

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 2 • M A J 2 0 0 7 • L E T N I K 5 8

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič

Mojca Kerec

Tatjana Kogovšek Vidmar

Mateja Malešič

Zofija Vitkovič

Anamarija Zega

Magda Zimic

Naslov uredništva / 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\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Maj Klemenčič

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.100 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of

Slovenia) is published quarterly by the Slovenian

Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland

15.000 SIT other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,

PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC

PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Druga številka Farmaceutskega vestnika v letu 2007 je sestavljena iz prispevkov, ki bodo predstavljeni v okviru tradicionalnega letnega Simpozija ob 32. skupščini SFD, kakor tudi iz znanstvenega članka, ki opisuje aktualno tematiko porabe antipsihotikov v Sloveniji, v primerjavi z Norveško, in dveh preglednih člankov, ki o sicer običajno vsebovani v rednih izvodih FV. V sklopu letošnjega portoroškega simpozija bodo obravnavane tri, izjemno aktualne tematike v obliki plenarne teme in dveh spremljajočih simpozijev. Plenarna tema je namenjena biološkimi zdravilom. Nazorno bo predstavljeno področje bioloških zdravil in prihajajočega genskega zdravljenja, kakor tudi prihodnost tkivnega inženirstva. Poleg predstavitev bodo udeleženci plenarne seje dobili še knjigo »Biološka zdravila: od gena do učinkovine«, kar bo vsekakor dodatno osvetlilo široko področje priprave, registracije in distribucije bioloških zdravil. Glede na to, da bo omenjena obsežna publikacija sestavni del gradiva Simpozija in je večina predavateljev na Simpoziju tudi avtorjev knjige, smo se odločili, da v Farmaceutskem vestniku ne bo dodatnih pisnih prispevkov plenarne teme. Tematika prvega spremljajočega simpozija z naslovom Internet in zdravila odpira poglede in vprašanja, ki zadevajo delovanje in organizacijo spletnih lekarn, elektronskega recepta, kakor tudi regulatornih in praktičnih vidikov sprejemanja in kontrole pošiljk zdravil, naročenih preko pošte ali elektronskih medijev. Zanimivi prispevki osvetljujejo potek vstopa zdravil mimo običajnih vstopnih poti, predvsem pa velikokrat brez posvetovanja z zdravnikom ali farmacevtom.

V oviru drugega spremljajočega simpozija pa so v številki Farmaceutskega vestnika, ki ga imate v rokah, nanizani pisni prispevki na temo odgovornosti farmacevta pri izdaji nereguliranih izdelkov. Po navedbah Financial Timesa je povprečni Evropejec že leta 2004 za kozmetiko v lekarnah porabil € 32 mesečno. L'Oreal je s svojo blagovno znamko Vichy vodilni proizvajalec lekarniške kozmetike v Evropi in z njo po nekaterih ocenah ustvari približno eno tretjino prodaje vseh kozmetičnih izdelkov za obraz.

Razvoj novih medicinskih pripomočkov prinaša vse več takih, ki jih lahko bolniki uporabljajo sami. Vendar pa pri tem potrebujejo strokoven nasvet pri njihovi izbiri in uporabi, zato se najpogosteje odločijo za nakup v lekarni.

Prehranska dopolnila so izdelki, ki jih povprečni uporabnik le težko loči od zdravil. Ne glede na to, ali jih kupi v lekarni, ali pa v trgovini z živili, drogeriji, preko interneta ali od posrednika pri prodaji »od vrat do vrat«, glede njihove uporabe pride po nasvet v lekarno. Vsa ta dejstva dokazujejo visoko stopnjo zaupanja uporabnikov v lekarno in lekarniškega farmacevta. To zaupanje je lekarniška stroka gradila stoletja, ko je farmacevt na podlagi svojega znanja, veščin in osebnostnih lastnosti vsak dan znova dokazoval svojo sposobnost, dobronamernost, zanesljivost. To zaupanje danes s pridom izkoriščajo proizvajalci kozmetike, medicinskih pripomočkov in prehranskih dopolnil, ki s prodajo v lekarnah povečujejo vrednost svojih izdelkov. Kajti tudi izdelku, ki ga priporoči farmacevt, uporabnik mnogo bolj zaupa, kot pa tistemu, ki ga samoiniciativno vzame s samopostrežne prodajne police.

Zaupanje uporabnikov pa je tisto, kar nalaga lekarniškem farmacevtu odgovornost tudi pri izdaji t.i. nereguliranih izdelkov. Da bi lahko še naprej upravičili in gradili zaupanje uporabnikov, se moramo farmacevti tudi na področju teh mejnih izdelkov neprestano izpopolnjevati in pridobivati nova znanja. Zaupanje uporabnikov je tudi največja konkurenčna prednost lekarne pred drugimi prodajnimi mesti. Prodaja nereguliranih izdelkov je namreč popolnoma liberalizirana in deregulirana, pa vendar lekarne s temi izdelki ustvarijo čedalje več prometa.

*Gostujoča urednika: mag. Andreja Čufar, prof.dr. Aleš Mrhar
Odgovorni urednik: prof.dr. Borut Štrukelj*

Vsebina

Originalni znanstveni članki – Scientific articles

Vlasta Žvikart, Cvetka Bačar, Aleš Mrhar

Poraba antipsihotikov v Sloveniji in primerjava z Norveško
Consumption of antipsychotics in Slovenia and comparison to Norway

35

Pregledni članki – Review articles

Nataša Obermajer, Janko Kos, Julijana Kristl

Nanodelci: sodobni dostavni sistem za učinkovine in antigene celicam imunskega sistema
Nanoparticles: advanced delivery system for drugs and antigens to the cells of the immune system

39

Mihaela Tršinar

Samozdravljenje glavobola
Self-medication for headache

45

Tematska priloga – Internet in zdravila

Giovanni Mancarella

Internet Pharmacies and Pharmacy Practice in the EU

58

Tatjana Kogovšek Vidmar

Internetne lekarne v Sloveniji: za kakšen model se bomo odločili?

59

Barbara Mihovec Razinger

Informiranje in kupovanje zdravil preko svetovnega spleta

62

Dušan Hrobat

Spletna lekarna v Sloveniji

64

Marko Bolta, Miha Hropot

Regulatorni in praktični vidik sprejemanja in kontrole carinskih, poštnih in letalskih pošiljk

65

Martina Zorko, Marjan Sušelj

E-recept v pomoč zdravniku in farmacevtu

67

Tematska priloga – Odgovornost farmacevta pri izdaji nereguliranih izdelkov

Martina Cvelbar, Barbara Razinger Mihovec

Ureditev izdelkov brez recepta

68

Nataša Faganeli

Odgovornost farmacevta pri izdaji medicinskih pripomočkov

69

Mirjana Gašperlin

Kozmetični izdelki – zakonodaja, kriteriji vrednotenja kakovosti

71

Matjaž Tuš, Aleš Mlinarič

Prehranska dopolnila - zakonodaja, problematika, primeri

72

Poraba antipsihotikov v Sloveniji in primerjava z Norveško

Consumption of antipsychotics in Slovenia and comparison to Norway

Vlasta Žvikart, Cvetka Bačar, Aleš Mrhar

Povzetek

Namen: Ugotoviti porabo antipsihotikov v psihiatričnih bolnišnicah (Idrija, Begunje in Ljubljana) in porabo teh zdravil v okviru ambulantnega zdravljenja v Sloveniji v obdobju med letoma 2001 in 2004 ter primerjati porabo antipsihotikov v Sloveniji in na Norveškem.

Metode: Podatke o predpisanih antipsihotikih v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah za leti 2001 in 2004 smo dobili v tamkajšnjih lekarnah, in sicer v številu izdanih škatel. Za Psihiatrično bolnišnico Idrija so bili podatki razpoložljivi za obdobje med letoma 1999 in 2004. Podatki o ambulantnem predpisovanju teh zdravil so bili podani v številu receptov, za leti 2001 in 2004 pa tudi v številu škatel. Da bi ugotovili celokupno porabo antipsihotikov v Sloveniji v letih 2001 in 2004 in jo primerjali s porabo na Norveškem, smo morali podatke za Slovenijo pretvoriti v definirane dnevne odmerke na tisoč prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

Rezultati: Celokupna poraba antipsihotikov v Sloveniji je primerljiva s porabo na Norveškem (2001: Slovenija približno 9,2 DDD/1000 preb./dan, Norveška 9,1 DDD/1000 preb./dan; 2004: Slovenija 10,6 DDD/1000 preb./dan in Norveška 10,3 DDD/1000 preb./dan). Prav tako je v letu 2001 primerljiv tudi delež klasičnih in atipičnih antipsihotikov. Delež slednjih znaša leta 2001 33,7 % v Sloveniji in 33,2 % na Norveškem. Stanje se precej spremeni v letu 2004, kjer delež atipičnih antipsihotikov v Sloveniji naraste na 46,9 %, na Norveškem pa na 69,4 %.

Precejšnje so tudi razlike glede porabe teh zdravil med slovenskimi psihiatričnimi bolnišnicami, kjer najbolj odstopa Psihiatrična klinika Ljubljana. Delež klasičnih antipsihotikov je tu precej višji kot v ostalih psihiatričnih bolnišnicah (68,4 % v letu 2001 in 57,2 % v 2004). Najbolj predpisovan antipsihotik v Sloveniji v letu 2001 je flufenazin in v letu 2004 olanzapin; na Norveškem v obeh letih olanzapin.

Zaključki: Poraba klasičnih antipsihotikov v Sloveniji je še vedno visoka, če upoštevamo prednosti, ki jih ima uporaba atipičnih s kliničnega, etičnega in nenazadnje ekonomskega vidika.

