



VSEBINA

Farmaceutski informacijski center pri Slovenskem farmaceutskem društvu

Interakcije med najpogosteje uporabljanimi analgetiki in drugimi zdravili - Paracetamol

Tveganje za krvavitev ob antiagregacijskih zdravilih

Preobčutljivostne reakcije po analgetikih / antipiretikih

Pregled farmakovigilančnih aktivnosti v zvezi z zaviralci COX-2 (koksibi)

Zdravljenje z za COX-2 selektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Baza podatkov o zdravilih (www.zdravila.net)

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon izdajata Slovensko farmaceutsko društvo in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje



Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
Dunajska 184A, SI- 1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@farmaceutsko-drustvo.si

Odgovorni urednik: Aleš Mlinarič

Pomočnik odgovornega urednika: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Boštjan Debeljak, Jurij Fürst, Stanko Gobec, Silvo Koder, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Janez Preželj, Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

Spoštovane kolegice in kolegi!

Pomladni sončni žarki so iz dolgega spanja prebudili tudi Farmakon, za katerega vam skupaj s prim. Matijem Cevcem obljubljava, da bo izhajal redno. Glede na mojo relativno mladost in upam, še na kakšen uredniški mandat, optimistično napovedujem tudi dolgoletno izhajanje ...

Nekoliko se je spremenila tudi sestava farmaceutskega dela uredniškega odbora, ki si bo skupaj s kolegi iz Zdravniškega društva vedno znova prizadeval pripraviti zanimivo in aktualno vsebino.

Nobena revija ali časnik pa ne živi brez svojih bralcev, med katerimi jaz vidim tudi pisce prispevkov. Farmakon je namenjen obveščanju o zdravilih, zato pričakujem tudi vaš odziv, spoštovane kolegice in kolegi. Naj vas ne preseneti prijazno pismo uredniškega odbora, v katerem vas vabimo k sodelovanju. Vabilo velja seveda tudi nam, ki pričakujemo vaša vprašanja, mnenja in pobude.

dr. Aleš Mlinarič, mag. farm., odgovorni urednik

FARMACEVTSKI INFORMACIJSKI CENTER PRI SFD

Boštjan Debeljak, Jelka Dolinar, Matjaž Jeras

Pod okriljem Slovenskega farmaceutskega društva je maja 2005 pričel poskusno delovati Farmaceutski informacijski center (FIC), s katerim želi Slovensko farmaceutsko društvo okrepiti sistem informiranja o zdravilih, zlasti ko gre za bolj zapletena vprašanja v zvezi z njihovo uporabo.

Strokovna in laična javnost od farmacevtov pričakujeta celovite strokovne informacije o zdravilih in medicinskih peripomočkih. Naša naloga je, da ta pričakovanja izpolnimo na kakovostno najvišjem možnem nivoju. V začetku bodo usluge FIC-a namenjene izključno članom SFD, po preteku poskusnega delovanja pa tudi zdravnikom in bolnikom. Uporaba storitev FIC-a bo možna samo po predhodni registraciji na spletnem naslovu: www.farmaceutsko-drustvo.si. Uporabniki storitev bodo ob registraciji prejeli geslo, s katerim bodo lahko preko elektronske pošte komunicirali s FIC-em. Seznam uporabnikov storitev potrebuje SFD izključno za svojo evidenco in ne bo javen. Farmaceutski informacijski center ne bo odgovarjal na vprašanja neprijavljenih naročnikov.

Na FIC se lahko že sedaj obrnete z vprašanji v zvezi z:

- varno in pravilno uporabo zdravil, zlasti njihovih kombinacij pri polipragmatskem zdravljenju;
- iskanjem in pripravo odgovorov na zahtevnejša (kompleksnejša) vprašanja obiskovalcev lekarn;
- splošnimi podatki o vseh zdravilih, tudi tistih, ki niso v prometu v naši državi;
- pripravo informativnih gradiv, namenjenih obiskovalcem lekarn;
- pripravo izjav in komentarjev za medije, skladno z aktualnimi dogodki v stroki;
- podatki o učinkovinah in snoveh, ki so sestavine prehranskih dopolnil.

Za individualne uporabnike FIC praviloma ne bo pripravljal obsežnih pisnih odgovorov z razlagami. V primeru, da bo vprašanje o istem ali podobnem problemu večkrat zastavljeno, bo FIC pripravil pisni odgovor in ga objavil v Farmaceutskem vestniku ali Farmakonu ter na spletnih straneh SFD.

Farmaceutski informacijski center bo deloval na nacionalnem nivoju, v tesnem sodelovanju s Fakulteto za farmacijo. Poleg podatkovne zbirke o zdravilih, za katero podatke zagotavlja Agencija za zdravila in za medicinske pripomočke, bo FIC uporabljal še dodatne strokovne vire, predvsem verodostojne tuje zbirke podatkov o zdravilih.

