoli tretjino bolnišničnih okužb. Zaradi vse večje odpornosti najpogostejšega povzročitelja okužb sečil, *Escherichiae coli*, proti najbolj uporabljenim protimikrobnim zdravilom, kot so kombinacija trimetoprima s sulfametoksazolom in fluorokinoloni, je potrebna racionalna uporaba teh zdravil. Pri večini sprejetih bolnikov v bolnišnico je potrebno s protimikrobnim zdravljenjem začeti preden dobimo rezultate mikrobioloških preiskav. Zdravnik se mora odločiti za najprimernejši način izkustvenega zdravljenja. Pri tem so mu v pomoč smernice za zdravljenje okužb sečil Sekcije za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva in smernice, ki jih je uredilo združenje nefrologov Kliničnega oddelka za nefrologijo Univerzitetnega Kliničnega Centra v Ljubljani

**Ključne besede:** protimikrobna zdravila, okužbe sečil, smernice, bolnišnica

**Abstract:** Urinary tract infections (UTI) are among the most common problems of patients in general practice as well as in hospitals, where they represent about one third of nosocomial infections. Increasing resistance of *Escherichia coli*, the most common cause of UTI, to the commonly used antimicrobials trimethoprim with sulfamethoxazole and fluoroquinolones, requires a rational use of these drugs. In most admitted patients with infections, there is necessary to start antimicrobial treatment before getting results of microbiological testing. To start most appropriate empirical antimicrobial treatment, physicians are supported with guidelines of Chemotherapeutic Society of the Slovenian Medical Association and Slovenian Society of Nephrology.

**Key words:** antimicrobials, urinary tract infections, guidelines, hospital

### Uvod

Okužbe sečil so pri ljudeh vseh generacij, poleg okužb dihal, najpogostejše (1, 2, 3). So med najpogostejšimi vzroki obiskov bolnikov v ambulantah splošne medicine. V bolnišnicah predstavljajo okoli tretjino vseh bolnišničnih okužb (4). Okužba sečil pomeni vdor mikroorganizmov v sečila (1, 3), kjer se razmnožijo in povzročajo vnetje (1). V odraslem obdobju najpogosteje zbole vajo mlajše ženske. Najpogostejši povzročitelji so bakterije, redkeje glive, virusi in paraziti. Nezapletene okužbe sečil v pribl. 80% povzročata *Escherichia coli* (*E. coli*). Pri mladih ženskah, je pogost povzročitelj tudi saprofitni stafilokok (1, 2, 3), redkejša sta *Proteus mirabilis* in *Enterococcus faecalis* (1). Večino zapletenih okužb sečil povzročajo po Gramu negativne bakterije, med katerimi prevladuje *E. coli*, drugi so še *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*,

*Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* in drugi (1, 2, 3). Glede na mesto vnetja, okužbe sečil razdelimo na okužbe spodnjih sečil (prostatitis, uretritis in cistitis) in okužbe zgornjih sečil (akutni pielonefritis, ledvični ali obledvični - perinefritični absces) (1, 3). Okužba je lahko akutna ali kronična. Najpomembnejša je opredelitev okužbe sečil kot nezapleteno ali zapleteno okužbo sečil, kar določa vrsto preiskav in način zdravljenja (1). Za nezapletenimi okužbami sečil praviloma zbole vajo ženske v rodnem obdobju, ki niso noseče. Le -te predstavljajo tudi največji odstotek bolnikov z okužbami sečil (2). Pri vseh drugih bolnikih, kot so moški, nosečnice, starostniki, osebe s funkcijskimi, presnovnimi ali anatomskimi nepravilnostmi, s tučki v sečilih (sečni kamni, katetri) ali po uroloških posegih, vedno pomislimo na zapleteno okužbo sečil (2). Za zagotovitev učinkovitega zdravljenja, je pred uvedbo protimikrobnega zdravila (PMZ), poleg pregleda sedimenta seča, nujen odvzem urinkulture za mikrobiološko opredelitev vrste in



občutljivosti povzročitelja za protimikrobna zdravila. Pri izbiri PMZ moramo dobro poznati njegove farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti, ki določajo njegovo učinkovitost, stranske učinke, način in pogostost aplikacije ter učinek na normalno črevesno in nožnično bakterijsko floro (1, 3). Izbira PMZ in trajanje zdravljenja sta odvisna od zapletenosti okužbe in starosti ter od spola bolnika (1). Pri izkustvenem (empiričnem) zdravljenju okužb predpišemo PMZ glede na mesto okužbe, ob predpostavki, da je povzročitelj predvidljiv in ima poznano občutljivost (ali odpornost) za PMZ (1). Pomembno pri izkustvenem predpisovanju je, da bakterijska odpornost proti izbranemu PMZ v populaciji ne presega 10-20 % (1, 2). Če je odpornost višja, je empirično zdravljenje s takšnim PMZ, zaradi slabšega delovanja na bakterije in posledičnega neustreznega kliničnega odziva, nezanesljivo (1, 2, 3). Zaradi pogoste uporabe kombinacije trimetoprima s sulfametoksazolom pri zdravljenju okužb sečil, v Evropi in v ZDA odpornost *E. coli* v določenih geografskih področjih narašča (1, 2, 3). Sočasno z naraščanjem odpornosti *E. coli* proti kombinaciji trimetoprima s sulfametoksazolom, se zaradi pogoste uporabe povečuje tudi odpornost proti fluorokinolonom (1, 2). Za preprečevanje naraščanja odpornosti mikrobov in ohranjanje učinkovitosti PMZ, je tovrstna zdravila potrebno uporabljati odgovorno in preudarno. Uporabljamo PMZ z ozkim spektrom delovanja, usmerjenim na povzročitelja. Izkustveno izbrano PMZ širšega spektra po prejemu mikrobiološkega izvida urinokulture zamenjamo z ustreznim PMZ ožjega spektra (2, 3).

V prispevku prikazujemo del rezultatov raziskave usklajenosti uporabe PMZ in obravnave bolnika z okužbo sečil s slovenskimi smernicami v realnem bolnišničnem okolju.

### Metodologija

Podatke za retrospektivno študijo smo pridobili iz kliničnega okolja Splošne bolnišnice Jesenice. V študijo smo vključili odrasle bolnike, ki so se v letu 2008 zdravili na internem oddelku, z diagnozo bakterijske okužbe sečil in tiste, pri katerih je bilo vnetno dogajanje v sečilih posledica sečnih kamnov.

Podatke o posameznem bolniku smo pridobili iz popisov bolnikov. V nabor podatkov smo vključili:

- spol, starost in telesno maso
- čas zdravljenja na oddelku za interno medicino (ID), čas zdravljenja v enoti za intenzivno terapijo (IIT) ali čas zdravljenja na dnevnem oddelku interne medicine
- vse opredeljene diagnoze
- vsa predpisana PMZ, njihovo odmerjanje in način uporabe
- čas zdravljenja s PMZ
- sekvenčno protimikrobno zdravljenje
- predpisana PMZ v zadnjih 6 mesecih in ambulantno ali bolnišnično predpisana predhodna PMZ za zdravljenje okužbe sečil
- gibanje vrednosti telesne temperature

- vse opravljene mikrobiološke preiskave (preiskava seča po Sanfordu, preiskava Uroquick, hemokulture, preiskave iz katetrov odvzetih vzorcev, preiskava na prisotnost MRSA, VRE in bakterij z ESBL.)
- urinske preiskave (proteini, nitriti, eritrociti, levkociti, bakterije v sedimentu, eritrociti v sedimentu, levkociti v sedimentu)
- vse opravljene hematološke in biokemijske preiskave (kazalci vnetja, kazalci delovanja ledvic in drugo)
- izmerjene serumske koncentracije gentamicina
- slikovne preiskave (RTG sečil ali RTG trebuha, UZ trebuha, CT trebuha)
- podatke iz epikriz
- klinični izid
- podatke o urinskem katetru (vrsta, vstavitvev, odstranitvev, zamenjava, komentar)
- navodila glede nadaljevanja protimikrobnega zdravljenja po odpustu
- priporočila glede kontrolnih preiskav in pregledov po odpustu

Pri vrednotenju skladnosti predpisovanja PMZ smo uporabljali slovenske smernice Sekcije za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, z naslovom »Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah« iz leta 2007 (5) in smernice združenja nefrologov Slovenije, z naslovom »Bolezni ledvic« iz leta 2008 (3).

Za vrednotenje obravnave bolnikov glede ustreznosti odvzetih vzorcev seča za mikrobiološke preiskave in menjave urinskega katetra pred začetkom zdravljenja s PMZ, smo upoštevali smernice združenja nefrologov »Bolezni ledvic« iz leta 2008 (3).

Pri pregledu odpustnice posameznega bolnika smo preverjali, če vsebuje popolne podatke in vsa potrebna navodila za pravilno jemanje PMZ po odpustu bolnika iz bolnišnice glede vrste, odmerjanja in trajanja zdravljenja s PMZ. Prav tako smo preverjali, ali je bil bolnik odpuščen z receptom za PMZ, ali s priporočilom osebnemu zdravniku za nadaljevanje s protimikrobnim zdravljenjem.

V skladu s priporočili »Bolezni ledvic« (3), smo v odpustnici posameznega bolnika preverjali, če vsebuje priporočilo osebnemu zdravniku za kontrolo urinokulture po zaključenem protimikrobnem zdravljenju.