Ključne besede – antipsihotiki, farmakoepidemiologija, klasični antipsihotiki (cuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, levomepromazin, promazin, tioridazin), atipični antipsihotiki (amisulprid, klopazapin, kvetiapin, olanzapin, risperidon, sulpirid, ziprazidon), primerjava Slovenija – Norveška

1 Uvod

Obravnavanje psihoz z zdravili predstavlja velik dosežek pri zdravljenju teh bolezni. Glede na to, da ne poznamo idealnega antipsihotika in da se antipsihotiki med seboj po učinkovitosti bistveno ne razlikujejo, so najboljša izbira antipsihotiki, ki imajo ugodnejši profil neželenih učinkov. Klinično so ta zdravila glede na neželene učinke razdeljena v dve skupini: 1) tipični (klasični) in 2) atipični (novejše generacije) antipsihotiki, ki povzročajo manj ekstrapiramidnih simptomov.

Smernice za zdravljenje psihoz z zdravili priporočajo uporabo atipičnih antipsihotikov pred klasičnimi, terapija mora biti redno kontrolirana in odmerki prilagojeni dejanskim potrebam bolnika (1). Atipični antipsihotiki so za razliko od klasičnih učinkoviti tudi pri zmanjševanju negativne simptomatike. Klasični antipsihotiki imajo širši spekter

neželenih učinkov (ekstrapiramidnih, antiholinergičnih, sedativnih in kardiovaskularnih), med njimi tudi ireverzibilnih, kar še dodatno pripomore k slabšemu sodelovanju bolnikov pri zdravljenju (2, 3).

2 Namen

Naš namen je bil ugotoviti porabo antipsihotikov v Sloveniji in jo primerjati s porabo na Norveškem v letih 2001 in 2004. Primerjali smo bolnišnično porabo v Sloveniji, in sicer med psihiatričnimi bolnišnicama Idrija in Begunje ter Psihiatrično kliniko Ljubljana. Glede na porabo antipsihotikov v omenjenih bolnišnicah in glede na število bolnišničnih psihiatričnih primerov smo ocenili skupno porabo antipsihotikov v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah. Nato smo ugotavljali porabo teh zdravil v okviru ambulantnega zdravljenja in na koncu izvedli oceno približne porabe za celoten slovenski prostor (s pomočjo izračuna DDD/1000 prebivalcev/dan). Ta ocena nam je

služila za primerjavo skupne (bolnišnične in ambulantne) porabe antipsihotikov med Slovenijo in Norveško.

3 Metode

Podatki o številu izdanih škatel antipsihotikov so bili dostopni v bolnišničnih lekarnah Psihiatrične bolnišnice Idrija, Psihiatrične bolnišnice Begunje in Psihiatrične klinike Ljubljana, in sicer za leti 2001 in 2004 (4, 5, 6). V lekarni Psihiatrične bolnišnice Idrija so bili dosegljivi za celotno obdobje med 1999 in 2004. S pomočjo Registra zdravil smo posamezna zdravila razvrstili v skupine po mednarodnih nelastniških imenih (INN imenih) (7).

Podatke o porabi antipsihotikov za spremljanje ambulantne porabe tovrstnih zdravil smo dobili na Inštitutu za varovanje zdravja (IVZ) (8). Ti podatki so obsegali število predpisanih receptov (za obdobje od 1999 do 2004) in število izdanih škatel (za leti 2001 in 2004).

Podatke o porabi antipsihotikov na Norveškem smo dobili na IVZ, dostopni pa so tudi na spletni strani porabe zdravil na Norveškem (9), ti podatki so bili izraženi v številu definiranih dnevni odmerkov na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

Primerjavo med Slovenijo in Norveško smo izvedli tako, da smo s pomočjo števila izdanih škatel za vsako posamezno zdravilo najprej izračunali celotno količino izdane zdravilne učinkovine v Sloveniji v letih 2001 in 2004 (v mg) in jo uporabili za izračun števila DDD-jev/1000 prebivalcev/dan. Ker nismo imeli podatkov o številu izdanih škatel v vseh šestih psihiatričnih bolnišnicah v Sloveniji, smo si pri preostalih treh bolnišnicah (Ormož, Vojnik in Pohorski dvor) pomagali s podatkom o številu diagnosticiranih primerov v posamezni bolnišnici in iz njega sklepali, kolikšen delež pokrivajo te bolnišnice v primerjavi z ostalimi tremi, neposredno zajetimi v našo raziskavo. Tako smo prišli do zaključka, da preostale tri psihiatrične bolnišnice v Sloveniji (Ormož, Vojnik in Pohorski dvor) predstavljajo 37,5 % tovrstnih bolnišnic v Sloveniji v letu 2001, medtem ko znaša ta delež za leto 2004 32,6 %.

Da bi izračunali približek celokupne porabe antipsihotikov v Sloveniji za leti 2001 in 2004, smo morali podatke pretvoriti v DDD/1000 preb./dan (definirane dnevne odmerke na tisoč prebivalcev na dan). Pri tem smo uporabili naslednjo enačbo:

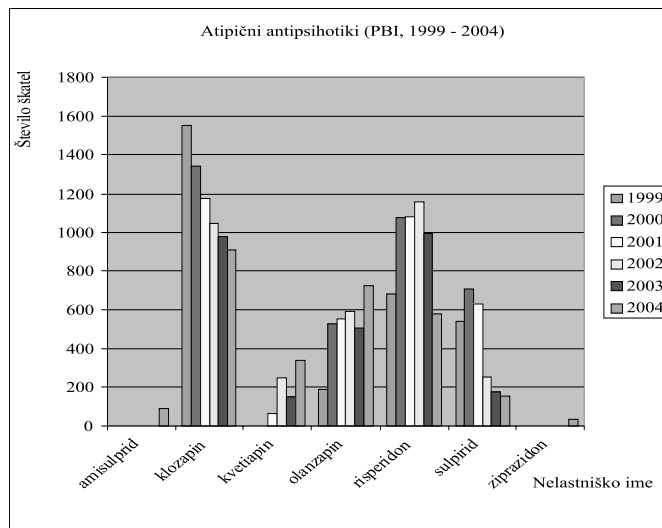
$$\text{DDD}/1000 \text{ preb./dan} = \frac{\text{količina izdane zdravilne učinkovine v enem letu (mg)} \times 1000 \text{ preb.}}{\text{DDD (mg)} \times 365 \text{ dni} \times \text{število preb.}}$$

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO oziroma WHO) priporoča uporabo ATC/DDD metodologije pri mednarodnih študijah o porabi zdravil, saj uporaba DDD-jev kot merske enote ponuja boljšo možnost iskanja vzporednic med alternativnimi zdravili kot uporaba enot, kakor so število tablet, število škatlic itd., ne glede na cenovne razlike. Vrednotenje časovne porabe zdravil, prav tako pa tudi nacionalne oz. internacionalne porabe, je tako z uporabo DDD-jev izboljšano in poenostavljeno.

4 Rezultati

V obdobju med 1999 in 2004 je v Psihiatrični bolnišnici Idrija (PBI) najbolj upadla poraba levomepromazina (za 99,1 %) in tioridazina (za 93,8 %), medtem ko je najbolj narasla poraba kvetiapina (za 100 %) in

olanzapina (za 74 %). V Psihiatrični bolnišnici Idrija se še vedno predpiše veliko flufenazina. Kar zadeva atipične antipsihotike, pri katerih je bilo med letoma 1999 in 2004 opaziti zlasti trend naraščajoče porabe, je bilo največkrat predpisano zdravilo klopazapin (Slika 1).



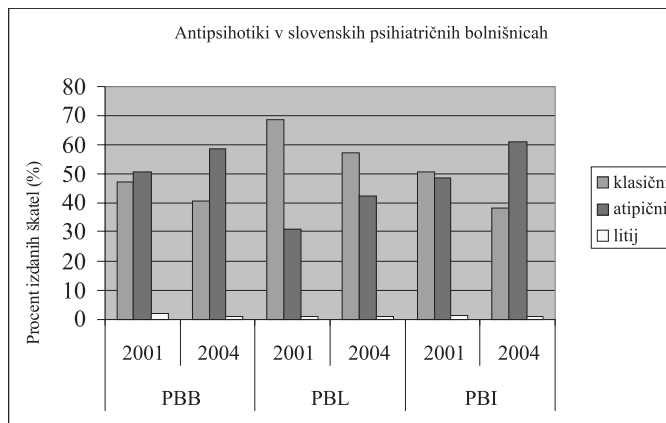
Slika 1: Poraba atipičnih antipsihotikov glede na število izdanih škatel v Psihiatrični bolnišnici Idrija (PBI) v obdobju med 1999 in 2004

Figure 2: Consumption of atypical antipsychotics considering the number of boxes in the Psychiatric Hospital Idrija from 1999 to 2004

Primerjava med tremi slovenskimi psihiatričnimi bolnišnicami kaže precej heterogeno sliko porabe antipsihotičnih zdravil. V Psihiatrični bolnišnici Idrija je delež atipičnih antipsihotikov narasel od leta 1999, ko je predstavljal 39,7 %, do leta 2004, ko je predstavljal 61 % vseh zdravil za zdravljenje psihoz, kar je bilo tudi največ med omenjenimi bolnišnicami. Najbolj predpisovano zdravilo v PBI je bil klopazapin (16,2 % v letu 2001 in 19,6 % v letu 2004). V Psihiatrični bolnišnici Begunje (PBB) je bil delež atipičnih antipsihotikov v letu 2004 58,5 % (za primerjavo: v letu 2001 je znašal 50,7 %). Najbolj predpisovano zdravilo v PBB je bil risperidon v letu 2001 (23,3 %) in klopazapin v letu 2004 (18,6 %).

Psihiatrična klinika Ljubljana (PBL) se od ostalih psihiatričnih bolnišnic najbolj razlikuje, leta 2001 je poraba klasičnih antipsihotikov tu dosegla skoraj 70 % vseh antipsihotičnih zdravil (slika 2). Najbolj predpisovano zdravilo je bil flufenazin (27,4 %). Stanje se je nekoliko spremenilo leta 2004, saj je delež atipičnih antipsihotikov narasel na 42,2 %, vendar pa je bil še vedno nižji kot delež teh zdravil v ostalih psihiatričnih bolnišnicah v letu 2001. Najbolj predpisovano zdravilo v letu 2004 je bil še vedno flufenazin (24,2 %).