Zagonska sredstva za vzpostavitev in začetno delovanje FIC-a bo v naslednjih dveh letih zagotavljalo Slovensko farmaceutsko društvo.

INTERAKCIJE MED NAJPOGOSTEJE UPORABLJANIMI ANALGETIKI IN DRUGIMI ZDRAVILI

Aleš Mlinarič

Paracetamol je poleg acetilsalicilne kisline najpogosteje izdajan analgetik. Nastopa tudi v številnih kombiniranih pripravkih v kombinacijah z acetilsalicilno kislino, propifenazonom, kofeinom, askorbinsko kislino in celo kodeinom.

Med možnimi interakcijami paracetamola z drugimi zdravili najprej omenimo zdravila iz skupine hidantoinov, med katerimi je bil pri nas registriran fenitoin (Difetoin), ki pa je ukinjen. Interakcija je zanimiva, ker hidantoini inducirajo jetrne mikrosomske encime in posledično pospešijo presnovo paracetamola. Ugotovili so, da lahko sočasno uživanje paracetamola, zlasti velikih odmerkov, in hidantoinov v primeru dolgotrajnega zdravljenja, poveča tveganje za hepatotoksičnost paracetamola.

Veliko bolj pomembna in tudi bolj verjetna pa je interakcija paracetamola z etanolom. Kronično uživanje etanola ob sočasnem uživanju paracetamola poveča tveganje za poškodbe jetrnih celic. Mehanizem je podoben kot pri hidantoinih. Etanol inducira jetrne mikrosomalne encime in poveča tveganje za nastanek hepatotoksičnih metabolitov paracetamola. Kroničnim alkoholikom odsvetujemo pogosto jemanje ali jemanje večjih odmerkov paracetamola. Glede na hepatotoksičnost obeh učinkovin, etanola in paracetamola, je težko oceniti prispevek posameznih učinkovin k interakciji. Posledice interakcije nastopijo po daljšem obdobju.

Paracetamol domnevno poveča antitrombotični učinek peroralnih antikoagulantov (varfarin (Marivarin)) v odvisnosti od odmerka, ki postane klinično pomemben šele pri odmerkih paracetamola, ki so večji od 2275 mg tedensko (4 - 5 x 500 mg tablet). Podatki raziskav o vplivih paracetamola na peroralne antikoagulate so si nekoliko nasprotujoči. V večini poročil ni podatkov o interakciji s paracetamolom. V eni izmed raziskav so ugotovili, da naj bi sočasno jemanje od 325 do 650 mg paracetamola dnevno 3,5 krat povečalo tveganje za dvig INR, uživanje odmerkov, enakih ali večjih od 1250 mg pa kar 10

krat. V drugi raziskavi niso našli te povežave. Verjetno je, da je učinek paracetamola izrazitejši pri bolnikih, ki imajo moteno presnovo paracetamola zaradi bolezni jeter. Bolnikom, ki prejemajo varfarin svetujemo, da naj ne jemljejo večjih odmerkov paracetamola (več kot 2275 mg tedensko). Če mora bolnik prejemati večje odmerke paracetamola, bodimo pozorni na INR in ustrezno uravnajmo odmerek antikoagulanta ter o tem opozorimo bolnika.

Tudi ostala zdravila, ki inducirajo jetrne mikrosomske encime, lahko ob sočasnem jemanju povečajo tveganje za nastanek hepatotoksičnih metabolitov paracetamola. Takšen primer je tudi zdravilo karbamazepin (Tegretol, Epital, Neurotop). Tveganje se pojavi, ko bolnik uživa zelo visoke odmerke paracetamola skupaj z karbamazepinom (običajnimi odmerki pri dolgotrajnem zdravljenju). Pri občasnem sočasnem uživanju obeh zdravil ni nevarnosti.

Podobna interakcija se lahko pojavi ob sočasnem uživanju barbituratov (Phenobarbiton), ki so induktorji mikrosomskih encimov. Povečano tveganje za poškodbe jeter se pojavi le pri prekoračenih odmerkih paracetamola ob sočasnem uživanju fenobrabitona.

Rifampicin (Arficin, Rifater, Rifinah) inducira mikrosomske encime in lahko poveča tveganje za nastanek hepatotoksičnih metabolitov paracetamola. Ta interakcija je pomembna pri daljšem jemanju velikih odmerkov paracetamola sočasno z rifampicinom.