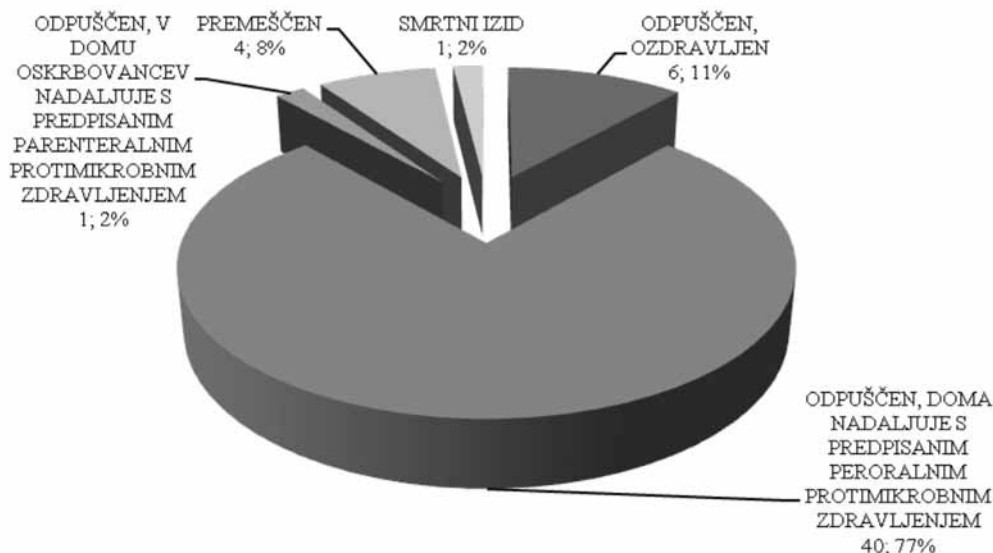
### Rezultati in razprava

Na internem oddelku SBJ so v letu 2008 obravnavali 52 bolnikov z diagnozo bakterijske okužbe sečil ali sečnih kamnov, ki so bili zdravljeni s PMZ. Izključili smo bolnike z bakterijsko okužbo sečil, ki so se zdravili na oddelku zaradi drugih bolezni; bolnike, pri katerih bakterijska okužba sečil diagnostično ni bila dokazana; bolnike z diagnozo sečnih kamnov, ki niso bili zdravljeni s PMZ; bolnike, pri katerih je šlo le za sum na bakterijsko okužbo sečil in bolnike, ki so že zaključili ambulantno predpisano protimikrobno zdravljenje.

Kot smo pričakovali, glede na podatke iz literature, je bila pogostost okužbe sečil večja pri ženskah (65%). Povprečna starost bolnikov je bila 43,6 let. Čeprav moški, mlajši od 55 let, redkokdaj zbolijo zaradi

**Razpredelnica 1:** Značilnosti bolnikov v preučevani populaciji, povprečen čas zdravljenja na oddelku in po odpustu iz bolnišnice

Parameter	Vrednost/število Value/number
Število bolnikov / Number of patients	
Ženske / female	34
Moški / male	18
Starost (leta) / Age (years)	
Vsi /all	43,6
Ženske / female	47,6
Moški / male	41,5
Povprečen čas zdravljenja s PMZ na oddelku za interno medicino (dnevi)	
Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja	3,0
Akutno vnetje ledvičnih čašic	4,8
Zapletena okužba sečil	7,2
Povprečen čas nadaljevanja zdravljenja s PMZ po odpustu iz bolnišnice (dnevi)	
Akutno nezapleteno vnetje sečnega mehurja	1,7
Akutno vnetje ledvičnih čašic	5,6
Zapletena okužba sečil	5,4



**Slika 1:** Klinični izid v preučevani skupini bolnikov

okužbe sečil, je bilo v preučevani skupini kar 56% bolnikov, ki so bili mlajši od 55 let. 65% žensk je bilo mlajših od 50 let, kar potrjuje tudi podatek iz literature, da v odrasli dobi najpogosteje zbolevajo mlajše ženske. (Razpredelnica 1)

Pred sprejemom v bolnišnico je bilo PMZ ambulantno predpisano 34,6% bolnikom.

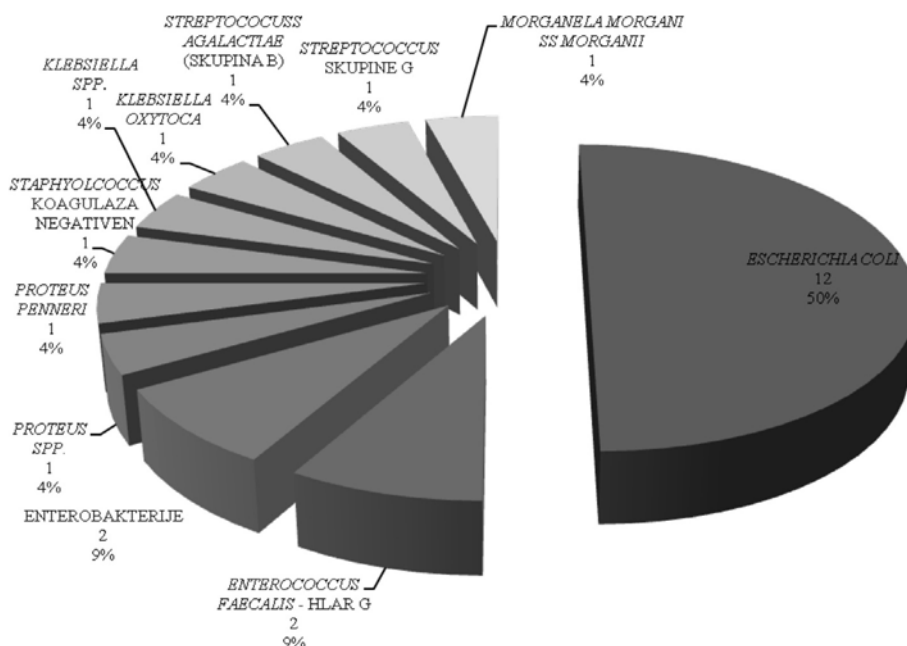
V preučevani skupini je bila kar slaba polovica (43%) bolnikov opredeljena z zapleteno okužbo sečil. Ocenjujemo, da je takšen rezultat posledica dejstva, da se v bolnišničnem okolju zdravijo pretežno bolniki z različnimi pridruženimi bolezenskimi stanji (moški, bolniki s sladkorno boleznijo, bolniki z ledvično boleznijo, imunskooslabljeni bolniki, bolniki z nevrogenim sečnim mehurjem) in z drugimi dejavniki tveganja (trajni urinski katetri, nedavno zdravljenje s

PMZ), pri katerih okužbo sečil obravnavamo kot zapleteno. Med zapletenimi okužbami sečil je bilo 50% bolnikov z okužbo spodnjih sečil, 36% bolnikov z okužbo zgornjih sečil, pri ostalih 14% pa mesta okužbe ni bilo mogoče opredeliti. Pri bolnikih z nezapletenimi okužbami sečil so prevladoval okužbe zgornjih sečil (65%). Vse okužbe sečil v preučevani skupini bolnikov so bile akutne.

Klinični izid v preučevani skupini bolnikov prikazuje slika 1.

## Urinokultura

Preiskava seča po Sanfordu je bila opravljena pri 46% bolnikih in v 71% je bil izvid pozitiven. Najpogosteje je bila osamljena *E. coli*, v 50%, kar je v skladu s podatki v literaturi (1, 2, 3).

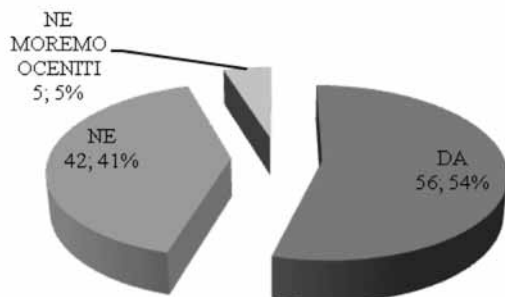


Slika 2: Vrste in deleži osamljenih povzročiteljev okužb sečil v preučevani skupini bolnikov

## Izbira vrste PMZ

89% vseh predpisanih PMZ je bilo izkustveno, 11% pa usmerjeno - glede na mikrobiološki izvid.

Izkustvena zbir vrste PMZ je bila skladna s smernicami približno v polovici primerov (54%) (slika 3). Od teh je šlo za prvo izbiro v 45% primerov in za alternativno v 55% primerov.

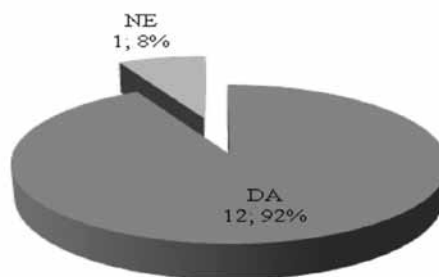


Slika 3: Skladnost izbire vrste PMZ s smernicami

Usmerjena izbira vrste PMZ, glede na mikrobiološki izvid, je bila v 92% ustrezna (slika 4).

Največjo usklajenost izbire vrste s smernicami smo ugotovili pri predpisovanju ciprofloksacina. Najpogosteje predpisano PMZ je bil cefuroksim - cefalosporin 2. generacije, ki ga smernice predvidevajo kot alternativno izbiro prednostni izbiri ciprofloksacina ali kombinacije gentamicina z ampicilinom, pri izkustvenem zdravljenju akutnega vnetja ledvičnih časic (akutni pielonefritis). Kombinacija trimetoprima s

sulfametoksazolom (TMP/SMX), ki jo smernice predvidevajo kot prvo izbiro pri zdravljenju akutnega nezapletenega vnetja sečnega mehurja (akutni cistitis), kot alternativno izbiro pri zdravljenju akutnega vnetja ledvičnih časic (akutni pielonefritis), kot alternativno izbiro pri zdravljenju kroničnega prostatitisa in kot protimikrobno zaščito pred ponavljajočimi se okužbami sečil, je bila predpisana le pri 4 bolnikih. Ocenjujemo, da je to posledica vse večje odpornosti *Escherichiae coli*, ki je najpogostejši povzročitelj bakterijskih okužb sečil, kakor tudi razmeroma visokega deleža bolnikov z zapleteno okužbo sečil.



Slika 4: Skladnost izbire vrste PMZ z mikrobiološkim izvidom

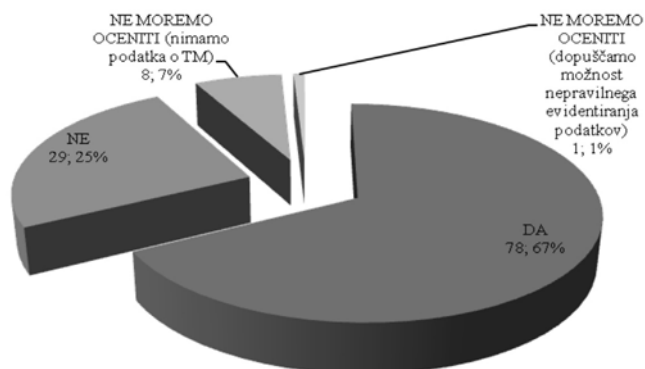
Največjo skladnost s smernicami smo ugotovili pri odmerjanju (67%), najmanjšo pa pri trajanju zdravljenja (42%).