Tudi na področju ambulantnega zdravljenja (AMBZ) je opaziti naraščajočo porabo atipičnih in padajočo porabo klasičnih antipsihotikov. Najbolj predpisan antipsihotik v obdobju med 1999 in 2002 je bil sulpirid (Slika 3), v letih 2003 in 2004 pa risperidon. Treba je omeniti, da je bila poraba sulpirida izključno za zdravljenje psihoz najverjetneje manjša, saj se to zdravilo predpisuje tudi za zdravljenje ulkusne bolezni, migrene, vrtoglavice itd. Delež klasičnih

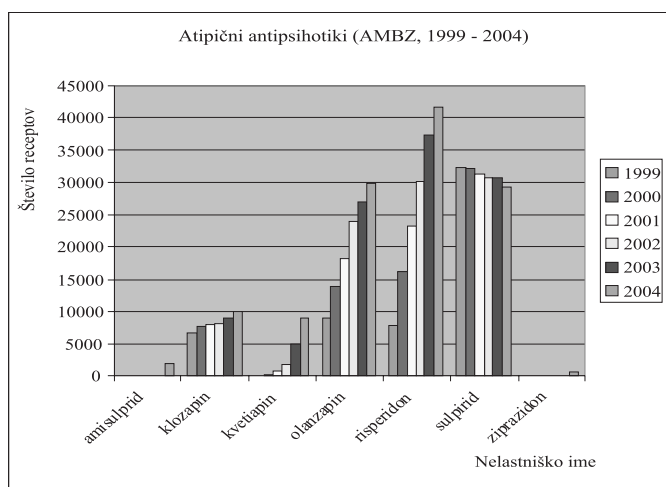


Slika 2: Delež antipsihotikov glede na število izdanih škatel v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah Begunje (PBB), Ljubljana (PBL) in Idrija (PBI) v letih 2001 in 2004

Figure 2: The share of antipsychotics considering the number of boxes in Slovenian psychiatric hospitals Begunje, Ljubljana and Idrija (2001 – 2004)

antipsihotikov na področju ambulantnega predpisovanja zdravil je leta 2001 znašal 51,7 % (na področju bolnišničnega 61,7 %), medtem ko je delež ambulantno predpisanih atipičnih antipsihotikov predstavljal 47,3 % (delež bolnišnično predpisanih 37,3 %). Preostanek predpisanih zdravil odpade na litij. Leta 2004 se je stanje precej spremenilo. Delež atipičnih antipsihotikov v ambulantnem zdravljenju je dosegel 61,4 %, v bolnišničnem pa 47,6 %.

Med letoma 2001 in 2004 je poraba atipičnih antipsihotikov na Norveškem narasla bolj kot v omenjenem obdobju v Sloveniji. Na Norveškem je bilo leta 2001 registriranih 18 antipsihotikov, v Sloveniji pa 13, leta 2004 je to število znašalo 20 za Norveško in 15 za Slovenijo. Najbolj predpisovano zdravilo na Norveškem je bil

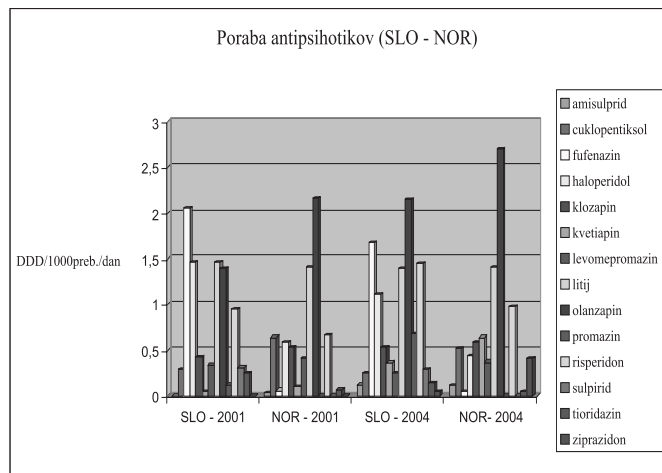


Slika 3: Ambulantno predpisovanje atipičnih antipsihotikov glede na število receptov v obdobju med 1999 in 2004

Figure 3: The ambulatory prescribing of atypical antipsychotics considering the number of prescriptions from 1999 to 2004

olanzapin (2,16 DDD/1000 preb./dan v letu 2001 in 2,7 DDD/1000 preb./dan v letu 2004), njegova poraba je v obdobju od 1999 do 2004 tudi najbolj narasla. Drugo najbolj predpisovano zdravilo je bil litij (1,4 DDD/1000 preb./dan v obeh letih, 2001 in 2004). Na tretjem mestu je zaslediti risperidon, katerega poraba je narasla z 0,6 DDD/1000 preb./dan (2001) na 0,97 DDD/1000 preb./dan (2004).

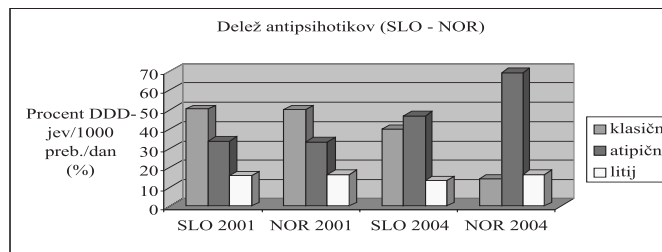
V Sloveniji je bilo zdravljenje psihoz podobno kot na Norveškem, upoštevajoč celotno porabo antipsihotikov (v DDD/1000 preb./dan), ki so bili v tem obdobju na razpolago za zdravljenje teh bolezni. Delež predpisanih klasičnih in atipičnih antipsihotikov v Sloveniji je bil leta 2001 podoben deležu na Norveškem (33,7 % predpisanih atipičnih antipsihotikov v Sloveniji in 33,2 % na Norveškem), vendar pa je bilo glede porabe posameznih antipsihotikov med obema državama precej razlik (Slika 4).



Slika 4: Primerjava med Slovenijo in Norveško (tistih antipsihotikov, ki jih predpisujemo v Sloveniji)

Figure 4: The comparison of Slovenia and Norway (of those antipsychotics, prescribed in Slovenia)

V letu 2004 je prišlo do precejšnjih razlik med Slovenijo in Norveško, upoštevajoč delež klasičnih in atipičnih antipsihotikov, čeprav je bila celokupna poraba teh zdravil v DDD/1000 preb./dan še vedno precej podobna (10,6 DDD/1000 preb./dan v Sloveniji in 10,3 DDD/1000 preb./dan na Norveškem) (Slika 5).



Slika 5: Primerjava med Slovenijo in Norveško glede na delež posameznih antipsihotikov

Figure 5: The comparison of Slovenia and Norway considering the shares of antipsychotics

5 Razprava

Trenutna poraba antipsihotikov v Sloveniji je približna ocena, ki jo je potrebno zaradi pomanjkljivih podatkov o predpisanih zdravilih kritično vrednotiti. Upoštevajoč smernice za zdravljenje psihoz z zdravili je bilo v Sloveniji kot tudi na Norveškem leta 2001 predpisanih preveč klasičnih in premalo atipičnih antipsihotikov, pri čemer se zastavlja vprašanje o kakovosti farmakoterapije teh bolezni. Stanje se je precej spremenilo leta 2004, vendar precej bolj na Norveškem kot v Sloveniji. Na Norveškem je bil v omenjenem letu delež atipičnih antipsihotikov že precej visok (69,4 %), v Sloveniji pa je znašal 46,9 %, kar še vedno ni bilo polovica od vseh predpisanih antipsihotikov v omenjenem letu. V obeh državah je bil najbolj predpisovan antipsihotik v letu 2004 olanzapin.

V Sloveniji kot tudi na Norveškem poraba atipičnih antipsihotikov sicer narašča, a v Sloveniji nekoliko počasneje. V letih od 1999 do 2001 je poraba olanzapina precej narasla tako v Sloveniji kot tudi na Norveškem. Podobna tendenca je bila opažena tudi v obdobju med 2001 in 2004. Porast porabe olanzapina predstavlja spodbudno informacijo, saj je profil neželenih učinkov, povzročenih s tem zdravilom (sedacija, porast telesne teže, metabolni sindrom) ugodnejši kot na primer pri tioridzinu (poraba katerega je med letoma 2001 in 2004 znatno upadla in danes v Sloveniji ni več registriran), ki povzroča sedacijo, ortostatsko hipotenzijo, laktacijo, padec spolne sle, težave pri uriniranju itd. Klozapin (sicer rezerviran za rezistentno shizofrenijo) je v zadnjih letih še vedno najbolj predpisovano zdravilo v Psihiatrični bolnišnici Idrinja. Ta atipični antipsihotik, ugoden z vidika ekstrapiramidne simptomatike, pa lahko povzroči resne neželene učinke, kot so toksičnost za kostni mozeg in agranulocitoza. Flufenazin in haloperidol sta še vedno preveč predpisovani zdravila v zgoraj omenjeni bolnišnici in spadata med klasične, visokopotentne (močne) antipsihotike z najpogostejšimi neželenimi učinki, imenovanimi ekstrapiramidni simptomi (akatzija, distonija, diskinezija in parkinsonizem).

V Psihiatrični bolnišnici Begunje je bila v primerjavi z ostalimi tovrstnimi bolnišnicami v letu 2001 situacija najbolj ugodna. Delež atipičnih antipsihotikov je bil tu že višji kot 50 %, najbolj predpisovano zdravilo pa je bilo risperidon. V Psihiatrični kliniki Ljubljana je leta 2001 delež klasičnih antipsihotikov znašal skoraj 70 %, prav tako je bil še vedno visok tudi leta 2004 (57,2 %), medtem ko je v psihiatričnih bolnišnicah Idrinja in Begunje ta delež leta 2004 znašal le okoli 40 %.

V slovenskih psihiatričnih bolnišnicah, neposredno uvrščenih v našo analizo, je bil delež predpisanih klasičnih antipsihotikov v letu 2004 okoli 45,3 % (v letu 2001 je znašal 61,7 %), medtem ko je ta delež v okviru ambulantnega predpisovanja znašal 37,7 % (leta 2001 51,7 %). Povprečna poraba litija v okviru ambulantnega kot tudi bolnišničnega zdravljenja pa je bila v obeh letih približno 1 %.