Obstajajo tudi poročila o hepatotoksičnosti sočasnega jemanja paracetamola in izoniazida (Rifater, Rifinah). Mehanizem ni znan, svetujejo pa izogibanje kombinaciji teh dveh zdravil. Interakcija paracetamola z antiepileptikom lamotriginom (Lamictal, Lamitrin, Trignet) lahko povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij lamotrigina in posledično zmanjšanje učinkovitosti. Mehanizem interakcije ni znan. Interakcija ni klinično pomembna ob sočasnem zaužitju enega ali nekaj odmerkov paracetamola, pri kroničnem uživanju paracetamola pa je potrebno ob sočasnem zdravljenju z lamotriginom povečati odmerek slednjega.

Paracetamol lahko zmanjša učinek diuretikov Henlejeve zanke (furosemid (Edemid, Lasix), bumetanid (Burinex)). Paracetamol lahko zmanjša izločanje prostaglandinov v ledvicah in zmanjša

aktivnost plazemskega renina. Interakcija ni klinično pomembna.

Metoklopramid (Degan, Reglan) poveča biološko uporabnost (absorpcijo) paracetamola in posledično plazemsko koncentracijo, verjetno zaradi povečanja praznjenja želodca. Kombinacija obeh učinkovin se učinkovito uporablja pri lajšanju bolečin pri migrenskem napadu.

Manj pomembna interakcija lahko nastopi s propranololom (Inderal, Propranolol). Propranolol lahko inhibira encimske sisteme, ki so potrebni za glukuronidacijo in oksidacijo (metabolizem) paracetamola in tako podaljša učinek paracetamola.

Številna poročila navajajo tudi nepomembno, vendar zanimivo interakcijo med paracetamolom in peroralnimi kontraceptivi. Oralni kontraceptivi verjetno aktivirajo encime, ki povečajo glukuronidacijo paracetamola. Interakcija ni klinično pomembna.

Na voljo je tudi nekaj podatkov, da paracetamol lahko poveča zaviralni učinek zidovudina (Retrovir, Combivir) na kostni mozeg.

Viri:

1. Drug Interaction Facts 2004, urednik David S.Tatro; Walters Kluwer Health Inc., 2004
2. Stockley's Drug Interactions 6th Edition; urednik Ivan H. Stockley; Pharmaceutical Press, 2004

TVEGANJE ZA KRVAVITEV OB ANTIAGREGACIJSKIH ZDRAVILIH

Jurij Fürst

Nizki odmerki acetilsalicilne kisline oziroma aspirina (v Sloveniji so razpoložljivi le odmerki po 100 mg) znižajo tveganje za srčno-žilne in možgansko-žilne trombotične dogodke. Aspirin se uporablja pri vseh bolnikih v sekundarni preventivi, v primarni preventivi pa pri osebah s preko 15-odstotnim tveganjem za nastanek koronarnega dogodka v desetih letih. Uporablja se tudi za preprečevanje emboličnih dogodkov zaradi kronične atrijske fibrilacije in za preprečevanje trombotičnih zapletov arterijskega žilja nog. Vendar dajanje aspirina ni brez nevarnosti, saj podvoji verjetnost krvavitav iz zgornjih prebavil. Nova antiagregacijska zdravila iz skupine tienopiridinov (tiklopidin, klopido-grel) so med drugim obetala manj zap-

letov zaradi krvavitve, zato so dobila terapevtsko mesto kot alternativa aspirinu pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitve iz zgornjih prebavil in pri osebah, preobčutljivih na aspirin. V kombinaciji z aspirinom pa se klopido-grel uporablja za preprečevanje trombo-boličnih zapletov pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem, na primer po vstavljeni žilni opornici in pri akutnem koronarnem sindromu (1).

Prvi dvom v večjo varnost tienopiridinov se je pojavil po objavi obsežne metaanalize raziskav o antiagregacijskem zdravljenju, ki ni pokazala pomembnih razlik med krvavitvami, povzročenimi z različnimi zdravili (2). Nedavno objavljena raziskava pa je natančneje odgovorila na vprašanje varnosti dveh pristopov zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili (3). Raziskava je preučevala bolnike, ki so ob preventivnih odmerkih aspirina zakrjaveli iz razjede zgornjih prebavil. Po ozdravitvi razjede in okužbe s *Helicobacter pylori* (HP) so raziskovalci razdelili 320 bolnikov v dve skupini. Ena je prejela 75 mg klopido-grela, druga 80 mg aspirina v kombinaciji z 20 mg esomeprazola na 12 ur. Raziskava je trajala 12 mesecev. V skupini, ki je prejela klopido-grel, je ponovno zakrjavelo 13 bolnikov (8,6%), 1 bolnik pa v skupini, ki je prejela aspirin z esomeprazolom (0,7%). Razlika med skupinama je bila statistično značilna.

Kakšna je razlaga za nekoliko prese-netljiv rezultat? Ker aspirin in klopido-grel delujeta antiagregacijsko preko različnih poti, je komentator članka navedel hipotezo skupnega mehanizma nastanka krvavitve. Agregacija trombocitov je ključna za celjenje ran, zato antiagregacijska zdravila verjetno zavirajo celjenje spontano nastalih razjed in tako povzročajo krvavitve. Razjede zgornjih prebavil namreč nastajajo v do 2% oseb mesečno spontano, brez jemanja zdravil (4).