## Odmerjanje PMZ

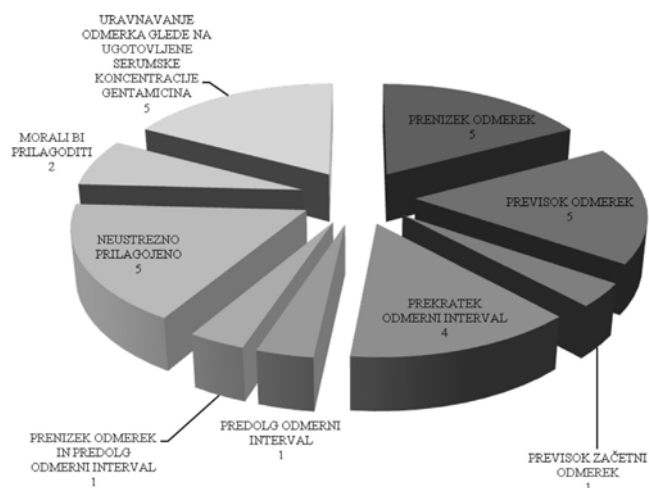
Odmerjanje je bilo v 67% skladno s smernicami.

Najpogostejši razlogi za neustrezno odmerjanje so bili: prenizek ali previsok odmerek, neustrezna prilagoditev delovanju ledvic,

neustrezna prilagoditev glede na plazemsko koncentracijo gentamicina in prekratek odmerni interval (slika 6).



Slika 5: Skladnost odmerjanja PMZ s smernicami



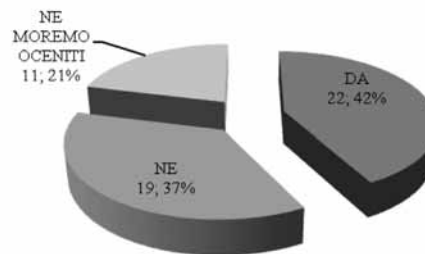
Slika 6: Razlogi za ocenjeno neustrezno odmerjanje PMZ s smernicami

## Trajanje zdravljenja s PMZ

Ocenjevali smo celokupno trajanje zdravljenja okužbe sečil; trajanje zunajbolnišničnega, ambulantno predpisanega zdravljenja pred sprejemom v bolnišnico, čas zdravljenja v bolnišnici in priporočeno trajanje zdravljenja s PMZ po odpustu iz bolnišnice. Usklajenost s smernicami glede trajanja zdravljenja je bila 42%. Pri razmeroma velikem deležu (21%) nismo mogli oceniti usklajenosti trajanja zdravljenja s smernicami, zaradi pomanjkanja podatkov o trajanju predhodnega ambulantnega zdravljenja ali o trajanju zdravljenja po odpustu in pred oziroma po premestitvi bolnikov v drugo bolnišnico.

Trajanje zdravljenja posameznih vrst okužb sečil na oddelku prikazujemo v tabeli 1; bolniki v preučevani skupini so se pri akutnem nezapletenem vnetju sečnega mehurja v povprečju zdravili 4,7 dni, pri akutnem vnetju ledvičnih čašic (zunajbolnišnična okužba) 10,4 dni, pri zapletenem vnetju ledvic (zapletena vnetja sečnega mehurja,

zapletena vnetja ledvičnih čašic, epididimitisi, prostatitisi in sečni kamni) pa 12,6 dni, kar je v veliki meri usklajeno s priporočenim trajanjem zdravljenja v smernicah (tabela 1).



Slika 7: Skladnost trajanja PM zdravljenja s smernicami

## Uskladitev PMZ z mikrobiološkim izvidom

Po prejemu mikrobioloških izvidov je bila v vseh primerih, kjer je bilo to potrebno in možno (v 53%), izvedena ustrezna prilagoditev protimikrobnega zdravljenja ugotovljeni vrsti povzročitelja in njegovi občutljivosti za PMZ. Od teh so v 25% lahko prešli na PMZ z ožjim spektrom delovanja (deeskalacija).

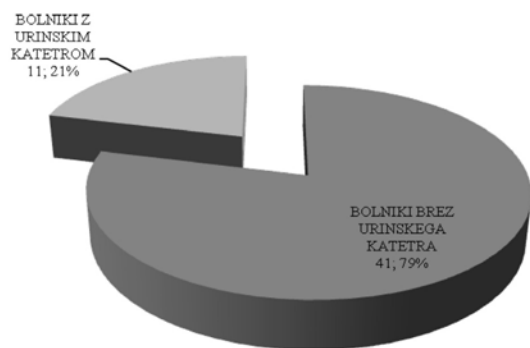
## Prehod s parenteralnega na peroralno zdravljenje

Predpisano PMZ je ves čas zdravljenja v bolnišnici prejelo parenteralno 15,4% bolnikov, peroralno 23,1% bolnikov, pri 3,8% bolnikih je bil narejen prehod s peroralnega na parenteralno in pri ostalih 57,7% s parenteralnega na peroralno zdravljenje. Izmed vseh primerov, pri katerih bi bil prehod s parenteralne na peroralno zdravljenje mogoč, je bil prehod dejansko izveden v 83% - v povprečju po 5,7 dneva protimikrobnega zdravljenja.

Največkrat (v 67%) so prehod s parenteralnega na peroralno zdravljenje naredili ob odpustu bolnika iz bolnišnice.

## Menjava urinskega katetra

Indikacija za vstavev trajnega urinskega katetra je predvsem retenca seča (npr. zaradi hiperplazije prostate ali nevrogenega sečnega mehurja). Kateterizacija zaradi inkontinence ni upravičena. V skupini preučevanih bolnikov so imeli trajni urinski kateter le 4 bolniki (7,7%), kar je manj kot smo pričakovali. Petim bolnikom so urinski kateter uvedli ob sprejemu v bolnišnico, dvema pa med zdravljenjem v bolnišnici. Enemu izmed teh bolnikov so ob odpustu uvedli trajni urinski kateter, drugemu urinskega katetra ob odpustu niso odstranili. Ostalim 5 bolnikom so že med zdravljenjem urinski kateter odstranili. Smernice, zaradi nastanka biofilma, priporočajo odstranitev ali vsaj zamenjavo urinskega katetra pred začetkom protimikrobnega zdravljenja. Pri vseh 4 bolnikih s trajnim urinskim katetrom je bil le-ta zamenjan pred uvedbo PMZ, kar je v skladu s smernicami.



Slika 8: Struktura preučevane skupine bolnikov glede na vstavljen urinski kateter

## Podatki v odpustnici

Pri vrednotenju vseh potrebnih navodil v odpustnici za pravilno zdravljenje s PMZ po odpustu bolnika iz bolnišnice smo ugotovili, da sta izbira vrste in odmerjanje navedena v odpustnici v enakem odstotku (oboje v 91%). Navodilo za trajanje zdravljenja s PMZ po odpustu iz bolnišnice je bilo napisano pri 82% bolnikov, kar ni optimalen podatek. 60% bolnikov je bilo iz bolnišnice odpuščenih s priporočilom osebnemu zdravniku za nadaljevanje PM zdravljenja. 36% bolnikov je v bolnišnici prejelo recept za PMZ.

Pri vseh bolnikih, razen pri ženskah v rodni dobi z znaki okužbe spodnjih sečil, ki trajajo manj kot 7 dni in niso noseče, je potrebno urinokulturo ponoviti v prvem tednu po končanem zdravljenju. V preučevani skupini je bilo takšnih bolnikov kar 44 (84,6%) in le pri 2 je bilo v odpustnici napisano priporočilo osebnemu zdravniku za ponovitev analize urinokulture po končanem zdravljenju.

Pri pregledu odpustnic posameznih bolnikov smo opazili, da se pre pogosto uporablja izraz »uroinfekt«, ki nam ne pove ničesar o mestu in o zapletenosti okužbe seči. Na to pomanjkljivost še posebej opozarjajo smernice združenja nefrologov.

## Zaključki

S spodbujanjem smiselne uporabe protimikrobnih zdravil bistveno prispevamo k kakovosti in varnosti zdravljenja bolnikov v bolnišnicah ter k ohranjanju učinkovitosti PMZ. Pomembno je na izsledkih temelječe dobro poznavanje lastnega bolnišničnega okolja glede mikrobioloških

značilnosti, načina predpisovanja PMZ in izvajanja zdravljenja s PMZ. Za doseganje teh ciljev je pomemben multidisciplinaren pristop k upravljanju s PMZ, z vsemi načrtovanimi intervencijami, ki zagotavljajo, da hospitaliziran bolnik, ob ugotovljeni indikaciji, dobi ustrezno PMZ, v ustreznem odmerku, na ustrezen način, ob pravem času in ustrezno dolgo.

Na podlagi rezultatov retrospektivne študije usklajenosti s smernicami pri predpisovanju protimikrobnih zdravil, diagnostični in klinični obravnavi bolnikov ter posredovanju priporočil v odpustnici osebnemu zdravniku, glede nadaljevanja protimikrobnega zdravljenja bolnika po odpustu iz bolnišnice, smo ocenili, da stanje ni optimalno. Na podlagi ugotovitev pričujoče raziskave, so potrebne izboljšave glede: natančne opredelitve diagnoze okužbe sečil, rednega izvajanja mikrobiološke diagnostike, uskladitve protimikrobnega zdravljenja z mikrobiološkim izvidom, pogostejše izbire PMZ prvega izbora, prilagoditve odmerjanja delovanju ledvic in glede navedb točnih navodil osebnemu zdravniku za dokončanje protimikrobnega zdravljenja bolnika po odpustu iz bolnišnice.

Za zagotavljanje kakovostne oskrbe bolnikov z okužbami sečil bi bilo smiselno tudi poenotiti obe vrsti slovenskih smernic v enotna priporočila za zdravljenje okužb sečil.

## Zahvala

Za sodelovanje pri raziskavi in pri vrednotenju rezultatov se zahvaljujemo Igorju Rusu, specialistu interne medicine in docentki dr. Ivici Avberšek Lužnik specialistki klinične biokemije s Splošne Bolnišnice Jesenice ter Heleni Ribič, specialistki klinične mikrobiologije z Zavoda za zdravstveno varstvo Kranj.