Težko je določiti, kateri antipsihotik je za določenega bolnika najboljši, ker dostikrat z izbranim zdravilom ne dosežemo učinka, ki bi si ga želeli, vendar pa so atipični antipsihotiki v primerjavi s klasičnimi mnogo boljše izbira, še posebej kar se tiče kakovosti bolnikovega življenja in njegove compliance s terapijo; zaradi manj motečih neželenih učinkov bolniki zdravila bolje prenašajo in v večji meri sodelujejo pri predpisanem režimu jemanja zdravil (10, 11). Vzroki za visoko porabo klasičnih antipsihotikov so najverjetneje visoka cena atipičnih in tradicionalna praksa predpisovanja antipsihotikov, vendar pa vsi ostali stroški, ki so posledica zdravljenja s klasičnimi

antipsihotiki (hospitalizacija in zdravila za zdravljenje neželenih učinkov, povzročenih s klasičnimi antipsihotiki), dolgoročno gledano precej presegajo stroške zdravljenja z novejšimi zdravili, pri čemer je treba upoštevati tudi večjo zaposljivost pri pacientih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki (12).

Prednosti atipičnih antipsihotikov so torej opazne tako pri doseganju boljših kliničnih rezultatov zdravljenja, saj ugodno vplivajo tudi na negativno simptomatiko psihoz, pomembne so z etičnega vidika (pozitiven vpliv na kakovost bolnikovega življenja, manj neželenih učinkov) in nenazadnje tudi z ekonomskega stališča.

6 Zaključki

V letu 2004 se je največ atipičnih antipsihotikov med slovenskimi psihiatričnimi bolnišnicami predpisalo v Psihiatrični bolnišnici Idrinja, najmanj pa v Psihiatrični kliniki Ljubljana. V vseh psihiatričnih bolnišnicah narašča delež porabe atipičnih antipsihotikov.

Tudi na področju ambulantnega zdravljenja je v Sloveniji opaziti naraščajočo porabo atipičnih in padajočo porabo klasičnih antipsihotikov.

Celokupna poraba antipsihotikov v DDD/1000 preb./dan v Sloveniji je primerljiva s porabo teh zdravil na Norveškem, tako v letu 2001 kot tudi 2004. Precej razlik pa zasledimo v deležu klasičnih in atipičnih antipsihotikov v letu 2004, saj na Norveškem precej bolj kot v Sloveniji naraste delež predpisanih atipičnih antipsihotikov in pade delež klasičnih. V obeh državah je v letu 2004 najbolj predpisovano zdravilo olanzapin.

7 Literatura

1. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija – Priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana, Slovenske psihiatrične publikacije, Ljubljana 2000
2. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen (Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1997: 141-52
3. www.zdravila.net, N05A, antipsihotiki (dostopno december 2006)
4. Bačar C. Poročilo o izdaji antipsihotikov v letih 1999-2004 za Psihiatrično bolnišnico Idrinja. Lekarna Psihiatrične bolnišnice Idrinja
5. Sikušek T. Izdaja antipsihotikov v letu 2001 in 2004 za Psihiatrično bolnišnico Begunje. Lekarna Psihiatrične bolnišnice Begunje
6. Križman L. Izdaja antipsihotikov v letu 2001 in 2004 za Psihiatrično kliniko Ljubljana. Lekarna Psihiatrične klinike Ljubljana
7. Register zdravil RS (V, VI, VII, IX). Ministrstvo za zdravstvo, Urad RS za zdravila, Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana 1998, 2000, 2002, 2005
8. Zdravstveno varstvo, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji (v letih 1999-2004)
9. www.whocc.no/atcddd, Drug consumption in Norway (dostopno december 2006)
10. Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA, Edgell E, Gonzalez de Chavez M. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). BMC Psychiatry 2001; 1(1): 7 (dostopno december 2006)
11. Awad AG, Voruganti LN. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability – are patients better off? Can J Psychiatry. 2004 May; 49(5): 297-302 (dostopno december 2006)
12. Ganguly R, Miller LS, Martin BC. Future employability, a new approach to cost-effectiveness analysis of antipsychotic therapy. Schizophr Res. 2003 Sep 1; 63(1-2): 111-9 (dostopno december 2006)

Nanodelci: sodobni dostavni sistem za učinkovine in antigene celicam imunskega sistema

Nanoparticles: advanced delivery system for drugs and antigens to the cells of the immune system

Nataša Obermajer, Janko Kos, Julijana Kristl

Povzetek Imunske celice se nahajajo v telesnih tekočinah in tkivih po celotnem organizmu in predstavljajo premikajoče tarče za ciljanje z učinkovinami. Zaradi neoptimalnega klasičnega načina dostavljanja učinkovin tem celicam, kjer bi le z visokimi vrednostmi proste učinkovine v serumu dosegli zadovoljive učinke, predstavljajo nanodelci privlačen sistem za dostavo učinkovin imunskim celicam. Nanodelce lahko uporabimo kot dostavne sisteme za bolj učinkovit vnos antigenov v antigen predstavitve celice, kot tudi za dostavo učinkovin določenim populacijam limfocitov. S tem dosežemo regulacijo imunskega delovanja ali pa imunski sistem izkoristimo za povečanje učinkovitosti vgrajenih učinkovin v nanodelce pri zdravljenju okuženih ali tumorskih celic.

Ključne besede: nanodelci, ciljanje, protitelesa, celice imunskega sistema

Abstract As the immune cells are distributed in bodily fluids and tissues throughout the organism, they represent a moving target for drug delivery. In this case a classical approach applying high doses of the drug is not appropriate and, therefore, the use of nanoparticles represents a good alternative to avoid, or at least decrease its side effects and increase efficacy. Nanoparticles can be used as an efficient delivery system to enhance the uptake of antigens by antigen presenting cells as well as to target specific lymphocyte populations. With such approach we can regulate the immune function or merely exploit the function of immune cells to improve efficacy of drug loaded nanoparticles in treatment of infected or malignant transformed cells.

Key words: nanoparticles, targeting, antibodies, immune cells

1 Uvod

Imunski sistem je pomemben za prepoznavanje in odstranjevanje mikroorganizmov in tujih snovi iz organizma, torej eksogenih spojin, ki vstopajo iz okolja, kot tudi transformiranih endogenih celic in snovi. Pravilna in učinkovita aktivacija imunskega odziva zagotavlja normalno delovanje organizma.

Antigeni so lahko endogenega ali eksogenega izvora. Endogene antigene predstavljajo večinoma spremenjeni celični proteini, lahko tudi glikoproteini ali druge biološke molekule, pri eksogenih antigenih pa gre za predstavitev fagocitiranega materiala. Znotrajcelični antigenski peptidi, kot deli razgrajenih proteinov vseh metabolno aktivnih celic, se večinoma predstavijo na molekulah pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti I. razreda (MHC I, ang. major histocompatibility complex type I). Predstavljeni proteini na MHC I po vezavi na T celične receptorje aktivirajo citotoksični T limfocitni (CD8⁺

limfocitni) imunski odziv. Na ta način organizem odstrani spremenjene celice, kot posledico maligne transformacije ali virusne okužbe. Zunajcelični antigenski peptidi pa nastanejo po vstopu zunajceličnega materiala in se predstavljajo z MHC II le na antigen predstavitvenih celicah (APC). Na ta način se aktivira CD4⁺ T celični imunski odziv (T celice pomagalke), ki lahko posreduje tudi imunski odziv s protitelesi oz. humoralni imunski odziv proti tem tujkom. Z izkoriščanjem predstavitve antigena preko endogene ali eksogene poti, lahko vplivamo na učinkovito aktivacijo imunskega odziva.

Za primerno aktivacijo imunskega sistema je potrebna:

- prisotnost zadostne količine antigena APC, zlasti makrofagom in dendritičnim celicam,
- nadzorovana predstavitev antigenskih peptidov tarčnim imunskim celicam (T limfociti CD4⁺ in/ali CD8⁺),
- proliferacija efektorskih celic kot so citotoksični limfociti T (CTL) in plazmatke - ohranitev aktiviranega imunskega sistema daljši čas (1).

Boljša predstavitev antigenov, ki bi jo dosegli z učinkovito dostavo antigenov fagocitnim APC, bi omogočila močnejši imunski odziv in s tem učinkovitejše odstranjevanje okuženih in rakavih celic (2). Zaradi sposobnosti makrofagov in dendritičnih celic za privzemanje nanodelcev, so le-ti primerna tarča za ciljano zdravljenje, ki bi povzročila učinkovit imunski odziv.

V primeru prekomernega celičnega ali humoralnega imunskega odziva, ki nastopi pri različnih avtoimunskih obolenjih ter v primeru limfoproliferatornih bolezni, pa so primerna tarča zlasti limfociti. Zaradi specifičnih limfocitnih površinskih molekul lahko dosežemo ciljano dostavo z nanodelci kljub heterogeni porazdelitvi limfocitov v organizmu.

V nadaljevanju bomo predstavili lastnosti nanodelcev kot dostavnih sistemov, načine vgrajevanja klasičnih in proteinskih učinkovin, predstavili izdelavo tarčno-specifičnih nanodelcev ter značilnosti specifičnega ciljanja posameznih populacij imunskih celic z nanodelci.

2 Lastnosti nanodelcev

Nanodelci so med številnimi znanimi dostavnimi sistemi nanometrskih velikosti izredno privlačni dostavni sistemi (3). So trdni koloidni delci velikosti 10-1000 nm. Zgrajeni so iz nosilnega ogrodja, v katerih je učinkovina raztopljena ali dispergirana ali na katere je učinkovina adsorbirana ali kovalentno vezana (4). Tovrstni dostavni sistemi se odlikujejo po izvrstni zmogljivosti vgradnje učinkovine in omogočajo kontrolirano sproščanje učinkovine kot tudi zaščito pred razgradnjo (5,6). Po intravenski aplikaciji se nanodelci kopičijo v tkivih mononuklearnega fagocitnega sistema ter tudi v tumorskem tkivu, kar je posledica tako imenovanega EPR (enhanced permeability and retention) učinka, pri katerem se nanodelci zadržujejo v tkivih z žiljem s povečano prepustnostjo (7). Z vgradnjo tarčno-specifičnih ligandov na njihovo površino (aktivno ciljanje) pa dosežemo specifično ciljanje v posamezne celice ali tkiva.