Raziskava ne daje končnega odgovora na vsa vprašanja glede tveganja zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili in preprečevanja zapletov. Odmerek esomeprazola je bil visok in zaradi zagotovitve večje učinkovitosti razdeljen na dva dnevna odmerka. V drugi raziskavi se je tudi omeprazol v odmerku 20 mg dnevno izkazal kot učinkovit (5). Na osnovi dosedanjih ugotovitev

lahko torej predvidevamo, da je za bolnika, ki mora prejemati antiagregacijsko zdravilo, pa ima visoko tveganje za krvavitve iz zgornjih prebavil ali je takšno krvavitve že imel, najvarnejši naslednji pristop: eradikacija morebitne okužbe s HP in aspirin v nizkem odmerku ob zaščiti z zaviralcem protonske črpalke. Ob tem seveda ne sme prejemati nesteroidnih protivnetnih zdravil ali drugih zdravil, ki lahko povečujejo možnost krvavitve.

Viri

1. Patrono C et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic Disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 324: 71-86.
3. Chan F KL et al. Clopidogrel vs. Aspirin and Esomeprazole to prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
4. Cryer B. Reducing the Risk of Gastrointestinal Bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005; 352: 287-89.
5. Chan F KL et al. Preventing Recurrent Upper Gastrointestinal Bleeding in patients with Helicobacter Pylori Infection Who Are Taking Low-Dose Aspirin or Naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.

PREOČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ANALGETIKIH/ ANTIPIRETIKIH

Mitja Košnik

Pri nekaterih osebah je prisotna metabolična motnja, zaradi katere se pri zaužitju zdravila, ki zavira ciklooksigenazo 1 (acetilsalicilna kislina, nesteroidni antirevmatiki, pirazolonski analgetiki), začne tvoriti velika količina levkotrienov. Ko se ta motnja enkrat pojavi, praviloma traja vse življenje (1).

Pogostnost in klinična slika

Za ta zdravila je preobčutljivih 10% odraslih bolnikov z astmo. Prevalenca je največja med bolniki z intrinzično astmo, ki imajo hkrati tudi nosne polipe. Pri teh zaužitje zaviralcev ciklooksigenaze sproži hudo (življenje ogrožujoče) poslabšanje astme.

Zaviralci ciklooksigenaze poslabšajo stanje tretjini bolnikov, ki imajo kronično urtikarijo.

Tudi pri 0,3% sicer zdravih oseb zaužitje teh zdravil sproži epizodo akutne urtikarije in angioedema, lahko pa tudi anafilaktoidno reakcijo. Največkrat je za reakcijo potrebno zaužiti približno 250 mg acetilsalicilne kisline ali ustrezen odmerek drugega zaviralca ciklooksigenaze.

Navzkrižna preobčutljivost:

Gre za metabolično motnjo, zato pri preobčutljivi osebi reakcijo sproži katerikoli zaviralec ciklooksigenaze. Intenzivnost reakcije je odvisna od zaužitega odmerka in od jakosti zdravila. Zato so reakcije hujše po zaužitju nesteroidnih antirevmatikov, najbolj intenzivne pa po zaužitju pirazolonskih analgetikov (propifenazon, metamizol). Bolnik, ki je imel reakcijo po enem od teh zdravil, ne sme prejeti nobenega od zdravil iz skupine zaviralcev ciklooksigenaze. POZOR! Številna zdravila iz te skupine so v prodaji kot zdravila, ki se izdajajo brez recepta (tabela 1). V literaturi ni opisov, da bi se sistemske reakcije pojavljale po lokalni uporabi nesteroidnih antirevmatikov. Po drugi strani pa je treba poudariti, da lokalni nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo alergijski kontaktni dermatitis in fotodermatitis (2).

Kaj ti bolniki prenašajo:

Kot analgetik tem bolnikom svetujemo centralne analgetike, kot antipiretik pa pripravke, ki vsebujejo samo paracetamol. Kot antiagregacijsko sredstvo lahko prejemajo tiklopidin ali klopido-grel. Z alergološkim testiranjem pri nekaterih bolnikih uspemo potrditi dobro prenašanje nekaterih analgetikov. Čeprav bolniki, ki so imeli reakcijo po acetilsalicilni kislini ali nesteroidnem antirevmatiku nikoli ne prenašajo pirazolonskih analgetikov, pa imajo nekateri bolniki izolirano preobčutljivost za pirazolonske analgetike in ostale analgetike prenašajo brez težav.

Kadar pri bolniku obstaja jasna indikacija za kronično prejetje acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov in izbira drugega zdravila na pride v poštev, je možno izvesti specifično desenzibilizacijo (3).