## Literatura

1. Kocijančič A, Mravlje F, Štajer D. Interna medicina, 3. izdaja, Založba Littera picta d.o.o., Ljubljana, 2005: 1023-31 Kovač D, Lindič J, Malovrh M, Kaplan Pavlovčič S. Bolezni ledvic, Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, Ljubljana, 2008: 131-40
2. Lindič J. Okužbe sečil. Krka Med Farm 2003; 24 Suppl 1: 11-62
3. Kaplan Pavlovčič S, Lindič J, Kovač D, Malovrh M. Bolezni ledvic in arterijska hipertenzija, 2. dopolnjena izdaja, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, Ljubljana, 2003: 77-88
4. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 4th Ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2007
5. Čižman M, Beovi B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana, 2007: 55-9, 104-7, 119-21

# Zgodovina samozdravljenja in zdravil brez recepta

## The history of self-medication and non-prescription medicines

Nina Pisk

### Uvod

Že od zelo zgodnjih obdobj človeštva je znano, da si je poškodovana ali bolna oseba najprej pomagala sama pri odpravi zdravstvene težave. Sprva je človek med iskanjem hrane našel tudi rastline, minerale in živali, ki so bili hranljivi in hkrati blagodejno vplivali na njegovo počutje in zdravje. Uporabljali so večinoma surove, nepredelane materiale. Z opazovanjem učinkov na telo so našli materiale oziroma snovi, ki so jih za povrnitev zdravja na začetku uporabljali le zunanje, medtem ko si vzrokov za notranje bolezni še niso znali razložiti in so jim največkrat pripisovali nenaraven vzrok. Večina informacij o delovanju posameznih snovi je bila znana med ljudmi, nekatere pa so vendarle bile skrivnost sester, zdravnikov in menihov. V srednjem veku skrb za zdravje večinoma prevzamejo zdravniki, farmacevti pa pogosto sodelujejo z menihi v samostanih, kjer gojijo zdravilne rastline in pripravljajo izdelke, namenjene odpravljanju zdravstvenih težav. Skrb za človekovo zdravje in znanje se vse bolj izpopolnjujeta, zato se zdravljenje in priprava izdelkov za zdravljenje v 13. stoletju razdeli na medicino in farmacijo. Proti koncu 18. stoletja nastanejo prvi lekarniški laboratoriji in zdravila, ljudje pa pomoč in nasvete pri odpravi zdravstvenih težav že iščejo v lekarni. 19. stoletje je obdobje organske kemije in s tem se izrazito poveča število zdravil (1). Zadnja desetletja pa so spremembe na področju zdravstva in odnosa ljudi do lastnega zdravja vodile do razširjenja promocije zdravega načina življenja, vzpodbujanja skrbi za lastno zdravje ter vzpodbujanja samozdravljenja. S tem postaja javna lekarna vse bolj prepoznana s svetovalno vlogo in razpoložljivostjo izdelkov za samozdravljenje. Razvoj samozdravljenja je narekoval tudi definiranje procesa samozdravljenja in postavitve zahtev za tako zdravljenje.

### Stališča in zahteve mednarodnih organizacij

Trdne osnove za razvoj samozdravljenja v svetu in vzporedno z njim za razvoj recepta prostih zdravil je postavila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) na konferenci v Alma Ati že septembra 1987. Samozdravljenje je opredelila kot pozitivni družbeni pojav, hkrati pa se je z deklaracijo zavzela za pravico in seveda dolžnost bolnika, da sodeluje pri samozdravljenju. Deset let kasneje je SZO v okviru akcij »Zdravje za vse do leta 2000« natančneje opredelila pozitivno vlogo

zdravil za samozdravljenje. Ti izdelki hitro in učinkovito lajšajo bolezenske težave, pri katerih ni potreben zdravniški nasvet; razbremenijo prenapolnjene zdravniške ambulante, kar je še zlasti pomembno, ko so zmogljivosti omejene; širijo dostopnost zdravljenja, zlasti v oddaljenih krajih, kjer zdravnika ni. SZO je opredelila tudi terapevtska tveganja, ki se jim je potrebno izogniti (nepravilna diagnoza, nepravilna izbira zdravljenja, nepravilna uporaba zdravila, nezadostno ali čezmerno odmerjanje, prepozno iskanje zdravniške pomoči) in smernice za ocenitev uporabe zdravil pri samozdravljenju. Ker so zdravila za samozdravljenje namenjena, da jih porabniki uporabijo na svojo lastno odgovornost, definira tudi zaželenosti zdravil za samozdravljenje: pogostost hudih neželenih učinkov naj bo majhna; običajnejši neželeni učinki naj bodo reverzibilni; zdravilo naj bo varno tudi ob daljši uporabi; zdravilo naj ne bo toksično; možnost ustvarjanja odvisnosti naj bo minimalna; zdravilo naj nima resnih interakcij z običajno hrano in drugimi zdravili; navedene naj bodo ogrožene skupine. Tudi mednarodna farmacevtska federacija (FIP) je na 53. svetovnem kongresu farmacevtov 1993 zaradi povečanja uporabe recepta prostih zdravil in širjenja nabora učinkovitih zdravil definirala vlogo farmacevta pri samozdravljenju in sicer kot del farmacevtske skrbi v okviru Dobre lekarniške prakse. Poudarili so, da se farmacevtova vloga bistveno ne razlikuje pri izdaji zdravil na recept ali brez njega. Leta 1997 na simpoziju o samozdravljenju v Bruslju evropska združenja zdravnikov, farmacevtov in proizvajalcev zdravil sprejmejo skupna stališča pod naslovom Samozdravljenje v Evropi in podajo definicije, smernice za zdravila brez recepta, namen, kriterije in primerna stanja za samozdravljenje (2). V zadnjem obdobju so značilni tudi številni preklopi režima izdaje zdravil na recept v status brez recepta, zato je SZO junija 2010 opozorila na odgovorno samozdravljenje, odgovornost posameznih deležnikov v procesu samozdravljenja ter racionalno uporabo zdravil.

### Razvoj samozdravljenja v Sloveniji

Pomen samozdravljenja je bil v našem prostoru izpostavljen že na simpoziju Avtomedikacija, ki ga je organiziralo Slovensko farmacevtsko društvo 1974. Opozorili so na dejstvo, da je samozdravljenje potrebno nadzorovati z vidika pravilne izbire zdravila ter s pravilnim in uporabnim nasvetom strokovnjaka, ki zdravilo izda (3).

Zakon o dajanju zdravil v promet iz leta 1986 opredeljuje izdelke in substance rastlinskega, živalskega, mineralnega ali sintetičnega izvora, ki pomagajo učinku zdravil ali drugih terapevtskih postopkov ali ga omogočajo, in sredstva blagega učinka, ki so lahko koristna pri določenem stanju bolezni ali v določeni življenjski dobi kot pomožna zdravilna sredstva (PZS). Ti izdelki so bili posebna skupina zdravil, postopek registracije PZS v Sloveniji pa je bil dogovorjen in določen s Pravilnikom o posebnih pogojih za promet s pomožnimi zdravilnimi sredstvi ter Poslovnikom komisije za dajanje strokovnega mnenja za registracijo pomožnih zdravilnih sredstev (4).

Z vstopom v Evropsko unijo pa je tudi Slovenija harmonizirala zakonodajo z uredbami in direktivami, ki veljajo za področje zdravil brez recepta v državah EU. Področje samozdravljenja (zlasti razdelitev zdravil na izdajo v lekarnah ter izdajo v lekarnah in specializiranih prodajalnah, namen uporabe, simptome in znake zdravstvenih težavah, pooblaščenim osebam za izdajo, označevanje zdravil in pisanje navodil za uporabo ter oglaševanje) natančneje določajo Zakon o zdravilih in Zakon o medicinskih pripomočkih ter pripadajoči pravilniki: Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini; Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo; Pravilnik o oglaševanju zdravil (5). Farmaceutovo posredovanje je natančneje opredeljeno v Kodeksu lekarniške deontologije.

### Zaključek

Z razširitvijo pojava samozdravljenja je v zadnjih desetletjih ves čas prisotna tudi skrb ne samo za varne, učinkovite, neškodljive in kakovostne izdelke, temveč tudi za ustrezno strokovno usposobljenost lekarniških farmacevtov in farmacevtskih tehnikov z organizacijo več izobraževanj. Po zgledu komunikacijskih protokolov za samozdravljenje v svetu je bil z namenom zagotavljanja kakovosti svetovanja tudi v Sloveniji izdelan Procesni model za svetovanje pri samozdravljenju (oseba želi zdravilo – izdelek / oseba želi nasvet za simptom), ki je bil novembra 2004 potrjen na Razširjenem strokovnem kolegiju za lekarniško farmacijo in poslan v obliki priporočila.

### Literatura:

1. Chauncey D. Leake. The history of self-medication. Annals New York Academy of Sciences. Volume 120. July 1965. 815-822.
2. Pisk N. Priprava in ovrednotenje komunikacijskega protokola v lekarniško vodenem procesu samozdravljenja. Magistrsko delo, Ljubljana, 2002.
3. Avtomedikacija – simpozij. Plen SFD. Radenci, 1. in 2. junij 1974. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 1974.
4. Pomožna zdravilna sredstva. Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil. Ljubljana, 1992.
5. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 32/2006 in 45/2008. <http://www.uradni-listi.si>. Dostopano: 04. 2011.

# Kaj bolnike spodbuja k samozdravljenju in kje so meje?

## What may stimulates patients to use self-medication and what are its limits?

Zalika Klemenc-Ketiš

### Uvod

Samozdravljenje je definirano kot uporaba zdravil oz. drugih pripravkov ter metod za zdravljenje oz. lajšanje zdravstvenih težav brez nadzora zdravnika oz. medicinskega osebja. Je del vzorca iskanja pomoči, le-ta pa je odvisen od socialnih, kulturnih in osebnostnih dejavnikov, ki vplivajo na različne reakcije ljudi na bolezen in na različne načine soočanja z zdravstvenimi težavami. Znano je, da bolniki na pojav simptoma oz. bolezni najprej odreagirajo s samozdravljenjem. Zato je pomembno, da so ljudje seznanjeni s prednostmi in s slabostmi samozdravljenja ter da se znajo zanj odločiti v pravi situaciji in ob pravem času.