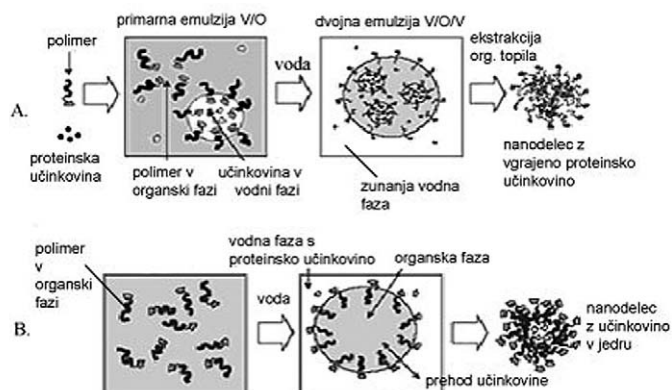
2.1 Vgrajevanje učinkovin v nanodelce

Vgradnja učinkovine v ogrodje nanodelcev lahko poteka med samo izdelavo ali pa z adsorbcijo na že formirane nanodelce. Pri prvi metodi lahko pride do kovalentne vezave med učinkovino in polimerom. Pri adsorbciji učinkovine pa je nastala interakcija med adsorbirano učinkovino in nanodelcem lahko nestabilna, zlasti po vnosu pripravka v organizem (4).

Uspešnost vgradnje učinkovine v nanodelce je odvisna od kemične sestave polimera, molekulske mase, interakcij učinkovina-polimer in prisotnosti funkcionalnih skupin (esterskih ali karboksilnih) (4,8). V nanodelce iz hidrofobnih polimerov (PLA - ang. polylactic acid, polimlečna kislina; PLGA - ang. polylactic glycolic acid, poli(mlečna glikolna) kislina) lažje vgrajujemo lipofilne učinkovine. Vgradnja hidrofilnih učinkovin predstavlja izziv predvsem zaradi uhajanja učinkovine iz notranje v zunanjo vodno fazo.

Kljub temu pa obstajajo številne možnosti optimizacije vgradnje hidrofilnih učinkovin: izbira postopka izdelave, uporaba pomožnih snovi, ustrežna pH vrednost, neionizirana in ionizirana oblika učinkovine, molekulska masa polimera. Alternativna možnost je

kemijska vezava učinkovine preko razgradljive vezi, ki naj bi omogočila boljše vgradnjo učinkovine ter njeno kontrolirano sproščanje (8).



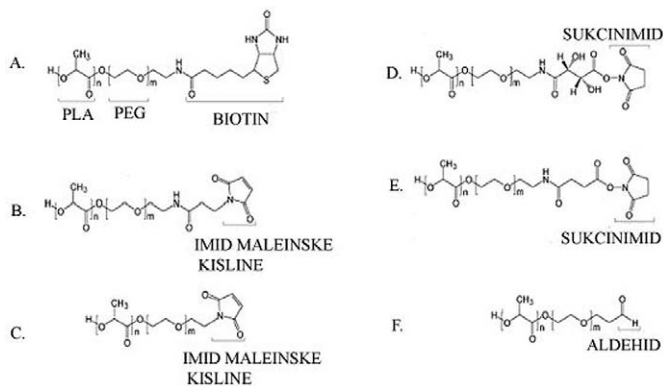
Slika 1: Vgradnja proteinske učinkovine v nanodelce z dvojno emulzijsko metodo (A) in nanoprecipitacijo (B). Sonikacija polimera, raztopljenega v organski fazi v prisotnosti vodne raztopine proteina vodi v nastanek emulzije V_1/O . Sonikacija emulzije V_1/O v prisotnosti večje količine zunanje vodne faze da emulzijo $V_1/O/W_2$. Po ekstrakciji organskega topila nastanejo nanodelci (A). Pri injiciranju raztopine polimera v organski fazi v vodno fazo s proteinom, se zgodi nanoprecipitacija. Po odparitvi organskega topila se tvorijo nanodelci (B).

Figure 1: Encapsulation of protein drug in nanoparticles by double-emulsion method (A) and nanoprecipitation (B). Sonication of polymer dissolved in organic phase in the presence of an aqueous protein solution leads to the formation of a W_1/O emulsion. Sonication of the W_1/O emulsion in the presence of outer aqueous phase gives a $W_1/O/W_2$ emulsion. Nanoparticles arise after extraction of a liquid organic phase (A). When the solution of polymer in organic phase is injected into an aqueous solution with protein, the nanoprecipitation takes place after the solvent evaporation. The nanoparticles are formed after the solvent evaporation (B).

Ena najobetavnejših aplikacij nanodelcev je ciljana dostava peptidnih in proteinskih učinkovin (9). Zaradi njihove hidrofilne narave je običajna metoda priprave dvojna emulzijska metoda (10) ali nanoprecipitacija (slika 1).

2.2 Izdelava tarčno specifičnih nanodelcev

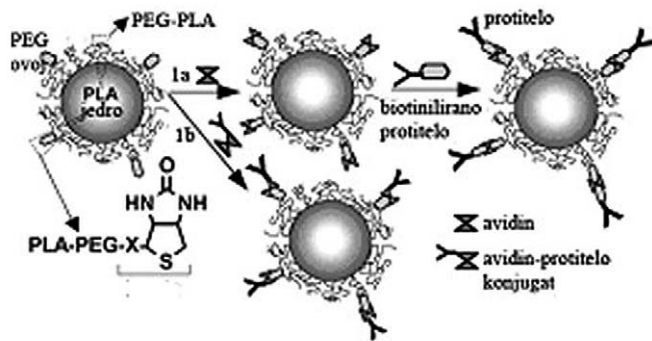
Največja prednost nanodelcev kot dostavnih sistemov je, da jih lahko konjugiramo s specifičnimi ligandi in dosežemo tarčno ciljanje. Tarčno specifične nanodelce lahko naredimo iz biopolimerov, na primer želatine ali serumskega albumina (11), pegiliranih PLGA kopolimerov z vgrajenimi reaktivnimi funkcionalnimi skupinami. Nedavno so sintetizirali številne kopolimere z uvedbo biotina (12), reaktivnimi amino (13) ter sulfhidrilnimi skupinami (14), ki jih lahko uporabimo za pritržitev proteinskih učinkovin v nadenaturirajočih pogojih (slika 2).



Slika 2: Struktura PEG-PLA kopolimera s funkcionalnimi skupinami. A-Biotin-PEG-PLA; B-maleinimido propionat PEG-PLA; C-maleinimid-PEG-PLA; D-sukcinimidil tartrat PEG-PLA; E-sukcinimidil sukcinat; F-aldehid-PEG-PLA.

Figure 2: Structure of functionalized PEG-PLA. A-Biotin-PEG-PLA; B-maleinimido propionate; C-maleimide-PEG-PLA; D-succinimidyl tartrate PEG-PLA; E-succinimidyl succinate PEG-PLA; F-aldehyde-PEG-PLA

Interakcija biotin-avidin je izredno močna ($K_D = 10^{-15}$ M) in zelo primerna za povezavo nanodelcev z biotiniliranimi protitelesi preko avidinskega vmesnika (15) oziroma za vezavo konjugatov avidin-protitelo na biotiniliran polimer nanodelcev (slika 3).



Slika 3: Priprava imunonanodelcev na osnovi interakcije biotin-avidin.

Figure 3: Manufacturing of immunonanoparticles via interaction biotin-avidin.

3 Specifično ciljanje imunskih celic z nanodelci

3.1 Specifično ciljanje makrofagov z nanodelci

Makrofagi so imunske celice, ki služijo prepoznavanju in odstranjevanju spremenjenih in starajočih celic, delcev ter invazivnih mikrobov in so sposobni endocitoze makromolekulskih ligandov

preko številnih specializiranih receptorjev na plazemski membrani (16). Ciljana dostava učinkovin makrofagom je zlasti pomembna v primeru infekcijskih bolezni, pri katerih makrofagi služijo kot mesto proliferacije znotrajceličnih mikrobov (npr. pri tuberkulozi, brucelozi, legionarski bolezni, listeriozi, salmoneloz) (17). Večji vnos učinkovin v makrofage dosežemo z vgrajevanjem učinkovine v nanodelce, ki jih makrofagi fagocitirajo, kar znatno poveča učinkovitost delovanja. Tako so pri vezavi učinkovin amfotericina B, primakina ter tudi pentamidina na nanodelce dosegli večjo učinkovitost proti znotrajceličnemu patogenu *Leishmania donovani* in manjšo toksičnost v celičnih kulturah, kot v primeru raztopine (18, 19). Prednost ciljanega vnosa učinkovin z nanodelci je zlasti posledica selektivnega celičnega privzema in doseganja višjih koncentracij učinkovin v makrofagih (20).

Vlogo makrofagov so proučevali v kokulturi makrofagne celične linije J774.A1 in M5076 celic retikularnega sarkoma, ki so ji dodali nanodelce z doksorubicinom (21). Dokazali so, da je citotoksični učinek doksorubicina (IC_{50}) 5 krat večji v kokulturi kot pa na samih celicah retikularnega sarkoma, in sicer tako v prosti obliki, kot vgrajenega v nanodelce. Kljub temu, da je prost ali v nanodelce vgrajen doksorubicin enako učinkovit v sistemu *in vitro*, pa ni tudi *in vivo*, saj vgradnja v nanodelce povzroči kopičenje v Kúpfferjevih celicah in s tem manjšo tkivno distribucijo kot pri prostem doksorubicinu. Makrofagi torej služijo kot rezervoar učinkovine po fagocitozi nanodelcev. Hkrati nanodelci povzročijo aktivacijo makrofagov, respiratorni izbruh ter sproščanje citotoksičnih dejavnikov iz makrofagov, kar učinkuje sinergistično doksorubicinu (21).