Viri

1. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbaso B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Jan;10(1):51-6.

Tabela 1. Seznam pripravkov OTC, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, nesteroidne antirevmatike ali pirazolonske analgetike:

acetilsalicilna kislina	ANDOL tablete 300 mg ASPIRIN tablete ASPIRIN DIRECT ASPIRIN migran
acetilsalicilna kislina 324 mg, natrijev hidrogenkarbonat 1625 mg, citronska kislina 965 mg	ALKA-SELTZER
acetilsalicilna kislina 400 mg, askorbinska kislina 240 mg	ASPIRIN PLUS C
paracetamol 200 mg, acetilsalicilna kislina 300 mg, kofein 60 mg	APC
paracetamol 250 mg, kodeinijev fosfat 10 mg, propifenazon 210 mg, kofein 50 mg	CAFFETIN
paracetamol 200 mg, acetilsalicilna kislina 300 mg, kofein 30 mg	COFFALGIN E tablete
paracetamol 250 mg, propifenazon 150 mg, kofein 50 mg	DALIVON tablete
paracetamol 200 mg, propifenazon 200 mg, kofein 50 mg	KOFAN tablete KOFAN instant
paracetamol 210 mg, propifenazon 250 mg, kofein 25 mg, kodein fosfat hemihidrat 10 mg	PLIVADON
paracetamol 250 mg, propifenazon 150 mg, kofein 50 mg	SARIDON
Naproxen 275 mg	NALGESIN
Ibuprofen	BONIFEN filmsko obložene tablete 200 mg BONIFEN peroralna suspenzija 100 mg/5 ml DIVERIN dražej

Krepko so označene sestavine kombiniranih pripravkov, zaradi katerih je uporaba pripravka odsvetovana osebi, ki je preobčutljiva za acetil salicilno kislino, nesteroidni antirevmatik ali pirazolonski analgetik.

2. Matthieu L, Meuleman L, Van Hecke E, Blondeel A, Dezfoulian B, Constandt L, Goossens A. Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience. Contact Dermatitis. 2004; 50: 238-41.
3. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. JAMA. 2004 22; 292: 3017-23.

PREGLED FARMAKOVIGILANČNIH AKTIVNOSTI V ZVEZI Z ZAVIRALCI COX-2 (KOKSIBI)

Milena Radoha Bergoč
Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke

Septembra 2004 je družba Merck Sharp & Dohme na osnovi raziskav, v katerih so ugotovili povečano tveganje za pojav srčnožilnih dogodkov, kot sta miokardni infarkt in možganska kap, prostovoljno umaknila zdravilo VIOXX (rofekoksib) z vseh svetovnih tržišč.

Evropska agencija za zdravila (EMA) je na zahtevo Evropske komisije, v sodelovanju z agencijami držav članic, začela s postopkom ponovnega pregleda vseh zdravil iz razreda zaviralcev COX-2. EMA in njen znanstveni odbor za uporabo zdravil v humani medicini (CHMP) preučujeta nove podatke o

varnosti te skupine zdravil, ki so na voljo. EMA bo ocenjevanje zaključila predvidoma aprila 2005. Odbor za uporabo zdravil v humani medicini je ugotovil, da dosednji podatki kažejo na povečano tveganje srčnožilnih neželenih učinkov pri uporabi zdravil, ki vsebujejo zaviralce COX-2 in da to velja za celotno skupino. Podatki prav tako nakazujejo povezavo med trajanjem zdravljenja in odmerjanjem teh zdravil ter verjetnostjo pojavljanja srčnožilnih dogodkov.

Za vmesni čas, ko bo EMA zaključila oceno zdravil iz razreda zaviralcev COX-2, je le-ta izdala naslednja priporočila oziroma uvedla naslednje nujne varnostne ukrepe:

- uporaba vseh zaviralcev COX-2 je kontraindicirana pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in pri bolnikih s cerebrovaskularno boleznijo;
- kot nadaljnji ukrep je uvedena kontraindikacija uporabe etorikoksiba pri bolnikih s hipertenzijo, ki ni ustrezno nadzorovana;
- dodano je opozorilo zdravnikom naj skrbno pretehtajo predpisovanje zaviralcev COX-2 bolnikom z dejavniki tveganja za srčne bolezni kot so hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes in kajenje ter prav tako bolnikom z boleznijo perifernih arterij;
- glede na povezavo med tveganjem

za srčnožilne zaplete in izpostavljenostjo zdravilu, zdravnikom svetujemo predpisovanje najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja.

Odbor za zdravila je prav tako sklenil, da je potrebno opraviti še več raziskav za oceno srčnožilne varnosti te skupine zdravil in da naj se raziskave, ki že tečejo, nadaljujejo po predloženem načrtu.