### Razširjenost samozdravljenja v Sloveniji

V letu 2009 je bila izvedena nacionalna presečna raziskava o samozdravljenju med prebivalci Slovenije (1). Pokazala je, da je večina anketirancev (97,3 %) v preteklem letu uporabila vsaj eno obliko samozdravljenja. Največ anketirancev (74,4 %) je poročalo o uporabi rastlinskih pripravkov, sledila so zdravila v prosti prodaji (69,3 %) in uporaba vitaminov ter mineralov (69,0 %). Večina anketirancev (83,1 %) je zdravila in pripravke za samozdravljenje dobila v lekarni, skoraj četrtina (23,0 %) pa od sorodnikov in prijateljev. V nasprotju s pričakovani raziskava ni uapela dokazati vpliva demografskih spremenljivk na pogostost samozdravljenja.

### Kdaj se ljudje odločijo za samozdravljenje?

Ljudje se za samozdravljenje odločajo iz najrazličnejših razlogov, ki so del kompleksnega modela obnašanja ob soočanju z zdravstvenimi težavami. Vzroke tega obnašanja lahko razdelimo v tri skupine (2). Prva skupina predstavlja splošno razširjeno mnenje, da so rastlinski pripravki in zdravila rastlinskega izvora popolnoma varna, poceni in bolj učinkovita od sintetičnih zdravil, poleg tega pa je zdravljenje z zdravili rastlinskega izvora globoko ukoreninjeno v tradicionalnih in kulturnih vrednotah ljudi. Druga skupina so splošna prepričanja ljudi, da imajo zdravila na recept, v primerjavi z zdravili brez recepta, mnogo

več pomanjkljivosti, ki vključujejo nizko učinkovitost, stranske učinke, slabe pretekle izkušnje z njimi in nizko zaupanje v njihovo učinkovitost. Tretjo skupino pa sestavljajo prepričanja ljudi o pomanjkljivostih zdravstvenega sistema, kot so negativne izkušnje z zdravljenjem, nizka stopnja zaupanja, časovne omejitve zdravnikov in neuspeh zdravljenja določenih bolezenskih stanj.

V Sloveniji se večina (77,2 %) ljudi posluži samozdravljenja, ko se pojavijo bolezenski znaki oz. simptomi. Kar 60,0 % ljudi v Sloveniji se odloči za samozdravljenje, ker nočejo obremenjevati svojega zdravnika s svojimi problemi, ki po njihovem mnenju niso resne narave. Podoben odstotek ljudi (59,5 %) izvaja samozdravljenje, ker so po njihovem mnenju dovolj seznanjeni s potekom bolezni in njenim zdravljenjem. Enak odstotek ljudi (59,5 %) izvaja samozdravljenje v preventivne namene. Ostali razlogi za samozdravljenje ljudi v Sloveniji pa so naslednji: s strani zdravnika predpisano zdravljenje ni učinkovito (16,8 %), samozdravljenje je običajna navada v lokalnem okolju (12,2 %), nepripravljenost zdravnika za pogovor o samozdravljenju (7,3 %) in nezaupanje v zdravnika (4,4 %) (3).

### Pasti samozdravljenja

Največja past samozdravljenja je splošno prepričanje ljudi, da so zdravila in pripravki za samozdravljenje popolnoma varni, brez stranskih učinkov in nevarnih interakcij ter da se lahko uporabljajo brez kakršnih koli zadržkov (4). Ob tem je treba omeniti tudi dejstvo, da večina ljudi o samozdravljenju svojega zdravnika ne obvesti, le-ta pa jih o tem tudi ne sprašuje. Prav tako je veliko pripravkov za samozdravljenje na voljo tudi drugje kot v lekarnah (tudi preko interneta), kar še dodatno povečuje tveganje. Pomemben dejavnik je tudi stopnja zaupanja med zdravnikom in bolnikom – če le-te ni, bo bolnik zdravniku povedal le določene informacije. Vse naštetu lahko hitro pripelje do nepravilne uporabe zdravil in pripravkov za samozdravljenje, resnih stranskih učinkov in nevarnih interakcij s sintetičnimi zdravili oz. z zdravili na recept.

Tudi v Sloveniji se soočamo s podobnimi težavami glede varnosti samozdravljenja. Kljub temu, da več kot polovica ljudi (67,1 %) meni, da je samozdravljenje varno le ob zadostnih informacijah, in petina



(19,8 %), da je samozdravljenje lahko tudi nevarno, jih samo polovica (56,5 %) obišče zdravnika, kadar simptomi trajajo več kot en teden (3). Tudi to je ena od pomembnih pasti samozdravljenja. Namreč, samozdravljenje lahko ljudi utrdi v prepričanju, da zdravljenje že poteka in posledično z obiskom pri zdravniku odlašajo. S tem tvegajo prepozno ukrepanje s strani zdravnika, ki lahko v nekaterih primerih vodi celo do neuspešnega zdravljenja.

Ena od pasti samozdravljenja je tudi njegova uporaba s strani bolnikov z več kroničnimi boleznimi. Takšni so predvsem starejši ljudje, ki pa so mnenja, da lahko uporabljajo samozdravljenje ne glede na to, ali imajo katero od kroničnih bolezni ali ne (3). To seveda prinese s seboj veliko tveganje za pojav interakcij z zdravili na recept, prav tako pa je treba vzeti v obzir, da ti ljudje v domačih lekarnah hranijo tista zdravila na recept, ki jih niso do konca uporabili (5), in jih pogosto uporabljajo v smislu samozdravljenja, ponavadi pri napačnih indikacijah.

### Meje samozdravljenja

Samozdravljenje je vsekakor učinkovita metoda soočanja s samoomejujajočimi in nenevarnimi zdravstvenimi stanji. Kot metoda zdravljenja prve izbire lahko tudi prihrani marsikateri obisk pri zdravniku in posledično porabo denarja iz zdravstvene blagajne. Vendar pa je potrebno pri izvajanju samozdravljenja upoštevati, da je le-to varno le, če bolniki uporabljajo samo tista zdravila oz. pripravke, ki jih dobro poznajo, če se izogibajo kombiniranju več vrst različnih zdravil, če upoštevajo splošen nasvet, da samozdravljenje lahko traja zgolj do enega tedna, če so pozorni na navodila o uporabi zdravil (odmerki, trajanje in rok uporabe, posebna opozorila), če ob pojavu stranskih učinkov oz. ob poslabšanju stanja s samozdravljenjem prenehajo in da v dvomih vedno poiščejo nasvet zdravnika. Posebej velja opozoriti, da naj bolniki zdravil, ki so bili s strani zdravnika predpisani njim za točno določeno indikacijo, ne uporabljajo po lastni presoji v drugih primerih oz. jih ne dajejo sorodnikom ter prijateljem.

### Sklep

Uporaba samozdravljenja je v Sloveniji zelo razširjena. Poslužujejo se ga vsi prebivalci, ne glede na spol, starost, izobrazbo ipd. V splošnem

bolniki izvajajo samozdravljenje iz ustreznih razlogov, vendar pa je očitno, da so nekateri od teh razlogov neustrezni in s tem predstavljajo potencialno nevarnost za zdravje ljudi. Veliko prebivalcev je tudi prepričanih, da so zdravila in pripravki, ki so na voljo brez recepta, popolnoma varna. Očitno je, da bo potrebno na področju vzorcev samozdravljenja pri prebivalcih Slovenije še veliko narediti. Pri tem je zelo pomembna vloga zdravnikov, ki morajo biti osveščeni o množični uporabi samozdravljenja med njihovimi bolniki, jih o tem rutinsko spraševati (in tudi beležiti v zdravstveno dokumentacijo), jim ob vsaki priložnosti dati napotke za varno oz. racionalno samozdravljenje, predvsem pa ne dovoliti, da njihova lastna stališča do samozdravljenja vplivajo na profesionalen odnos z bolniki.

Zelo pomembna je tudi vloga farmacevta, saj le-ta običajno predstavlja prvo (in edino) profesionalno osebo, na katero se obrne bolnik, ki razmišlja o samozdravljenju oz. se ga želi poslužiti. Tako je naloga farmacevta, da oceni resnost stanja in se odloči za ukrepanje. Za sprejemanje takšnih odločitev in ustrezno ukrepanje mora imeti farmacevt dovolj znanja. Poznati mora svoje omejitve, torej mora vedeti, do katere mere je ukrepanje v njegovi pristojnosti. Nепrecenljiva pa je vloga farmacevta pri svetovanju in opozarjanju bolnika glede možnih nevarnosti samozdravljenja.

### Literatura

1. Smogavec M, Softič N, Kersnik J et al. An overview of self-treatment and self-medication practices among Slovenian citizens. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 757-763.
2. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 40.
3. Smogavec M, Softič N. Razširjenost samozdravljenja v slovenski populaciji. Raziskovalna naloga. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, 2009.
4. Porteous T, Bond C, Hannaford P et al. How and why are non-prescription analgesics used in Scotland? *Fam Pract* 2005; 22: 78-85.
5. Klemenc-Ketiš Z, Kersnik J. Sources and predictors of home-kept prescription drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 705-707.

# Perspektive samozdravljenja in preklopljena zdravila

## Perspectives of self-care medication and Rx-to-OTC switched medicines

Aleš Mlinarič

### Uvod

Samozdravljenje postaja tudi v Sloveniji vedno bolj priljubljen način lajšanja manjših tegob in težav z zdravjem. Nabor učinkovin, ki so na voljo v zdravilih, ki se izdajajo brez recepta, se je v zadnjih dveh desetletjih močno povečal, tudi na račun preklopljenih zdravil. Preklopljena zdravila ali angleško 'switched medicines' ali tudi 'Rx-to-OTC switched medicines', kot je navedeno v ameriških virih, so tista zdravila oziroma učinkovine, ki so preizkušeno varna in enostavna za uporabo, tako, da je bil mogoč prekop z izdajanja na recept na izdajanje brez recepta. V nekaterih državah so takšna zdravila na voljo tudi v 'samopostrežni prodaji', kar pomeni, da si jih uporabnik dejansko izbere sam in ne le ob pomoči farmacevta 'izza pulta' ali 'behind the counter'. Preklapljanje učinkovin v režim izdajanja brez recepta se je pričelo v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja in do leta 1992 ni potekalo dinamično, nato pa je doseglo hitro rast in je danes na voljo preko 200 'preklopljenih' učinkovin v različnih farmacevtskih oblikah. Hitra rast števila preklopljenih učinkovin in še posebno preklopi (že izvedeni ali še v načrtu) nekaterih za svetovanje bolj zapletenih učinkovin (inhibitorji protonske črpalke, statini, orlistat, triptani, peroralni kontraceptivi, učinkovine, ki delujejo proti glivam) so izziv za farmacevte. Za ustrezno svetovanje je potrebno na eni strani poglobljeno znanje, na drugi strani pa široko, saj mora farmacevt dobro poznati lastnosti zdravila, razumeti in predvideti mora tudi posledice svoje odločitve v smislu poteka bolezni oziroma glede na zdravstveno stanje bolnika, še posebno, če so pri bolniku prisotni tudi drugi simptomi oziroma bolezni in če bo sočasno jemal tudi druga zdravila. Zelo dobro moramo v sistem svetovanja pri samozdravljenju umestiti tudi farmacevtskega tehnika in ga dodatno usposobiti za opravljanje zahtevnejših nalog pri svetovanju o samozdravljenju.

