



VSEBINA

Miran Šebešljen
Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Borut Štrukelj
Medicinska podobna biološka zdravila

Milena Bergoč Radoha
Pomembne spremembe informacij o zdravilih

Obreza Aleš
Slovenska strokovna terminologija na področju zdravstva

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon izdajata Slovensko farmacevtsko 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@sfd.si

Odgovorna urednica: Marija Sollner Dolenc

Pomočnik odgovorne urednice: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

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

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

dr. Miran Šebešljen, dr. med.
Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni

Obravnavajo bolnika s srčnim popuščanjem

Postavitev diagnoze:

- Anamneza, telesni pregled, rtg pc, NT-pro BNP, ultra zvok srca

Splošni ukrepi:

- Prepoznavanje in zdravljenje vzroka (poslabšanja) srčnega popuščanja

Nefarmakološki ukrepi:

- Omejitev soli in tekočine
- Opustitev kajenja in uživanja alkohola
- Navodila glede telesne aktivnosti

Farmakološki ukrepi:

- Uvajanje zaviralcev ACE ali sartanov (kontrola retentov in elektrolitov)!
- Uvajanje zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev (kompenzirani bolniki)!
- Poučitev bolnika in svojcev o jemanju diuretikov (samoodmerjanje)!
- Odločitev o uvedbi zaviralcev aldosteronskih receptorjev (specializirana ambulanta)
- Nitrati kot simptomatsko zdravilo

Napredovalo srčno popuščanje:

- Nujna napotitev v specializirano ambulanto

Kronično srčno popuščanje je čedalje večji epidemiološki problem v razvitem svetu. Povečujeta se njegova pojavnost in razširjenost, predvsem zaradi staranja prebivalstva in vse večjega števila kroničnih koronarnih bolnikov, kar je posledica uspešnejšega zdravljenja akutnih koronarnih dogodkov. Obolevnost

in tudi umrljivost bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem sta zelo veliki, in pri bolnikih v tretjem in četrtem funkcijskem razredu po Newyorškem združenju za srce (NYHA) primerljiva ali celo večja kot pri nekaterih malignih boleznih. Obolevnost in umrljivost lahko zmanjšamo s hitrim odkrivanjem, pravilno diagnostiko in sodobnim načinom zdravljenja. Seveda lahko z istimi ukrepi tudi močno izboljšamo kakovost življenja bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem. Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja je sestavljeno iz splošnih nasvetov in drugih nefarmakoloških ukrepov, farmakološkega zdravljenja, uporabe mehaničnih naprav in kirurških postopkov.

Bolniku moramo razložiti naravo in vzroke njegove bolezni, naučiti ga prepoznavati simptome poslabšanja bolezni in ukrepanja ob njih. Pri zdravljenju z zdravili mu poskušamo čim bolj nazorno razložiti pomen vsakega izmed zdravil, ki jih prejema, način jemanja in seveda tudi možne stranske učinke. Svetovati mu moramo tudi glede primerne življenjskega sloga, ki naj bi zajemal zmanjšan vnos tekočine in soli, telesno aktivnost, prilagojeno bolnikovim zmožnostim, in prenehanje kajenja, če bolnik kadi. Potrebni pa so tudi nasveti glede preventivnih cepljenj, potovanja in uživanja alkohola. Bolnik, dobro poučen o svoji bolezni, bo namreč veliko bolj in uspešneje sodeloval pri zdravljenju svoje bolezni.

Farmakološko zdravljenje srčnega popuščanja je v zadnjih letih močno napredovalo. Čeprav ni kontroliranih randomiziranih študij, ki bi dokazale učinek diuretikov na preživetje, so to zdravila, ki najhitreje lajšajo simptome srčnega popuščanja, kot sta dispeja in oteklina, in jih zato bolniki neredko jemljejo tudi v prevelikih količinah. Predvsem pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem pre-

diomiopatije. O večji učinkovitosti antiagregacijske ali antikoagulantne terapije pri bolnikih v sinusnem ritmu in s srčnim popuščanjem nimamo podatkov iz velikih kontroliranih raziskav, zato je tem bolnikom ne moremo priporočati brez zadržkov. Antiagregacijska terapija je seveda indicirana pri bolnikih s spremljajočo ishemično boleznijo srca, periferno okluzivno žilno boleznijo ali cerebrovaskularno boleznijo. Antikoagulantna terapija je potrebna pri bolnikih z anamnezo tromboemboličnih dogodkov, pri bolnikih s trombozo v levem ventriklu in pri bolnikih atrijsko fibrilacijo.