Obvestila o varnosti koksibov, ki jih je objavila EMA, so dostopne na njeni spletni strani <http://www.emea.eu.int> in na spletni strani ARSZMP <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf>

Prav tako so imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki so na trgu Slovenije, v sodelovanju z ARSZMP, obveščali zdravstvene delavce o sprejetih ukrepih skladno s postopkom obveščanja zdravstvenih delavcev v evropski skupnosti.

ZDRAVLJENJE Z ZA COX-2 SELEKTIVNIMI NESTEROIDNIMI PROTIVNETNIMI ZDRAVILI

Mojca Kos-Golja
Klinični center, Klinični oddelek
za revmatologijo, Vodnikova 62, Ljubljana

Zadnja leta imamo poleg klasičnih na voljo tudi za COX-2 selektivna nesteroidna protivnetna zdravila. Razvili so jih z namenom, da bi se izognili neželenim učinkom klasičnih antirevmatikov, predvsem na zgornjih prebavilih, ohranili pa podobne protivnetne in analgetične učinke. Že pred več kot dvajsetimi leti so odkrili, da so delovanje in neželeni učinki nesteroidnih antirevmatikov povezani z biosintezo prostaglandinov (PG). Razlike v mehanizmu delovanja in pojavljanju neželenih učinkov novejših nesteroidnih protivnetnih zdravil v primerjavi s klasičnimi pa so v zadnjih letih dodatno pojasnili še z odkritjem dveh izooblik encimov COX: COX-1 in COX-2. PG, ki nastajajo s pomočjo encima COX-2 sprožijo in vzdržujejo vnetno reakcijo. PG, ki nastajajo z delovanjem encima COX-1 pa imajo pomembne fiziološke vloge: v prebavilih ščitijo želodčno sluznico; vplivajo na gibanje debelega črevesja, prehod vode in elektrolitov; v ledvicah uravnavajo krvni pretok, glomerulno filtracijo, izločanje

vode in elektrolitov; na mestu okvare žilne stene endotelni prostaciklin preprečuje nastanek krvnega strdka, tromboksan pa preprečuje krvavitev. Večina "klasičnih" nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki jih imamo pri nas, neselektivno zavira encima COX-1 in COX-2 ali imajo celo večjo afiniteto za COX-1 (na primer acetilsalicilna kislina, piroksikam, indometacin). COX-2 selektivna protivnetna zdravila pa od 200 do 300-krat močnejše zavirajo encim COX-2 kot COX-1. Odkritje selektivnih zaviralcev COX-2 je odprlo tudi nove možnosti zdravljenja. Aktivnost encima COX-2 je namreč lahko povečana tudi v drugih tkivih (debelo črevo, možgani, pljuča, rodila). Poročajo tudi o njihovi preventivni in terapevtski uporabi v onkologiji pri raznih oblikah raka.

Za COX-2 selektivna protivnetna zdravila se pri nas uporabljajo predvsem za simptomatsko zdravljenje osteoartritoze in revmatoidnega artritisa. Zdravila, ki selektivno zavirajo encim COX-2, predpisujemo predvsem rizičnim bolnikom. V skupino z večjim tveganjem za neželeno učinke po nesteroidnih protivnetnih zdravilih na zgornjih prebavilih sodijo: starejši od 65 let, ki imajo več bolezni, ki so že imeli ulkusno bolezen, krvavitev ali perforacijo prebavil, ki sočasno jemljejo glukokortikoide, antikoagulate ali acetilsalicilno kislino. Za COX-2 selektivna protivnetna zdravila so trenutno pod skrbnim nadzorom, saj so pri nekaterih ugotovili, da je tveganje za pojav srčno žilnih zapletov zvečano. Trenutno potekajo številne klinične raziskave, ki proučujejo to nevarnost. Septembra 2004 so s tržišča umaknili rofekoksib. Ugotovili so namreč, da je bilo ob jemanju rofekoksiba tveganje za pojav srčno žilnih dogodkov (možganske kapi in miokardnega infarkta) povečano za petkrat. Razlog za trombofilijo pri selektivnem zaviranju encima COX-2 naj bi bilo porušeno ravnovesje med trombogenim tromboksanom A2, ki je eden izmed produktov nezavrtega encima COX-1 na trombocitih in njegovim antagonistom prostaglandinom I2, ki je odsoten, saj nastaja predvsem na COX-2 endotelnih celicah žil in preprečuje agregacijo trombocitov, povzroča vazodilatacijo ter zavira proliferacijo gladkih mišic v žilni steni. Dokler ne bodo dostopni zanesljivi podatki o varnosti uporabe za COX-2 selektivnih protivnetnih zdravil, ki so na voljo tudi pri nas,