### Razvoj samozdravljenja v Sloveniji

Na osnovi podatkov Evropskega združenja proizvajalcev zdravil brez recepta (AESGP) (1) se je trg z zdravili brez recepta od leta 2007 do leta 2009 v Sloveniji povečal s 50 na 64 mio EUR (podatki se nanašajo na maloprodajne cene) oziroma z 8,2 na 10,7 % (delež glede na celotno prodajo zdravil, brez bolnišnic). Prodaja zdravil za lajšanje težav ob prehladu in kašlja je od leta 2007 do 2009 zrasla s 14,4 na

19 mio EUR, prodaja analgetikov z 9,4 na 12,5 mio EUR, prodaja zdravil za lajšanje prebavnih motenj s 6 na 6,8 mio EUR, prodaja izdelkov za nego kože (ni jasno, kaj vse sodi v to kategorijo!) je padla s 6 na 5,6 mio EUR, prodaja izdelkov z vitamini in minerali (predvsem prehranska dopolnila) pa je zrasla s 4,7 na 5,5 mio EUR.

### Preklopljena zdravila

Pri odločitvi za prekop učinkovine na režim izdajanja brez recepta so v ospredju naslednje dileme: Ali lahko bolnik pravilno prepozna znake bolezni? Ali bolezen lahko napreduje? Ali lahko samozdravljenje zakrije znake hujše bolezni? Ali je učinkovina dovolj varna? Ali je uporaba zdravila dovolj varna brez zdravniškega nadzora? Ali lahko uporaba zdravila vodi v zlorabo ali razvoj odvisnosti? Ali ima lahko zdravilo negativen vpliv na širšo skupnost, če bi ga uporabljali nenadzorovano? V primeru ustreznih odgovorov na vsa ta vprašanja se posamezne države bolj ali manj liberalno odločajo za prekop. V Evropi velja za bolj liberalno državo Velika Britanija, za bolj konzervativno pa Nemčija. Po podatkih AESGP in WSMI (zbranih do leta 2009) (2), je od 224 učinkovin, ki so na voljo v različnih farmacevtskih oblikah, le v 5 državah od 36 (navedenih v poročilu) na voljo več kot 50 % teh učinkovin kot zdravila brez recepta, v 11 državah od 36 pa manj kot 30 %. Preklopljena zdravila naj bi olajšala samozdravljenje manjših težav z zdravjem, manjša naj bi bila obremenitev zdravnikov, ustreznost lekarniška mreža omogoča hitrejši dostop do zdravila in nasveta – rešitve bolnikove težave, večja je tudi prepoznavnost farmacevta in boljša izraba njegovega znanja. Posledično naj bi bila manjša tudi finančna obremenitev zdravstvene blagajne.

Zagovorniki preklapljanja zdravil opozarjajo tudi na boljše možnosti obvladovanja kroničnih bolezni in odvisnosti, ki povzročajo kronične bolezni: kajenje, debelost in povečane koncentracije holesterola v plazmi, kar je možno poleg drugih ukrepov doseči tudi z uporabo zdravil, ki nadomeščajo nikotin, orlistata in statinov. Med zanimivejšimi primeri prekopov so prav slednji, v Veliki Britaniji je simvastatin na voljo brez recepta ljudem, pri katerih obstaja zmerno tveganje za nastanek srčnega infarkta v naslednjih desetih letih. Farmacevt svetuje uporabo ne glede na izhodiščno raven holesterola. Po 5 letih uporabe in farmakovigilance niso zasledili resnejših neželenih učinkov.

Orlistat je bila prva učinkovina, katere prekop so v Evropski uniji izvedli po centraliziranem postopku.

V Veliki Britaniji, Belgiji in na Portugalskem je na voljo kloramfenikol v obliki kapljic za oči za zdravljenje bakterijskega konjunktivitisa.

Leta 2008 so v Veliki Britaniji preklopili azitromicin, ki ga lahko brez recepta kupijo osebe, starejše od 16 let, ki so okužene s klamidijo in nimajo znakov bolezni (so asimptomatski bolniki). Okužbo potrdijo s preprostim urinskim testom.

Preklopili so tudi flukonazol, ki je na voljo v peroralni obliki za zdravljenje vaginalne kandidiaze. (2)

Zanimivo je tudi, da je Pfizer vložil vlogo za prekop svojega zdravila s 50 mg sildenafilu v tableti v režim izdajanja brez recepta v Evropski skupnosti, vendar je vlogo kasneje preklical. Vlogo so utemeljevali z dejstvi, da je omenjeno zdravilo jemalo več kot 35 milijonov moških z vsega sveta, varnost so dokazali tudi z obširnimi postmarketinškimi raziskavami in z več kot 120 kliničnimi raziskavami. Poleg tega so navedli tudi dejstvo, da bi širše dostopno zdravilo s sildenafilom pomenilo zmanjšanje kupovanja številnih ponaredkov tega zdravila na črnem trgu ali preko spleta. (3)

V številnih državah po svetu so izvedli tudi analize, ki utemeljujejo ekonomsko upravičenost prekopov (2).

### Perspektive samozdravljenja

V prihodnosti je pričakovati nove preklope učinkovin, ki bodo nabor indikacij za samozdravljenje razširile. AESGP je leta 2001 izdelal raziskavo, v kateri so razmejili področje indikacij, primernih za samozdravljenje brez intervencije zdravnika, med indikacije, kjer ob prvem pojavu simptomov zdravljenje priporoči zdravnik, ob vsakem naslednjem pojavu simptomov pa se bolnik lahko zdravi sam in so v nekaterih državah zdravila že na voljo brez recepta ter med indikacije, ki bi lahko izpolnjevale ta pogoj v prihodnosti. Razdelili so jih tudi na akutne, subkronične in kronične. Med številnimi, dobro znanimi indikacijami, ki so jih uvrstili v tradicionalne indikacije za samozdravljenje, kjer ni potreben obisk zdravnika, navedimo le zanimivejše: erektilna disfunkcija, zdravljenje okužbe z virusom gripe, kratkotrajna nespečnost,

bolečina pri artritisu, povečana koncentracija holesterola in trigliceridov v krvi, zdravljenje moške plešavosti. Med indikacije, kjer je potreben obisk zdravnika ob prvem pojavu simptomov, ob naslednjih pojava simptomov pa se bolnik lahko zdravi tudi sam, so uvrstili naslednje: bakterijski konjunktivitis, cistitis, bolečina ob srcu zaradi napora (!), okužba s črevesnimi paraziti, blage okužbe sečnice in mehurja in vaginalna kandidaza. Med indikacijami in preventivnim zdravljenjem, ki bi lahko bili kandidati za slednjo skupino v prihodnosti, pa AESGP navaja naslednje: anksioznost, astma, benigno hiperplazijo prostate, kronično nespečnost, nekatere oblike depresije, sladkorno bolezen (preventiva zapletov in peroralno zdravljenje), protin, preventiva boleznih srca in ožilja, genitalni herpes, povečan krvni tlak, inkontinenca, vnetna bolezen črevesa, sindrom vzdraženega črevesa, preventiva okužbe z malarijo, težave po menopavzi, migrena, debelost, peroralna kontracepcija, preventiva osteoporoze, blaga oblika luskavice, revmatoidna obolenja in zdravljenje venskih razjed (2). V Združenih državah Amerike resno razmišljajo o povečanju dostopnosti peroralnih kontraceptivov v smislu prekopov učinkovin v režim izdajanja brez recepta (4).

Verjeti je, da se bo nabor za samozdravljenje primernih indikacij in s tem prekopov učinkovin v prihodnosti širil. Hkrati s tem bo postajala v naši državi tudi vloga farmacevta pri samozdravljenju vedno pomembnejša, skupaj z večanjem odgovornosti in potrebe po dodatnih ali poglobljenih znanjih. Ne smemo spregledati tudi vloge farmacevtskega tehnika, ki jo bo potrebno natančneje opredeliti in poskrbeti za potrebna usposabljanja. Poleg tega ni zanemarljiv tudi stroškovni vidik svetovanja ob novih indikacijah za samozdravljenje in uvajanje novih storitev, ki bi olajšale izbiro primernega zdravila in pomenile tudi dodaten vir prihodkov za lekarne.

### Viri

1. Economic and Legal Framework for Non-Prescription Medicines. AESGP. Edition June 2010.
2. SWITCH. Prescription to Non-Prescription Medicines switch. WISP, 2009.
3. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/130201.php>
4. McIntosh et al. An Opinion Statement of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011;31(4):424-437.

# Zakonski okviri samozdravljenja

Barbara Razinger

## Uvod

V zdravstvenih sistemih in družbi kot celoti je vse bolj poudarjena odgovornost posameznikov za lastno zdravje, kar se kaže tudi v poudarjeni vlogi samozdravljenja v zdravstveni oskrbi. Naloga regulativnih organov je zagotoviti zakonski okvir za varno samozdravljenje. V Republiki Sloveniji kot članici Evropske unije smo zakonodajo tudi na tem področju uskladili z direktivami, uredbami in smernicami Skupnosti.

Samozdravljenje mora biti omejeno na preprečevanje, lajšanje in odpravljanje takih simptomov in zdravstvenih težav, ki ne zahtevajo posvetovanja z zdravnikom in jih uporabnik lahko sam oziroma ob pomoči farmacevta ali drugega zdravstvenega strokovnjaka pravilno oceni. Za samozdravljenje so namenjena zdravila brez recepta in medicinski pripomočki z nižjo stopnjo tveganja za uporabnika. V evropski in slovenski zakonodaji so postavljena merila in metode za ugotavljanje primernosti zdravil za samozdravljenje in za to, pri katerih zdravilih na recept je mogoče v luči interesov javnega zdravja varno in racionalno spremeniti razvrstitev iz zdravil na recept med zdravila brez recepta. Za vsa zdravila je pred začetkom trženja treba pridobiti dovoljenje za promet na podlagi dokazil o njihovi kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Prehranska dopolnila in kozmetični proizvodi niso namenjeni zdravljenju in preprečevanju bolezni, zato jih ni mogoče umestiti v sistem samozdravljenja.