Ob napredovanju srčnega popuščanja se pogosto odločimo za zdravljenje z zdravili, ki imajo pozitiven inotropni učinek kot posledica neposredne stimulacije adrenergičnih receptorjev beta (dobutamin) oziroma inhibicije fosfodiesteraze (milrinon). Dobutamin izboljša kontraktilnost miokarda, vendar poveča tudi frekvenco srca, deluje proaritmogeno in pospešuje apoptozo. Ti učinki vodijo k povečani porabi kisika v srčni mišici, tako ta terapija ni primerna predvsem za bolnike z ishemično miokardiopatijo. Milrinon ima bolj izražene vazodilatatorne učinke kot dobutamin, sicer pa so stranski učinki enaki. Obe zdravili izboljšata kratkoročno prognozo bolnikov s srčnim popuščanjem, medtem ko dolgoročno povečata njihovo umrljivost. V zadnjem času pri nas uporabljamo levosimendan, ki ima v primerjavi s prej omenjenimi zdravili določene prednosti. Ne vpliva toliko na povečanje srčne frekvence in s tem ne povečuje porabe kisika v srčni mišici. Zato je posebej učinkovit pri bolnikih s srčnim popuščanjem ishemične geneze. Tudi njegov proaritmogeni učinek je v primerjavi z zdravili, ki jih uporabljamo zdaj, mnogo manjši in s tem je veliko manjša tudi možnost motenj ritma. Poleg tega ima zdravilo tudi vazodilatatorne učinke, ki so pri teh bolnikih tudi zelo zaželeni in koristni. Levosimendan je tudi edino zdravilo, pri katerem ni treba opuščati zdravljenja z zaviralci receptorjev beta oziroma je v kombinaciji z zaviralci receptorjev beta še bolj učinkovito. Pri nas nimamo sin-

tetičnega B natriuretskega peptida, ki se je izkazal kot varno zdravilo v zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, raziskave o dolgoročnem vplivu na preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem pa še potekajo.

Vedno bolj se v svetu uporabljajo tudi drugi načini zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem, med katerimi so najpomembnejši vstavljanje biventrikularnih srčnih spodbujevalcev in defibrilatorjev, mehanska podpora prekata, presaditev krvotvornih matičnih celic in ne nazadnje tudi presaditev srca.

Priporočena literatura:

Störk S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G, Angermann CE. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: A prospective cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10: 1236–1245.

Patel UD, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, Albert NM, Ellrodt G, Fonarow GC. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: A Get With the Guidelines — Heart Failure Program study. *Am Heart J.* 2008; 156: 674–681.

Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.

Smernice za diagnostiko in zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja, (Slovenska kardiologija, Letn, III, Suppl 1). Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2007. 26 str.

MEDICINSKA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Prof. dr. Borut Štrukelj
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

V zadnjih nekaj letih je potekla patentna zaščita nekaterim pomembnim biološkim zdravilom, kot so eritropoetin α in β , rastni hormon, inzulin, filgrastim (G-CSF), interferon β itd. Pri sinteznih, strukturno preprostejših učinkovinah bi po preteku patentne zaščite na svetovni trg vstopila generična zdravila, ki morajo po sprejeti definiciji izkazati identičnost v strukturi, obliki učinkovine in jakosti. Takšna generična zdravila niso podvržena zahtevnim kliničnim študijam, temveč generik opravi le bioekvivalenčne raziskave in se sklicuje na klinične podatke originatorja.

V sodobnem svetu je trg izjemno občutljivo reguliran in zdravstveni sistemi podpirajo tako delitev, saj potrebujemo inventivno farmacevtsko industrijo, ki mora biti dobro zaščitena s patentnimi pravicami, in tudi sodobno generično farmacevtsko industrijo, ki z generičnimi zdravili zmanjšuje stroške zdravil, mora pa izkazovati primerljivo kakovost, učinkovitost in varnost.