je pri njihovi uporabi potrebna previdnost. Danes velja, da za COX-2 selektivnih protivnetnih zdravil ne smemo predpisovati ljudem s potrjeno ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo. Prav tako teh zdravil ne smejo dobivati bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem (razreda II-IV po NYHA). Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno žilna obolenja, kot so hipertenzija, hiperlipemija, sladkorna bolezen, kajenje ali pri bolnikih z boleznijo perifernega žilja, je pred začetkom zdravljenja z za COX-2 selektivnimi protivnetnimi zdravili potreben temeljit razmislek in med zdravljenjem zelo skrben nadzor. Tveganje za pojav srčno žilnih obolenj se pri višjih odmerkih in dolgotrajnejši uporabi povečuje, zato mora biti čas zdravljenja čim krajši, s čim manjšim, še učinkovitim odmerkom.

BAZA PODATKOV O ZDRAVILIH (WWW.ZDRAVILA.NET)

Milena Radoha Bergoč
Barbara Razinger Mihovec

Informacije o zdravilih in medicinskih pripomočkih, ki imajo dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji, so dostopne v Bazi podatkov o zdravilih na spletni strani Agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, www.zdravila.net. Dostop do baze je prost, vendar je potrebno pridobiti uporabniško ime in geslo. Po kliku na polje "brezplačna prijava" se odpre pogovorno okno, kamor vpišete svoje podatke in jih posredujete na naslov, ki je naveden. Navodila za uporabo programa oz. za iskanje po bazi so priložena na prvi strani.

Baza o zdravilih je sestavljena iz treh sklopov:

Zdravila, ki se izdajajo le na recept in zdravila, ki se izdajajo brez recepta v lekarnah (baza A).

Zdravila rastlinskega izvora, ki se izdajajo brez recepta v lekarnah in zdravila, ki se izdajajo brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah (baza C).

Medicinski pripomočki.

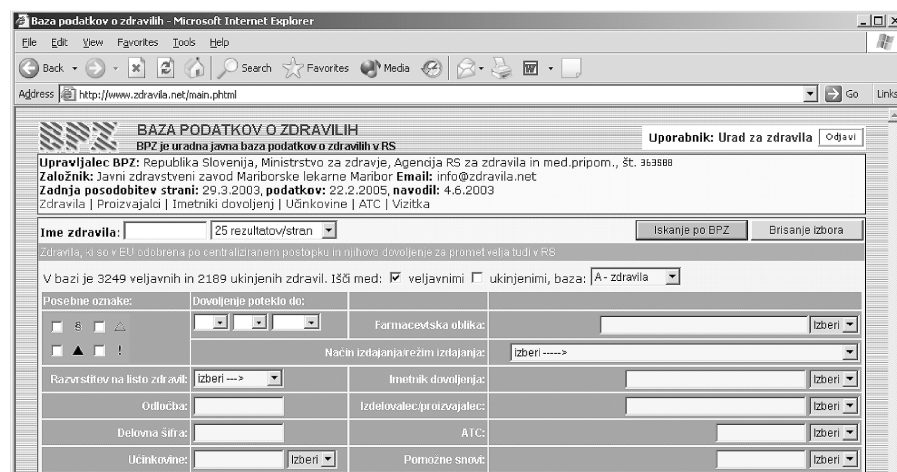
Zdravila v obeh skupinah (A, C) so razdeljena v dva seznama, v katerih lahko iščete želene podatke:

- seznam zdravil, ki imajo veljavno dovoljenje za promet in
- seznam zdravil, za katera je bilo dovoljenje za promet ukinjeno.

Možnosti iskanja so različne in sicer po vseh vnesenih podatkih, npr. lastniško ime zdravila, ime učinkovine (mednarodno nelastniško ime), ATC oznaka, imetnik dovoljenja za promet, pomožne snovi itd. Pri iskanju lahko posamezne podatke poljubno kombiniramo oz. določimo merila in nato kliknemo na gumb "iskanje po bazi". Pred novim iskanjem je treba zbrisati prejšnji izbor meril in izbrati novega. Posebej je okence za izpis zdravil, ki imajo posebne oznake: mamilo, omejena količina enkratne izdaje, relativna ali absolutna prepoved upravljanja z vozili.

Zdravila so označena tudi z barvnimi kvadrati, ki podajajo dodatne informacije npr., da je dovoljenje za promet že poteklo, rizična zdravila.

S klikom na ime zdravila se odpre list s podrobnejšimi podatki o zdravilu, na primer kdaj je bila izdana zadnja odločba, številčna oznaka EAN, izdelovalec in proizvajalec zdravila, ali je dovoljeno oglaševanje zdravila, ATC oznaka razdelana po nivojih, DDD, poseb-



ne oznake, veleprodajna cena zdravila, razvrstitev na listo.