## Katera merila morajo izpolnjevati zdravila brez recepta?

Zdravila brez recepta ne smejo predstavljati neposredne ali posredne nevarnosti za bolnika, če se uporabljajo brez zdravniškega nadzora. Neposredna nevarnost zajema toksičnost, neželene škodljive učinke in interakcije. Posredna nevarnost pomeni, da četudi se zdravilo uporablja pravilno, obstaja možnost, da simptomatsko zdravljenje z njim zakrije klinično sliko bolezni, podaljša čas do postavitve pravilne diagnoze, podaljša čas zdravljenja in zmanjša možnost uspešnejšega zdravljenja. Zato so zdravila, ki se izdajajo brez recepta, namenjena predvsem za krajša obdobja samozdravljenja (3 do 7 dni).

Zdravila brez recepta ne morejo biti tista, ki predstavljajo tveganje za nastanek odvisnosti.

Zdravila brez recepta smejo vsebovati le učinkovine, ki so dovolj preskušene. Zanje mora obstajati dovolj kliničnih podatkov po začetku trženja o varni uporabi zdravila na splošni populaciji, brez izključitve določenih skupin uporabnikov - sicer so za te skupine potrebna

posebna opozorila. Zdravila brez recepta ne morejo biti zdravila z novimi učinkovinami, za katera je bilo šele pred kratkim izdano dovoljenje za promet ali zaradi omejenih izkušenj, npr. nizke porabe.

Zdravila brez recepta praviloma ne morejo biti zdravila, ki so v farmacevtskih oblikah za parenteralno uporabo, zaradi dodatnih tveganj in kompleksnosti načina uporabe.

Zdravila, ki se izdajajo brez recepta, morajo imeti taka navodila za uporabo in morajo biti tako označena, da omogočajo varno samozdravljenje. Standardni uvodni del navodil za uporabo zdravil brez recepta poudarja, da je zdravilo brez recepta treba uporabljati enako skrbno kot zdravila na recept, da je namenjeno lajšanju blažjih težav in opozorilo, naj bolnik obišče zdravnika, če se znaki bolezni ne izboljšajo v določenem času. Navodila morajo vsebovati dovolj podatkov in biti morajo dovolj jasna za uporabnika, da je z njimi mogoče nadomestiti posvet z zdravnikom. Pravilna uporaba zdravila mora biti obrazložena še bolj razumljivo kot pri zdravilih na recept. Poudarjeno morajo biti navedeni podatki, kdaj je zdravilo kontraindicirano in ni varno za uporabo. Stanja, pri katerih se zdravilo ne sme uporabljati, morajo biti navedena vsaj tako podrobno in izrazito kot stanja, za katera je zdravljenje namenjeno. Navedena morajo biti navodila, kako naj bolnik ukrepa, če zdravilo ne bo imelo želenega učinka ali bo povzročilo neželene škodljive učinke.

## Kakšen je postopek za spremembo razvrstitve iz skupine zdravil na recept med zdravila brez recepta?

V predlogu za spremembo razvrstitve (t.i. preklap) mora imetnik dovoljenja za promet upoštevati vsa prej naštetna merila. Predložiti mora izvedensko mnenje s kritično analizo predlagane spremembe razvrstitve v luči najnovejših strokovnih spoznanj z dokazili, da nobeno od meril za razvrstitev zdravila med zdravila na recept za zadevno zdravilo ne velja.

Dokumentacija mora vsebovati podatke o varnosti, učinkovitosti in informacijah za bolnika.

Preklap ni avtomatično enosmeren postopek. Mogoče je, da se zaradi novih ugotovitev zdravilo brez recepta prerazvrsti med zdravila, ki se smejo izdajati le na recept. Zdravilo je treba vseskozi spremljati in ustrezno hitro ter adekvatno reagirati na morebitne probleme varnosti (farmakovigilanca).

## Kakšen je postopek za pridobitev dovoljenja za promet za zdravila, ki se izdajajo brez recepta?

Vsa zdravila, ki so v prometu v Republiki Sloveniji, morajo imeti dovoljenje za promet z zdravilom. Postopek pridobitve dovoljenja za promet za zdravila brez recepta je enak kot za zdravila na recept. Zanje je treba predložiti obsežne farmacevtsko-kemične in biološke, farmakološko-toksikološke in klinične podatke, ki dokazujejo njihovo kakovost, varnost in učinkovitost ter ugodno razmerje med koristjo in tveganjem.

Ker se kot zdravila za samozdravljenje uporabljajo zdravila z znanimi učinkovinami, se zanje največkrat uporablja postopek za generična zdravila ali postopek za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, v katerem se predlagatelj sklicuje na farmakološke in klinične podatke referenčnega (originatorskega) zdravila oziroma na podatke iz literature, objavljene v javno dostopnih publikacijah.

### Zdravila rastlinskega izvora

Imamo dve skupini zdravil rastlinskega izvora: tista s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

Med tradicionalna zdravila rastlinskega izvora se uvrščajo tista zdravila rastlinskega izvora, ki so v medicinski uporabi že najmanj 30 let, od tega najmanj 15 let v Evropski uniji. Podatki o tradicionalni uporabi zdravila morajo biti zadostni, pri čemer mora biti dokazano, da zdravilo ni škodljivo v določenih pogojih uporabe. Imeti smejo samo take indikacije in način uporabe, ki so primerni za samozdravljenje.

Za tradicionalna zdravila se uporablja poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet oziroma registracije, ki pomeni, da je namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične dokumentacije treba predložiti dokazila o tradicionalni uporabi in pregled podatkov o varnosti ter verjetnem učinku. Kakovost pa mora biti zagotovljena na enak način kot pri običajnih zdravilih, pri čemer je treba upoštevati posebnosti zdravil rastlinskega izvora.

Ta poenostavljeni postopek se lahko uporablja samo, kadar ni mogoče pridobiti »običajnega« dovoljenja za promet, ker ni zadovoljive znanstvene literature, ki bi dokazovala dobro uveljavljeno medicinsko uporabo s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti.

## Medicinski pripomočki

Medicinski pripomočki so instrumenti, aparati, sredstva, materiali in drugi izdelki, ki jih je izdelovalec namenil za diagnosticiranje, preprečevanje, spremljanje, zdravljenje ali lajšanje bolezni, okvar ali invalidnosti, preskušanje, nadomeščanje ali spreminjanje anatomskih ali fizioloških procesov in nadzor rojstev. Od zdravil jih razlikuje dejstvo, da svojega osnovnega namena v/na človeškem telesu ne dosežejo na podlagi farmakoloških, imunoloških ali metaboličnih lastnosti, ampak na podlagi fizikalnih lastnosti.

Če namen uporabe izdelka ustreza definiciji medicinskega pripomočka, izdelovalec izdelek ustrezno razvrsti med medicinske pripomočke in določi razred medicinskega pripomočka. Sledi postopek ugotavljanja skladnosti z bistvenimi zahtevami za medicinske pripomočke. V prometu smejo biti le medicinski pripomočki, ki so označeni z oznako CE. Pri razredu I medicinskih pripomočkov izdelovalec sam ugotovi skladnost svojega izdelka s predpisanimi pogoji. Pri razredih II. in III. pa skladnost ugotovijo pooblašeni organi za ugotavljanje skladnosti.

Neodvisni državni organi izvajajo nadzor nad medicinskimi pripomočki po tem, ko so ti že na trgu.

Za samozdravljenje so primerni tisti medicinski pripomočki, ki imajo nižjo stopnjo tveganja in so primerni za uporabo brez nadzora zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

## Prehranska dopolnila in kozmetični proizvodi

Čeprav so prehranska dopolnila in kozmetični proizvodi v farmacevtskih oblikah, jih ne ureja zakonodaja o zdravilih in niso namenjena zdravljenju oziroma samozdravljenju.

Prehranska dopolnila so vrsta živil za dopolnjevanje običajne prehrane zdravih ljudi. Kozmetični proizvodi so namenjeni čiščenju, lepoticenju in ohranjanju v dobrem stanju zunanjih delov telesa. Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju se jim ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni, ker ne izpolnjujejo meril za zdravila.

Kadar se prehransko dopolnilo ali kozmetični proizvod prvič daje v promet v Republiki Sloveniji, mora proizvajalec ali uvoznik o tem obvestiti Ministrstvo za zdravje. Niti slovenska niti zakonodaja EU ne predpisujeta preverjanja prehranskih dopolnil in kozmetičnih proizvodov s strani neodvisnih državnih organov pred začetkom trženja.

## Sklep

Deontološki kodeks zavezuje farmacevte k spoštovanju strokovnih in pravnih predpisov ter varovanju dobrobiti pacientov, kar pri samozdravljenju pomeni nudenje s predpisi skladnih zdravil in medicinskih pripomočkov, ne pa izdelkov, ki po zakonodaji niso namenjeni zdravljenju oziroma samozdravljenju.

## Viri:

1. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication. WHO/EDM/QSM/00.1. Geneva, World Health Organization, 2000.
2. Frankič D. Javnnozdravstveni vidik preklapljenih zdravil. Farm Vestn 2003; 54: 95-103.
3. Direktiva 2001/83/ES Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini.
4. A Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use, Revision January 2006.
5. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08).
6. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 86/08 in 45/10).

7. Pravilnik o označevanju zdravil in o navodilu za uporabo (Uradni list RS, št. 54/06).
8. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 109/10).
9. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (Uradni list RS, št. 55/06).
10. Zakon o medicinskih pripomočkih (Uradni list RS, št. 98/09).
11. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 82/03, 44/04, 72/05, 22/07 in 104/10).
12. Zakon o kozmetičnih proizvodih (Uradni list RS, št. 110/03- prečiščeno besedilo in 47/04 -ZdZPZ).