Z razvojem tehnologije rekombinantne DNA pa je nastopilo obdobje bioloških zdravil, ki se od sinteznih zdravil razlikujejo po velikosti in kompleksnosti, saj so biološka zdravila navadno nekaj stokrat do tisočkrat večja od povprečnih sinteznih zdravilnih učinkovin, predvsem pa se razlikuje tudi tehnološki proces. Medtem ko lahko pri sinteznih zdravilih po različnih tehnoloških poteh pridemo do strukturno identične zdravilne učinkovine, pri bioloških zdravilih to ni tako, saj je v sistem bioprodukcije vključen kompleksen celični sistem. Ta zdravila se namreč izdeluje v prokariotskih ali evkariotskih celičnih linijah. Proces izdelave rekombinantne biološke zdravilne učinkovine se začne z izdelavo

Podatki kažejo, da je pri bolnikih, ki se zdravijo z raptivo, tveganje za PML. Psoriza je bolezen, ki prizadene kakovost življenja in povzroči veliko problemov s socialnega in psihološkega vidika, zelo redko pa ogroža življenje. CHMP je zato sklenil, da je tveganje za PML, ki navadno vodi do resne prizadetosti bolnika ali smrti, nesprejemljivo. Presodil je, da že sprejeti ukrepi ne zmanjšujejo tveganja dovolj, ker ni mogoče zanesljivo napovedati, kateri bolniki in kdaj bodo zboleli za PML.

Zdravilu so zato začasno odvzeli dovoljenje za promet. Pridobiti je treba dovolj novih dokazov, na podlagi katerih bo mogoče zanesljivo določiti skupino bolnikov, pri katerih koristi zdravljenja odtehtajo tveganje.

Priporočilo zdravnikom:

- Zdravniki naj na novo ne uvajajo zdravljenja z zdravilom raptiva.
- Zdravljenja z raptivo naj ne prekinejo nenadoma, saj lahko bolezen znova izbruhne ali se poslabša. Znova naj ocenijo zdravljenje pri bolnikih, ki se zdravijo z raptivo, da bi zanje določili drugo, najprimernejše zdravljenje.
- Vse bolnike, ki so se zdravili raptivo, morajo skrbno spremljati, da bi lahko ugotovili morebitne nevrološke simptome in simptome okužb. Učinki zdravila na imunski sistem trajajo približno od 8 do 12 tednov.

Lekarniški farmacevt naj opozori bolnika, naj se posvetuje s svojim zdravnikom glede nadaljnjega zdravljenja. Dobavo zdravila veledrogerijam so ustavili, zdravilo, ki je na zalogi v lekarnah in veledrogerijah pa za zdaj ne bo odpoklicano, da se bolnikom zagotovi nemoten prehod na novo zdravilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dermatologom, ki so vključeni v zdravljenje z raptivo, posredoval informacije kot neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC).

Končno odločitev o statusu zdravila bo sprejela Evropska komisija in bo obvezujoča za vse države članice.

Moksifloksacin (Avelox) – zaradi resnih neželenih učinkov zdravilo drugega izbora

O resnih neželenih učinkih moksifloksacina smo v Farmakonu že pisali. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo sta dopolnjena z novimi informacijami in priporočili glede hepatotoksičnih učinkov (tveganje za fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči jetrno odpoved) in buloznih kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Opisani so dodatni dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc in dodana strožja opozorila glede uporabe pri zdravljenju kolitisa, povezanega s *Clostridium difficile*. CHMP je v postopku arbitraže proučil vse podatke, ki vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem za peroralno obliko moksifloksacina. Ocenil je, da je moksifloksacin učinkovit pri zdravljenju spodaj navedenih indikacij, vendar zaradi svojega varnostnega profila ni zdravilo prvega izbora. Indikacije za uporabo moksifloksacina so usklajene v postopku arbitraže.

Avelox, 400 mg, **filmsko obložene tablete** se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb pri bolnikih, **starih 18 let ali več:**

- pri akutnem bakterijskem vnetju obnosnih votlin (ABS),
- pri akutnem poslabšanju kroničnega bronhitisa (AEKB).