Pomembna terapevtska tarča so tudi monociti in makrofagi v aterosklerotičnih lezijah. Ko prepoznajo poškodbo, se aktivirajo in izražajo specifične celične adhezijske molekule, ki omogočajo migracijo v intimo žile, kjer izločajo vnetne citokine, kemokine in metaloproteaze matriksa, ki poslabšajo te lezije. Nanodelci predstavljajo obetaven pristop za modulacijo teh vnetnih procesov z dostavo anti-proliferativnih ter anti-remodelirajočih učinkovin na mesto vnetja. Z vgradnjo paklitaksela, močne anti-neoplastične učinkovine v albuminske nanodelce, so dosegli zmanjšanje rasti neointime po intravenski aplikaciji v kunce (22).

Makrofagi v centralnem živčnem sistemu povzročajo nevroinflamatorne bolezni in so pomembna tarča zlasti pri zdravljenju multiple skleroze (MS), vnetne bolezni centralnega živčevja. Pri eksperimentalnem alergijskem encefalomielitisu, ki služi kot živalski model MS, so pri podganah z odstranitvijo makrofagov uspeli preprečiti klinično manifestacijo bolezni (23). Znano je, da pri MS povečana prehodnost hematencefalne membrane omogoča prehod nanodelcev in so zato obetaven dostavni sistem za zdravljenje tovrstnih nevroloških motenj v prihodnosti.

Po endocitozi nanodelcev v makrofage, se le-ti prenesejo v lizosome, kjer se razgradijo in sprostijo učinkovino. Da bi se izognili razgradnji učinkovine v kislem okolju lizosoma so razvili nove strategije za dostavo učinkovine v citoplazmo. Za destabilizacijo lizosomske membrane dodajajo v nanodelce kationske površinsko aktivne snovi. Drugačen pristop izkorišča polimere s sposobnostjo ohranjanja pH vrednosti med 7.2 in 5.0, kot so polietilenimini (PEI) in imidazol-

vsebujoči polimeri, ki lahko pufrajo endosom in potencialno inducirajo njegovo predrtje (24). Klasični primer citoplazemske dostave je tudi uporaba pH občutljivih polimerov. Le-ti ostanejo nespremenjeni pri nevtralnem in bazičnem pH, v kislem okolju pa se razgradijo in destabilizirajo membrano lizosoma. Pri tem sprostijo svojo vsebino sprva v lizosom in nato v citoplazmo. Koncept citoplazemske dostave so izpopolnili s koenkapsulacijo listeriolizina O, ki permeabilizira membrano fagosoma za prehod nosilca.

3.2 Specifično ciljanje limfocitov z nanodelci

Limfociti so pomembne tarče za ciljano zdravljenje, zlasti v primeru njihove hiperproliferacije, ki je opazna pri avtoimunskih obolenjih, zavračanju presadkov in levkemijah. Imunoterapija, ki jo omogočajo specifična monoklonska protitelesa, usmerjena proti antigenskim označevalcem na limfocitih, zagotavlja specifično imunosupresijo in se uveljavlja kot obetavna alternativa klasičnim učinkovinam v hematologiji in onkologiji.

Za zelo učinkovito se je izkazala vgradnja citotoksičnih učinkovin v ogrodje nanodelcev z vezanimi protitelesi proti antigenom limfocitov. Prednost takšnega pristopa predstavlja kombinacija specifičnosti ter

znatno večje dostave. Za ciljano dostavo učinkovin limfocitnim celicam je bistvena izbira tarčnega antigena na limfocitih. Med monoklonskimi protitelesi, ki jih je Evropska agencija za zdravila odobrila za uporabo v terapevtske namene kot samostojne učinkovine ali v obliki konjugatov s toksini, kemoterapevtiki ali radionuklidi, jih je 10 usmerjenih proti antigenom limfocitnih celic (Preglednica 1).

Monoklonska protitelesa za ciljanje limfocitov

Muromonab-CD3 se uporablja v terapiji za preprečevanje zavrnitve presadkov. Humanizirano anti-CD3 monoklonsko protitelo (HuM291) je usmerjeno proti invariantni ϵ verigi T celičnega receptorja CD3 in inducira apoptozo selektivno v aktiviranih T limfocitih. Je v fazi kliničnih testiranj za terapijo CD3⁺ T-celičnih limfomov (25). Dokazali so, da vezava nanodelcev s pritrjenimi protitelesi proti CD3 antigenu na limfocitih T sproži tudi receptorsko posredovano endocitozo. V primeru, da je v nanodelcih vgrajena citotoksična učinkovina, imajo nanodelci, označeni z anti-CD3 protitelesi, sinergistični učinek (15).

Pri ne-Hodgkinovem limfomu je tarčni antigen CD20, ki se nahaja na limfocitih B. CD20 je hidrofoben transmembranski protein, odgovoren za začetno aktivacijo celičnega ciklusa ter celične diferenciacije. Antigen najdemo na površini rakavih celic pri več kot 90% celic B ne-Hodgkinovih limfomov. Po vezavi rituksimaba se preko Fc regije protitelesa aktivira imunski odgovor. Predpostavljen mehanizem delovanja je vezava komplemента s posledično lizo celice (CDC, cell dependent cytotoxicity), ali pa pride do vezave Fc regije na receptor (FcR), ki se nahaja na celicah naravne imunosti in sledi odstranitev celice z aktivacijo celičnih efektorskih sistemov (ADCC, antibody dependent cell cytotoxicity). V *in vitro* poskusih so tudi nakazali možnost, da vezava protitelesa na CD20 sproži apoptotično smrt celice. Na ta način je povzročena smrt rakavih celic limfoma, vendar pa tudi normalnih limfocitov B. Beta sevanje ⁹⁰Y-ibritumomaba in ¹³¹I-tositumimaba pa hkrati povzroči poškodbe celic s tvorbo prostih radikalov v tarčnih in sosednjih celicah. Patentirali so radioimunoterapijo ne-Hodgkinovega limfoma, ki temelji na uporabi radionuklidnih nanodelcev, označenih z monoklonskimi protitelesi. Osnovna strategija tovrstnega pristopa je povečana dostava in kopičenje radionuklida na tarčnem mestu, kjer povzroči terapevtsko sevanje.

Gemtuzumab je protitelo proti CD33 antigenu in je povezan z molekulami kaliheamicina preko bifunkcionalnega povezovalca. Pri vezavi protitelesa na antigen se tvori kompleks, ki se internalizira, nato pa se v lizosomih mieloidne celice sprosti kaliheamicin, ki se veže na DNA v področju malega žleba. Posledica vezave je prekinitve dvojne vijačnice DNA in smrt celice. Vgradnja kaliheamicina v nanodelce, ki bi bili označeni z anti-CD33 protitelesi bi povečala citotoksični učinek, saj bi v nanodelce lahko vgradili znatno več kaliheamicina napram 4-6 molekulam, ki se vežejo na eno molekulo protitelesa.

3.3 Dostava antigenov dendritičnim celicam z nanodelci

Dendritične celice so celice imunskega sistema v tkivih in so profesionalne APC, sposobne stimulacije naivnih T limfocitov pri primarnem imunskem odzivu. So močnejše APC kot monociti in makrofagi ali limfociti B. To imunostimulatorno kapaciteto gre pripisati visoki ravni izražanja MHC in kostimulatornih molekul (CD40, CD80 in

Leto odobritve	Monoklonsko protitelo (zdravilo)	Tarča zdravila	Vrsta	Indikacije
1986	Muromonab (Orthoclone OKT3 [®])	CD3 na membrani limfocitov T	mišje IgG2a	zavrnitev presajenih organov
1997	Daclizumab (Zenepax [®])	receptor za IL-2 na aktiviranih limfocitih T (CD25)	humanizirano IgG1	zavrnitev presajenih ledvic
1998	Rituksimab (Rituxan [®])	CD20 na membrani limfocitov B	himerno IgG1	ne-Hodgkinov limfom
1998	Baziliksimumab (Simulect [®])	receptor za IL-2 na aktiviranih limfocitih T (CD25)	himerno IgG1	zavrnitev presajenih ledvic
2000	Gemtuzumab (Mylotarg [®])	CD33 na levkemijskih celicah	humanizirano IgG4-toksin konjugat	akutna mieloidna levkemija
2001	Alemtuzumab (MabCampath [®])	CD52 na limfocitih T in B	humanizirano IgG1	kronična limfocitna levkemija
2002	⁹⁰ Y-ibritumomab (Zevalin [®])	CD20 na membrani limfocitov B	mišje IgG1-radionuklid konjugat	ne-Hodgkinov limfom
2003	¹³¹ I-tositumimab (Bexxar [®])	CD20 na membrani limfocitov B	mišje IgG1-radionuklid konjugat	ne-Hodgkinov limfom
2003	Efalizumab (Raptiva [®])	LFA-1 antigen na levkocitih	Humanizirano IgG	terapija psoriaze
2004	Natalizumab (Tysabri [®])	$\alpha_4\beta_1$ in $\alpha_4\beta_7$ integrinov	humanizirano IgG4	multipla skleroza
2005	/	/	/	/

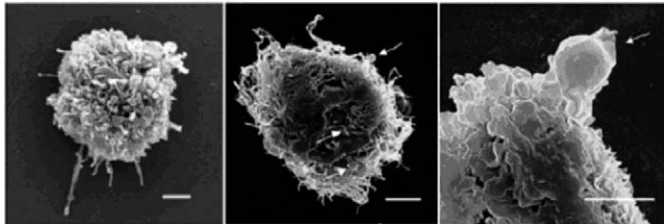
Preglednica 1: Monoklonska protitelesa, usmerjena proti imunskim celicam, registrirana kot učinkovine za klinično uporabo pri Evropski agenciji za zdravila (EMA).

Table 1: Monoclonal antibodies against immune cells, approved by European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

CD86), kot tudi njihovi sposobnosti produkcije citokinov IL-12 in IFN- α . Zatorej je splošno mnenje, da je tarčno ciljanje dendritičnih celic bistveno za razvoj uspešnega imunskega odgovora.