Podatki o zdravilih se obnavljajo praviloma enkrat tedensko, kar je odvisno od tega, koliko novih dovoljenj za promet je bilo v tem času izdano. Baza ne vključuje zdravil, ki niso registrirana oziroma nimajo dovoljenja za promet in tistih, ki se uvažajo interventno, torej s posebnim dovoljenjem za uvoz.

Bazo podatkov o zdravilih je možno prenesti v svoje delovno okolje.

V bazi so zajeta **navodila za uporabo zdravil** (PIL - Patient Information Leaflet), ki so bistveni dejavnik prenosa informacije o zdravilu končnemu uporabniku.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC - Summary of Product Characteristics) je obširnejše, enotno strukturirano strokovno besedilo, namenjeno strokovnim delavcem (zdravniku, farmacevtu in ostalim strokovnim delavcem).

Trenutno struktura baze ne omogoča izpisa zdravil po indikacijah, kontraindikacijah, interakcijah in neželenih učinkih. Mogoč pa je izpis zdravil po klasifikacijskem sistemu ATC, ki razvršča zdravila glede na glavno indikacijo v različne skupine glede na mesto delovanja, terapevtske in kemične lastnosti zdravila.

Pri zdravilih ne velja prost pretok blaga, ampak so v vsaki državi lahko v prometu le tista zdravila, ki imajo v njej dovoljenje za promet (pogovorno rečemo, da so registrirana). Po vstopu RS v Evropsko unijo pa imajo dovoljenje za promet tudi zdravila, ki so registrirana po centraliziranem postopku (CP) pri Evropski agenciji za zdravila - EMEA. Zato ima Baza podatkov o zdravilih tudi povezavo na spletno stran registra teh zdravil <http://dg3.eudra.org/F2/register/index.htm>. Povezava se vzpostavi, če pod rubriko "Ime zdravila" kliknemo na okence "Zdravila, ki so v EU odobrena po centraliziranem postopku in njihovo dovoljenje za promet velja tudi v RS."

Tudi če nobeno zdravilo ne ustreza izbranim zahtevam, se odpre pogovorno okno: **"Nobeno zdravilo ne ustreza zahtevam! Prosimo preverite še seznam zdravil, ki so v EU odobrena po centraliziranem postopku in njihovo dovoljenje za promet velja tudi v RS (povezava). S klikom na rdeče obarvano besedo "povezava" se odpre Register zdravil skupnosti "The Community register of medicinal products".**

Priporočamo iskanje lastniških zdravil po abecedi, tako da v rubriki "**Active**" kliknemo na "**Alphabetical**". Odpre se abecedni seznam lastniških imen zdravil. Po kliku na iskano zdravilo kliknemo v prvi vrstici na "**Updated annexes**" in dobimo naslednje informacije:

- povzetek (Abstract)
- vse odobrene farmacevtske oblike, jakosti in pakiranja (**All Authorised Presentations**)
- navodilo za uporabo (**All Products Information Leaflets-PIL**)
- povzetek glavnih značilnosti zdravila (**All Summary of Product Characteristics (SmPC)**)
- označevanje (**All Labelling**)
- znanstvena razprava (**Scientific Discussion**)
- postopki pred izdajo dovoljenja za promet z zdravilom (**Procedural Steps taken before Authorisation**)
- postopki po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom (**Steps taken after Authorisation**).

Vse odobrene farmacevtske oblike, jakosti in pakiranja, navodila za uporabo, povzetke glavnih značilnosti zdravila, označevanje lahko pri večini zdravil najdemo tudi v slovenščini, tako da kliknemo na okence z oznako "SL".

V registru so tudi podatki o zdravilih in o arbitražnih postopkih "referrals" ter drugi podatki o zdravilih v EU ter Evropski agenciji za zdravila - EMEA.

Vse te informacije so preverjene ter neodvisne in nudijo kakovosten vir podatkov za opravljanje zdravstvene dejavnosti.

Viri

1. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, Uradni list RS, št. 101/99, 70/00, 7/02, 13/02-ZKrm, 67/02 in 47/04-ZdZPZ
2. Anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija zdravil: Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, 3. izdaja, 2003; 9-26
3. <http://www.emea.eu.int/>
4. <http://dg3.eudra.org/F2/register/index.htm>

Naročilo na revijo

Revijo lahko naročite na naslov:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
Dunajska 184 A, SI- 1000 Ljubljana, SLOVENIA
Faks: +386 0(1) 569 26 03
E-pošta: info@farmacevtsko-drustvo.si

Naročnina na 4 številke revije:

- 4.000 SIT (za ustanove)
- 2.000 SIT za člane Društva

Naročam revijo Farmakon

Naročnik _____

točen naslov, kamor želite prejemati revijo:

Davčna številka naročnika _____ Zavezanec za DDV da ne

Vaš račun bomo poravnali najkasneje osmi dan po prejemu!

Datum