Moksifloksacin se uporablja za zdravljenje ustrezno diagnosticiranega ABS in AEKB, in le če uporaba drugih protimikrobnih zdravil ni primerna ali je zdravljenje z njimi neuspešno. Samo v tem primeru koristi odtehtajo tveganja. V klinični praksi je npr. velik delež predpisanih receptov za sinusitis lahko empiričen in brez potrditev bakterijskega izvora. Poleg tega je za vnetje obnosnih votlin stopnja spontanega okrevanja visoka, medtem ko je zdravljenje z moksifloksacinom lahko povezano z življenjsko nevarnimi tveganji.

- Pljučnice, pridobljene v domačem okolju, razen hudih oblik. Moksifloksacin se uporablja le, če uporaba protimikrobnih zdravil, ki se priporočajo za začetno zdravljenje te okužbe, ni primerna.

- Blage do zmerne medenične vnetne bolezni (tj. okužbe ženskih notranjih genitalij, tudi salpingitis in endometritis), brez spremljajočega tuboovarijskega ali medeničnega abscesa. Pri blagih do zmernih medeničnih vnetnih boleznih zdravila avelox ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji, ampak ga je treba zaradi naraščajoče odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* proti moksifloksacinu predpisati v kombinaciji z drugim ustreznim protimikrobnim zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae*. Zdravilo je indicirano za zdravljenje naštetih okužb, če jih povzročajo bakterije, občutljive za moksifloksacin.

Indikacije za **raztopino za infundiranje** Avelox, 400 mg/250 ml, so nespremenjene.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protimikrobnih zdravil.

Avastin (bevacizumab) – poročila o hudih vnetjih oči in sterilnem endoftalmitisu pri neodobreni intravitrealni uporabi v Kanadi

Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF), ki je ključni dejavnik vaskulogeneze in angiogeneze. Tako prepreči biološko delovanje VEGF in s tem zavre rast tumorjev.

Zdravilo se uporablja za zdravljenje:

- metastatskega raka debelega črevesa in danke v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina;
- metastatskega raka dojke v kombinaciji s paklitakselom;
- napredovalega, metastatskega ali ponavljajočega se nedrobnoceličnega

raka pljuč, ki ga ni mogoče operirati, pri bolnikih, katerih rakave celice nimajo prevladujoče ploščatocelične histologije, kot dodatek h kemoterapiji, osnovani na platinu;

- napredovalega ali metastatskega raka ledvičnih celic v kombinaciji z interferonom alfa-2a.

Znano je, da se zdravilo uporablja tudi za sicer neodobrene zdravljenje bolnikov z vlažno obliko starostne degeneracije makule (SDM). V Kanadi so poročali o dveh skupinah primerov s skupaj 25 spontanimi poročili o neželenih dogodkih pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s serijo B3002B028 avastina za SDM. Simptomi so vključevali vnetje oči, fotofobijo, zamegljen vid in nitke v očeh' (*opacitates corporis vitrei*), povezane z blago do zmerno celično reakcijo v sprednjem in zadnjem prekatu z občasnimi opažanji fibrina v sprednjem prekatu. V nobenem primeru infektiven (pozitivna kultura) endoftalmitis ni bil potrjen. Vsi testni parametri za sprostitvev proizvodne serije so bili znotraj mej, predpisanih za odobreno uporabo zdravila avastin. Vzročna povezava med avastinom in zgoraj omenjenimi dogodki ni bila ugotovljena in je predmet nadaljnjih raziskav. Majhno število spontanih poročil o neželenih dogodkih, povezanih z intravitrealno uporabo zdravila avastin, je bilo prejeto tudi iz drugih držav, ki pa niso povezani s to serijo zdravila avastin.

Roche je o zgoraj navedenih primerih z DHPC obvestil tudi zdravnike v Sloveniji in pri tem opozoril, da:

- uporaba zdravila avastin v oftalmologiji ni odobrena in zdravilo ni bilo proučevano za uporabo pri oftalmoloških indikacijah,
- so proizvodni postopek, farmacevtska oblika in odmerki zdravila razviti posebej za onkološke indikacije,
- je zdravilo avastin na voljo v sterilni viali za enkratno uporabo in ne vsebuje konzervansov; pri pripravi alikvotov zdravila avastin za intraokularno uporabo iz vial za enkratno uporabo se lahko zdravilo okuži.