Dendritične celice privzamejo raztopino proteinov, peptidov, celičnih lizatov ter RNA in DNA, z namenom indukcije antigen-specifičnega imunskega odziva, saj te spojine same ne zmorejo inducirati močnega in širokega imunskega odziva, pač pa se morajo v APC razgraditi v imunogene peptide. Proteinske učinkovine običajno sprožijo močan humoralni imunski odziv, vendar šibak T celični citotoksični odziv (CTL). Zatorej je potrebno uveljaviti nove strategije, ki bi izvale močan celični in tudi humoralni imunski odziv. Nanodelci so zlasti zanimivi kot stabilni dostavni sistem antigenov (26) za aktivacijo T celično posredovanega imunskega odziva (27), saj omogočajo tako kontrolirano dostavo, kot tudi zaščito antigena. Lahko uravnavajo posamezne imunске odzive, vključno s povečanim odzivom CTL (28). Dendritične celice, stimulirane z nanodelci z majhnimi količinami antigena, lahko sprožijo močno T- celično proliferacijo in indukcijo IFN- γ . Sam učinek nanodelcev na dozorevanje dendritičnih celic pa je majhen.

Privzem biorazgradljivih PLGA delcev je pri dendritičnih celicah skoraj tako učinkovit kot pri visoko fagocitnih makrofagih in je odvisen od velikosti delcev, funkcionalnih skupin na površini in zeta potenciala (29). Nezrele dendritične celice močno privzemajo antigen, vendar pa se privzem zmanjša po dozorevanju in migraciji dendritičnih celic v sekundarne limfatične organe. Tako nezrele kot zrele dendritične celice privzemajo učinkoviteje z antigenom napolnjene nanodelce ter prazne nanodelce, ne pa tudi samih antigenov (slika 4). Eksogeni antigeni vstopijo v celice preko receptorsko posredovane endocitoze ali pinocitoze, nanodelci pa s fagocitozo (30).



Slika 4: Fagocitoza PLGA nanodelca (bela puščica) v dendritične celice. SEM posnetki kažejo dendritično celico (levo), privzem nanodelca (sredina) in ovijanje membrane okoli delca (desno). Merilo = 1 μ m (38).

Figure 4: Phagocytosis of PLGA nanoparticle (white arrow) by dendritic cells. Scanning electron microscope photomicrographs show dendritic cell (left), uptake of nanoparticle (middle) and wrapping up of cell membrane (right). Bar = 1 μ m (38).

Povečana fagocitoza nanodelcev z antigenom lahko povzroči preobremenitev endosomov in pride do odpuščanja antigena v citosol, kjer se veže na sintetizirane MHC I molekule in se predstavlja CD8⁺ citotoksičnim T limfocitom (navzkrižna predstavitev). Torej lahko dendritične celice predstavljajo proteine, dostavljene z nanodelci preko MHC I in II molekul in sprožijo CD8⁺ in CD4⁺ imunski odziv, kar

je bistveno pri sprožanju učinkovitega imunskega sistema pri tumorskih obolenjih in infekcijskih boleznih.

V tem pomenu so dendritične celice pomembna tarča za dostavo cepiv z nanodelci, saj učinkovita dostava bodisi proteinov ali genskega materiala po predstavitvi na MHC molekulah omogoča učinkovit imunski odziv. Profilaktično cepivo, ki ga sestavlja neaktivni HIV-1-konkanavalin A, imobiliziran na nanodelcih (HIV-ND), so dali miškam. HIV-ND so fagocitirale dendritične celice v pljučih in sprožile močan protitelesni imunski odziv v genitalnem predelu ter specifični citotoksični imunski odziv v vranici (31).

Dendritične celice vsebujejo številne površinske molekule, ki jih lahko koristimo za ciljno dostavo s tarčno specifičnimi nanodelci. Znani primeri površinskih molekul so: CD1a (MHC-II), ki je antigen predstavitvena molekula, CD86, CD80 in CD40 so kostimulatorne molekule, CD83 je označevalec dozorevanja, CCR7 je kemokinski receptor, vključen v transport zrelih dendritičnih celic v T celično področje bezgavk. Dodatek nanodelcev tudi spremeni raven izražanja različnih površinskih molekul dendritičnih celic, kar dodatno poveča ciljno dostavo (32).

4 Zaključek

Tarčno specifični nanodelci so dostavni sistemi izbora za zdravilne učinkovine in antigene celicam imunskega sistema v primeru številnih imunskih pomanjkljivosti, kot so imunska obolenja ter boleznim, kjer je imunski sistem kompromitiran in ne nudi ustreznega odziva, kot so rakava obolenja, virusne infekcije ter infekcije z znotrajceličnimi patogeni.

Sprožijo željen imunski odziv po predelavi antigena v antigen predstavitvenih celicah. Dostava antigenov APC z nanodelci sproži celovit efektivski imunski odziv, in sicer močan protitelesni imunski odziv in povečanje odziva citotoksičnih limfocitov proti antigenom, ki so bili vgrajeni v nanodelce. V tem smislu razvijajo nanodelce za vaccine, ki omogočajo znatno višje odzive, kot jih nudijo trenutno uporabljane adjuvantne spojine (alum, QuilA, monofosforil lipid A). Glede na nastajanje protiteles so odzivi primerljivi imunizaciji s kompletnim Freundovim adjuvansom in pri CD8⁺ celičnem odzivu primerljivi *ex vivo* pulzirajoči imunizaciji dendritičnih celic. Po drugi strani pa tolerogene dendritične celice sprožijo odziv regulatornih T limfocitov ter imunske tolerance in so terapevtska tarča v primeru avtoimunih obolenj ter pri zavračanju presadkov.

V primeru zdravljenja prekomernega celičnega ali humoralnega imunskega odziva (avtoimunska obolenja ali zavračanje presajenih organov) pa so zlasti limfociti primerna tarča za nanodelce. Na podlagi specifičnih limfocitnih površinskih molekul lahko dosežemo ciljno dostavo kljub neenakomerni porazdelitvi teh celic v organizmu, vgradnja učinkovin v nanodelce pa omogoča dostavo večjih količin učinkovine in s tem močnejši terapevtski odziv.

Prihodnost tega izredno hitro razvijajočega področja obeta izboljšanje nanodelcev kot nosilnih sistemov. Razen vloge nosilca lahko dosejajo tudi ciljanje določenih tkiv, celic in organel. Uporaba polimernih nanodelcev kot nosilcev učinkovin je že dobro raziskana. Razvoj nanodelcev za ciljno dostavo učinkovine s pomočjo vezanih ligandov, je v teku. Preučevanje nanodelcev, ki bi dosegali tako

dostavo učinkovine, ciljanje, kot tudi diagnostični ali terapevtski odziv, pa je šele na zasnovnem nivoju, vendar obstaja velika verjetnost za njihov uspešen razvoj in uporabo.

Literatura

1. Pardoll DM. Spinning molecular immunology into successful immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002, 2: 227-238.
2. Ochseinbein AF. Principles of tumor Immunosurveillance and implications for immunotherapy. *Cancer Gene Ther* 2002, 124: 12398-12399.
3. Cegnar M, Kristl J, Kos J. Oblikovanje nanodelcev s proteini. *Farm Vest* 2003, 54: 37-46.
4. Kreuter J. Evaluation of nanoparticles as drug-delivery systems. I. Preparation methods. *Pharm Acta Helv* 1983, 58: 196-209.
5. Li JK, Wang N, Wu XS. A novel biodegradable system based on gelatin nanoparticles and poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres for protein and peptide drug delivery. *J Pharm Sci* 1997, 86: 891-5.
6. Jelinkova M, Strohalm J, Plocova D, Subr V, Stasny M, Ulbrich K, Richova B. Targeting of human and mouse T-lymphocytes by monoclonal antibody-hpma copolymer-doxorubicin conjugates directed against different T-cell surface antigens. *J Control Release* 1998, 52: 253-70.
7. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* 2000, 65: 271-84.
8. Govender T, Riley T, Ehtezazi T, Garnett MC, Stolnik S, Illum L, Davis SS. Defining the drug incorporation properties of PLA-PEG nanoparticles. *Int J Pharm* 2000, 199: 95-110.
9. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Cystatin incorporated in poly-(lactide-co-glycolide) nanoparticles: development and fundamental studies on preservation of its activity. *Eur J Pharm Sci* 2004, 22: 357-364.
10. Li Y, Pei Y, Zhang X, Gu Z, Zhou Z, Yuan W et al. PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats. *J Control Release* 2001, 71: 203-211.
11. Weber C, Reiss S, Langer K. Preparation of surface modified protein nanoparticles by introduction of sulfhydryl groups. *Int J Pharm* 2000, 211: 67-78.
12. Salem AK, Cannizzaro SM, Davies MC, Tendler SJ, Roberts CJ, Williams PM, et al. Synthesis and characterisation of a degradable poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) copolymer with biotinylated end groups. *Biomacromolecules* 2001, 2: 575-580.
13. Tessmar J, Mikos A, Gopferich A. Amine-reactive biodegradable diblock copolymers. *Biomacromolecules* 2002, 3: 194-200.
14. Olivier JC, Huertas R, Lee HJ, Calon F, Pardridge WM. Synthesis of pegylated immunonanoparticles. *Pharm Res* 2002, 19: 1137-1143.
15. Dinauer N, Balthasar S, Weber C, Kreuter J, Langer K, von Briesen H. Selective targeting of antibody-conjugated nanoparticles to leukemic cells and primary T-lymphocytes. 2005, 26: 5898-5906.
16. Gordon S. The macrophage. *Bioessays* 1995, 17: 977-986.
17. Poznansky M, Juliano RL. Biological approaches to the controlled delivery of drugs: a critical review. *Pharmacol Rev* 1984, 26: 277-336.
18. Espuelas MS, Legrand P, Loiseau PM, Bories C, Barratt G, Irache JM. In vitro antileishmanial activity of amphotericin B loaded in poly(epsilon-caprolactone) nanospheres. *J Drug Target* 2002, 10: 593-599.
19. Deniau M, Durand R, Bories C, Paul M, Astier A, Couvreur P, Houin R. In vitro study of leishmanicidal agents with drug carriers. *Ann Parasitol Hum Comp* 1993, 68: 34-37.
20. Alving CR. Macrophages as targets for delivery of liposomes encapsulated antimicrobial agents. *Adv Drug Del Rev* 1988, 2: 107-28.
21. Soma CE, Dubernet C, Barratt G, Benita S, Couvreur P. Investigation of the role of macrophages on the cytotoxicity of doxorubicin-loaded nanoparticles on M5076 cells in vitro. *J Control Release* 2000, 68: 283-289.
22. Kolodgie FD, John M, Khurana C, Farb A, Wilson PS, Acampado E, Desai N, Soon-Shiong P, Virmani R. Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. *Circulation* 2002, 106: 1195-1198.
23. Huitinga I, van Rooijen N, de Groot CJA, Uitdehaag BMJ, Dijkstra CD. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats after elimination of macrophages. *J Exp Med* 1990, 172: 1025-33.
24. Pack DW, Putnam D, Langer R. Design of imidazole-containing endosomolytic biopolymers for gene delivery. *Biotechnol Bioeng* 2000, 67: 217-23.
25. Waldmann TA, Levy R, Collier BS. Emerging therapies: spectrum of applications of monoclonal antibody therapy. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000, 394-408.
26. Raychaudhuri S, Rock KL. Fully mobilizing host defense: building better vaccines. *Nat Biotechnol* 1998, 16: 1025-31.
27. Wang X, Uto T, Sato K, Ide K, Agaki T, Okamoto M, Kaneko T, Akashi M, Baba M. Potent activation of antigen-specific T-cells by antigen loaded nanoparticles. *Immunol Lett* 2005, 98:123-130.
28. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Palendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000, 18: 767-811.
29. Thiele L, Rothen-Rutishauser B, Jilek S, Wunderli-Allenspach H, Merckle HP, Walter E. Evaluation of particle uptake in human blood monocyte-derived cells in vitro. Does Phagocytosis activity of dendritic cells measure up with macrophages? *J Control Release* 2001, 76: 59-71.
30. Lutsiak ME, Robinson DR, Coester C, Kwon GS, Samuel J. Analysis of poly(DL-lactic-co-glycolic acid) nanosphere uptake by human dendritic cells and macrophages in vitro. *Pharm Res* 2002, 19: 1480-7.
31. Kawamura M, Wang X, Uto T, Sato K, Ueno M, Akagi K, Hiraishi K, Matsuyama T, Akashi M, Baba M. Induction of dendritic cell-mediated immune responses against HIV-1 by antigen-capturing nanospheres in mice. *J Med Virol* 2005, 76: 7-15.
32. Diwan M, Elamanchili P, Lane H, Gainer A, Samuel J. Biodegradable nanoparticle mediated antigen delivery to human blood derived dendritic cells for induction of primary T cell responses. *J Drug Targeting* 2003, 11: 495-507.