# Glukozamin Pharma Nord kapsule



- Preverjeno zdravilo za ublažitev simptomov pri blagi ali zmerni osteoartritozi kolena.
- Posamezna kapsula vsebuje 509 mg naravnega, preverjenega glukozaminijevega sulfata (400 mg je strukturnega glukozamina). Jemlje se 3 kapsule dnevno, redno, trajno, neprekinjeno in doživljenjsko, tako da je dnevni odmerek **1527 mg glukozaminijevega sulfata**.
- Glukozamin Pharma Nord praviloma ublaži bolečine že po 4 tednih jemanja, zavre drobljenje sklepnega hrustanca in izboljša gibljivost.
- Iz kliničnih študij je razvidno, da je pri jemanju glukozaminijevega sulfata stopnja neželenih učinkov enaka kot pri placebu.

Viri:

- Reginster JY in sod.: Current concepts in the therapeutic management of osteoarthritis with glucosamine. Bull Hosp Jt Dis. 2005; 63(1-2): 31-6... tovrstno zdravljenje je povzročilo omogočilo **50-odstotno zmanjšanje števila operacij** v spodnjih okončinah...
- Reginster JY in sod.: Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2007 May; 46(5): 731-5. (WHO Collaborating Center)
- Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT: Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? Arthritis Rheum. 2007 Jul; 56(7): 2267-77 (Boston University Medical Center, Boston, ZDA)

za vse informacije: tel. **01-729-13-82**  
GSM: **041-769-544**  
 [www.micmenges.com](http://www.micmenges.com)

# Navodila avtorjem

**Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Priporočamo, da si avtorji vzamejo čas in preberejo navodila preden prispevek pošljejo v uredništvo Farmacevtskega vestnika.**

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

**Strokovni članki so recenzirani.** Uredništvo pošlje vsak strokovni članek najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

## Sprejem prispevka v uredništvo

Prispevek je sprejet v uredništvo, kadar v uredništvo poleg rokopisa, v elektronski obliki vloga vsebuje tudi:

### 1 Spremni dopis:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe.

### 2 Izjavo:

Lastnoročno podpisana izjava, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji. V primeru ponatisa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice.

## Prva verzija rokopisa

Prav verzija rokopisa je poslana v uredništvo v elektronski obliki v kateri:

- avtorji niso imenovani,
- slike in preglednice so vključene v besedilo,
- obsega največ **20.000** znakov, vključno s presledki.

## 1 Oblika rokopisa

### Naslovi rokopisa

Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

Vsak naslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

### Podnaslovi rokopisa

Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

Vsak podnaslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

### Besedilo rokopisa

Times New Roman 12 pt, navadno, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

## 2 Vsebina rokopisa

Rokopis naj bo sistematično strukturno urejen in razdeljena na poglavja.

**Izvirni znanstveni članki** naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Sklep,
- Literatura.

**Pregledni članki** pa

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

### Vsako trditev

je potrebno potrditi z literaturnim virom, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

## 3 Slike, preglednice in grafikoni

Slike preglednice in grafikoni morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

### 3.1 Slike

Slike naj merijo v širino in višino največ 18 cm. Dimenzijsko naj se slika čimbolj približa dejanski velikosti v tiskani verziji. Velikost besedila na sliki pa je lahko med 8 in 12 pt. (*opomba*: največkrat v tisku naletimo na velikost črk 10 pt).

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

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

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika\_1, slika\_2, itd).

Velikost se mora ujemati z prej omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk!

Vsaka slika mora biti ustrezno označena z zaporedno številko slike in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor lastnik slike. Pripadajoče besedilo se mora navajati pod sliko.

Primer:



**Slika 1.** Logo Slovenskega Farmacevtskega društva (1).

**Figure 1.** Logo of Slovenian Pharmaceutical Society (1).

Objava slik je v črno-beli tehniki, kar naj avtorji upoštevajo pri pripravi slik. Objava barvnih slik je možna samo v primeru, da avtor zagotovi pokritje dodatnih stroškov barvnega tiska.

### 3.2 Preglednice

Vsaka preglednica mora biti ustrezno označena z zaporedno številko preglednice in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor preglednico pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad preglednico.

Primer:

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

**Table 1.** Number of publication in Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

Tip objave	Število objav
Pregledni članek	X
Izvirni znanstveni članek	X

### 3.3 Grafikoni

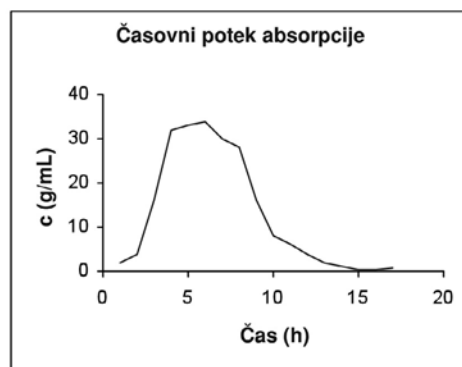
Vsaka grafikon mora biti ustrezno označen z zaporedno številko grafikona in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bil povzet, razen v primeru kadar je avtor grafikon pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad grafikonom.

Grafikoni iz Excela naj bodo uvoženi v besedilo kot »enhance metafile« z velikostjo teksta med 8 in 12 pt. Velikost pa naj ne presega v širino in višino 18 cm.

Primer:

**Grafikon 1.** Časovni potek absorpcije (1).

**Graph 1.** The time-course of absorption (1).



## 4 Poimenovanja in okrajšave

Poimenovanja in okrajšave je potrebno navajati skladno IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologijo izrazov pa tudi skladno s uveljavljenimi slovenskimi terminološkimi izrazi ter skladno s Formularium Slovenicum in SBD terminološkim slovarjem.

## 5 Primer navajanja literature

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
3. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.



4. Slovensko Farmacevtsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 10-12-2008. (avtor spletne strani. Naslov prispevka. Spletni naslov. Dostopano: datum dostopa.)

### Končna verzija prispevka

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijskem postopku obvestilo o sprejemu članka oz. navodila glede potrebnih popravkih. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki na naslov glavne urednice.

### Končna verzija rokopisa

**1 Naslovna stran prispevka** (prva stran rokopisa) mora vsebovati:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni
- Korespondenčnega avtorja z njegovimi kontakti

**2 Rokopis** (druga stran rokopisa) naj v nadaljevanju vsebuje:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev *brez z nazivov, imen in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni*, v pravilnem vrstnem redu
- Poglavlja rokopisa v vrstnem redu in obliki kot je navedeno zgoraj v katerih so razporejene slike, preglednice in grafikoni.

### 3 Spremljajoče slike

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

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

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika\_1, slika\_2, itd). Velikost se mora ujemati z prej

omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk.

### Ostali prispevki

Prispevki za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja imajo praviloma lahko največ **6.000 znakov** (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presežati **3.000 znakov** (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

### Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v elektronski obliki korespondenčni avtorji pošljejo na naslov:

#### Uredništvo Farmacevtskega vestnika

Slovensko farmacevtsko društvo

Dunajska 184 A, 1000 Ljubljana

T.: 01 569 26 01, Fax: 01 569 26 02

e-pošta:

glavna urednica: [urednica-fv@sfd.si](mailto:urednica-fv@sfd.si)

tajništvo: [tajnistvo-fv@sfd.si](mailto:tajnistvo-fv@sfd.si)

### Korekture

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v treh delovnih dneh izključno elektronski obliki na zgoraj navedeni naslov.

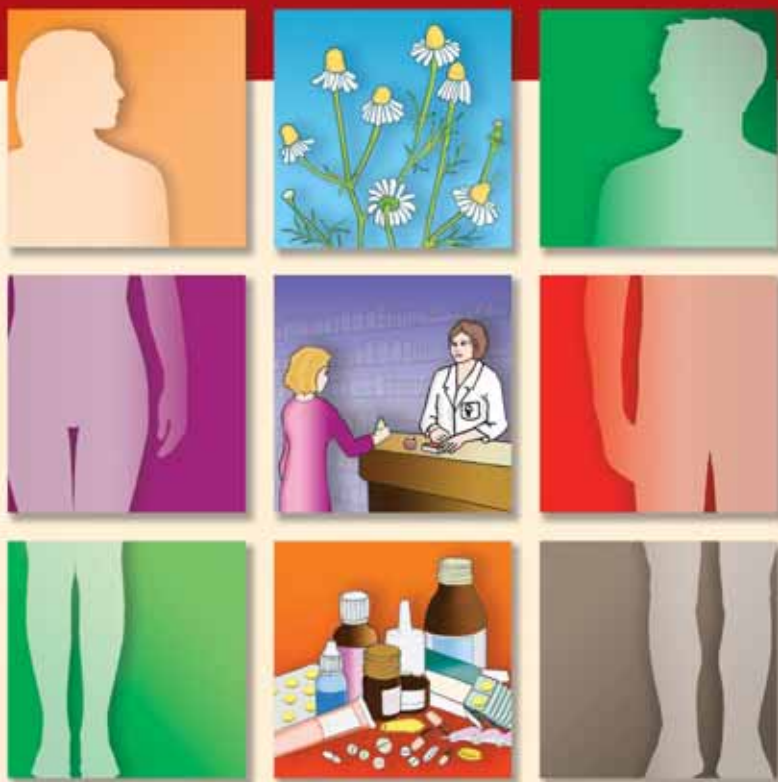
Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletnem mestu v pdf obliki.



Slovensko farmacevtsko društvo je izdalo novo knjigo  
**SAMOZDRAVLJENJE – priročnik za bolnike**

# Samozdravljenje

priročnik za bolnike





**NOVO**

**Na voljo  
brez recepta!**

## Majhna tabletk za velike težave z zgago.



Ponavljajoča se zgaga je moteča nadloga, ki lahko znatno poslabša kakovost življenja. Potrebno je zdravljenje, ki poskrbi za dolgotrajno rešitev. Nolpaza control spada v skupino zdravil, ki jih običajno predpišejo zdravniki. Zaradi učinkovitosti in varnosti je sedaj na voljo tudi brez recepta.

Ne dovolite, da vam zgaga zagreni življenje. Obiščite svojo lekarno.

### Nolpaza control. Dolgotrajno prežene zgago.



*Zgaga je posledica čezmernega zatekanja želodčne kisline v požiralnik.*



*Nolpaza control deluje na mestu izločanja želodčne kisline.*



*Nolpaza control zagotavlja dolgotrajen nadzor nad zgago.*

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

**KRKA**

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

Za več informacij obiščite [www.nolpaza-control.si](http://www.nolpaza-control.si).