SLOVENSKA STROKOVNA TERMINOLOGIJA NA PODROČJU ZDRAVSTVA

doc. dr. Obreza Aleš, mag. farm.
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Pri vsakdanjem strokovnem delu se na področju zdravstvenih ved pogosto srečujemo s problematiko iskanja ustreznih slovenskih izrazov, kar je pomembno predvsem pri slovenjenju besedil iz raznih tujih jezikov. Postavljajo se vprašanja, kateri vir je dovolj verodostojen, da si lahko z njim pomagamo, kadar dvomimo, in je priporočljiv. V svojem prispevku bom na kratko predstavil tri publikacije, ki so med strokovno in tudi laično javnostjo precej razširjene in se med seboj uspešno dopolnjujejo. Pri posameznih geslih sicer obstajajo določene razlike, vendar menim, da so predlagane rešitve v vseh primerih ustrezne.

V medicini priporočamo uporabo Slovenskega medicinskega slovarja, ki je plod dolgoletnega dela številnih strokovnjakov in je izšel v tiskani in tudi elektronski obliki. Izmed vseh predstavljenih virov ima najobširnejši geslovník, ki poleg medicine zajema tudi gesla iz sorodnih ved, ki jih pogosto s skupnim imenom označujemo kot biomedicinske vede. Skupina za medicinsko pisanje pri Zdravniškem vestniku je na domači strani Zdravniškega vestnika pripravila ožji nabor izrazov, skupaj s predlogi za njihovo slovenjenje. Stran omogoča tudi pošiljanje predlogov za nova gesla, ki jih bo komisija s predlagatelji obravnavala in pozneje objavila.

V farmaciji je treba omeniti dve publikaciji: Formularium Slovenicum in Farmaceutski terminološki slovar. Vsakoletno Slovensko dopolnilo k Evropski farmakopeji (Formularium Slovenicum) je plod več kot desetletnega dela komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji, ki deluje pod okriljem Ministrstva za zdravje RS. Vsebuje najpomembnejše novosti Evropske farmakopeje v posameznem letu, kamor

lahko štejemo prevode izbranih monografij in zbirnih indeksov slovenskih, angleških in latinskih imen standardnih izrazov, zdravilnih učinkovin, pomožnih snovi, drog, pripravkov iz drog, medicinskih pripomočkov, cepiv, serumov, pripravkov iz krvi in reagentov.

Komisija plodno sodeluje tudi z zunanjimi sodelavci in Inštitutom za slovenski jezik Frana Ramovša, Sekcijo za terminološke slovarje pri ZRC SAZU. Plod tega sodelovanja je tudi projekt priprave Farmaceutskega terminološkega slovarja, ki bo predvidoma izšel leta 2010. Slovar bo urejen podobno kot drugi terminološki slovarji in bo na enem mestu združeval najpomembnejša gesla iz farmacije, prav tako pa bodo vključena nekatera področja, ki do zdaj niso bila sistematično urejena in predstavljena, npr. pregled pomožnih snovi s številnimi sinonimi.

Med strokovnimi terminološkimi slovarji vas želim opozoriti še na Biokemijski terminološki slovar, ki ga je pripravila Terminološka sekcija Slovenskega biokemijskega društva in je dostopen na spletni strani:

http://bio.ijs.si/SBD/TerminolSlov_ver01.pdf

V svoji vsebini prinaša koristne napotke za slovenjenje izrazov z ožjega področja biokemije.

Področje zdravstvenih ved se nenehno razvija, zato se tudi neprestano pojavljajo novi strokovni izrazi v tujih jezikih, ki jih moramo sloveniti. Zato mora delo komisij, ki se ukvarjajo s terminologijo, tudi v prihodnje potekati s takšnim zahtevom.

Seznam elektronskih naslovov: Slovenski medicinski slovar:

Informacije na:

farmacija.lek@sandoz.com (potrebno geslo)

Zdravniški vestnik:

<http://vestnik.sz.d.si/> (prost vstop)

Formularium Slovenicum:

<http://www.formularium.si/> (plačljiv dostop)

Farmaceutski terminološki slovar:

v izdelavi (po letu 2010 predvidoma prost vstop)

Biokemijski terminološki slovar:

http://bio.ijs.si/SBD/TerminolSlov_ver01.pdf