Samozdravljenje glavobola

Selfmedication for headache

Mihaela Tršinar

Povzetek Glavobol je ena najpogostejših težav, zaradi katere bolniki poiščejo pomoč v lekarni. Farmacevti imamo zato pomembno vlogo pri prepoznavanju bolnikov, ki potrebujejo pomoč pri zdravniku, in pri svetovanju o pravilni in varni uporabi zdravil v primeru samozdravljenja. Za zagotavljanje kakovosti lekarniških storitev pri samozdravljenju smo po priporočilih Lekarniške zbornice Slovenije pripravili protokol za samozdravljenje glavobola, upoštevaje procesni model, ko oseba želi nasvet za simptom.

Ključne besede: glavobol, samozdravljenje, protokol

Abstract Headache is one of the most common problems, for which patients are seeking help in the pharmacy. Therefore pharmacists have a crucial role in identifying patients, which need help from a doctor, and in counseling of correct and safe use of self-medication. To assure quality of pharmacy service in self-medication we have prepared a protocol for self-medication for headache, which includes a process model for when a person needs advice about his or her symptoms, under recommendations of Chamber of Pharmacy Slovenia.

Key words: headache, self-medication, protocol,

1 Uvod

1.1 Epidemiologija glavobola

Glavobol je ena človekovih najpogostejših težav, saj ocenjujejo, da je prevalenca glavobola v življenju človeka več kot 90 % (1). Je med desetimi najpogostejšimi simptomi v splošni ordinaciji in neredko predstavlja diagnostični, terapevtski in socialni problem (2). Po nekaterih podatkih v Ameriki trpi za ponavljajočimi glavoboli 40 % populacije in kar 50 % le-teh ne obišče zdravnika. Približno ena tretjina bolnikov ima tako močan glavobol, da se odloči za nakup analgetikov v lekarni (3). Za zdravljenje glavobola uporablja zdravila na recept ali v prosti prodaji tedensko 9 % odraslih Američanov, kar je primerljivo s hipertenzijo, ki je primarni vzrok za uporabo zdravil (1). Glede na razsežnosti samozdravljenja glavobola imamo farmacevti v lekarnah pomembno vlogo pri prepoznavanju bolnikov, ki potrebujejo pomoč pri zdravniku, in pri svetovanju o pravilni in varni uporabi analgetikov, da preprečimo kronično uporabo analgetikov in s tem povezane zaplete na zdravje bolnika, kot so glavobol zaradi zdravil ali okvare drugih organov (npr. analgetična nefropatija).

1.2 Etiologija, patofiziologija glavobola

Glavobol je prenesena bolečina globljih lobanjskih struktur na površino glave. Lahko nastane zaradi draženja na bolečino občutljivih struktur znotraj ali zunaj lobanje. Ko poskušamo določiti vzroke za glavobol in razložiti mehanizme nastanka glavobolov, moramo poznati področja glave, ki so na bolečino občutljiva oziroma neobčutljiva. Na bolečino občutljive strukture so vsa tkiva na glavi in nekatere znotraj lobanjske strukture: velike arterije na bazi možganov in prvi centimetri njihovih neposrednih vej, arterije možganskih ovojnic in dure, velike vene oziroma sinusi možganov in dure, nekateri deli dure, predvsem tisti ob krvnih žilah, vključno s tentorijem in diafragmo turškega sedla, možganski živci, ki vsebujejo bolečinsko nitje (V, VII, IX in X). Bolečina nastane zaradi pritiska, natega ali vnetja zgoraj omenjenih struktur. Možgani so sicer

neobčutljivi na bolečino, pomembni pa so zato, ker bolečino doživljajo in bolečinsko zaznavo modificirajo. Iztirjenje teh sistemov je eden od možnih mehanizmov za nastanek glavobolov (4, 5).

Poznamo vrsto različnih razvrstitev glavobolov, in sicer po etioloških vidikih, po fenomenologiji ter po lokalizaciji bolečine. Splošno sprejeto razvrstitev glavobola kot sindroma je objavila Mednarodna zveza za glavobol leta 1988. Ta razvrstitev je postala standard za diagnozo glavobola in je vključena v Mednarodno razvrstitev bolezni - MKB-10 (6). Zaradi novih spoznanj v diagnostiki in klinični obravnavi glavobolov so strokovnjaki nenehno dopolnjevali to razvrstitev in leta 2004 je bila sprejeta druga izdaja, poznana kot *International Classification of Headache Disorders, second edition* (ICHD-II) (7). Sistem vključuje 13 glavnih kategorij glavobolov, ki jih delimo v dve širši skupini: primarne glavobolne motnje in sekundarne glavobolne motnje. Najpogostejši, približno v 90 %, so primarni glavoboli, npr. migrena in glavobol tenzijskega tipa. Ti glavoboli niso povezani z neko boleznijo in z medicinskega stališča niso nevarni, zelo pa vplivajo na kakovost življenja. Sekundarni glavoboli so maligni, so simptom resnejšega obolenja, pojavljajo se večinoma akutno (6). Poenostavljena razvrstitev glavobolov je predstavljena v preglednici 1.

1.3 Značilnosti primarnih in sekundarnih glavobolov, pomembne z vidika samozdravljenja v lekarni

Farmacevt mora poznati bistvene značilnosti najpogostejših primarnih glavobolov in alarmantne znake sekundarnih glavobolov, da lahko oceni resnost simptomov in predlaga ustrezne ukrepe.

1.3.1 Migrena

Najbolje jo opišemo kot kompleksno stanje glavobola, o katerega mehanizmu še vedno vemo zelo malo. Ni enovit kliničen pojav, poznamo dve glavni različici:

- migrena z avro ali klasična migrena, ki se pojavlja v 80 %,

- migrena brez avre ali navadna migrena, ki se pojavlja v 15-18 % in mnoge manj pogoste vrste. Posledica migrene so nesposobnost za delo ali zmanjšan delovni učinek, zelo je prizadeta kakovost življenja.

Preglednica 1: Poenostavljena razvrstitev glavobolov (6)
Table 1: Simplify version of classification of headaches

A. Primarni glavoboli

1. Migrena
2. Glavobol tenzijskega tipa
3. Glavobol v rafalih in kronična paroksizmalna hemikranija
4. Mešani glavoboli, ki niso povezani s strukturno okvaro/boleznijo

B. Sekundarni glavoboli

1. Glavobol, povezan s poškodbo glave
2. Glavobol, povezan z žilnimi boleznimi
3. Glavoboli, povezani z nežilnimi znotrajlobanjskimi motnjami
4. Glavobol, zaradi delovanja določenih snovi ali njihove ukinitve
5. Glavobol, povezan z okužbami glave
6. Glavobol, povezan s presnovno motnjo
7. Glavobol ali obrazna bolečina, povezana z motnjo/okvaro/boleznijo lobanje, vratu, oči, ušes, nosu, obnosnih votlin, zob, ustne votline ali drugih obraznih in lobanjskih struktur
8. Nevralgija možganskih živcev in korenin ter deaferentacijska bolečina
9. Nerazvrstljiv glavobol

Razširjenost migrene:

- v razvitih državah trpi zaradi migrene najmanj ena od osmih odraslih oseb,
- pri ženskah je dva- do trikrat pogostejša kot pri moških,
- najpogostejša je med 25. in 40. letom starosti,
- 90 % bolnikov doživi prvi napad migrene pred štiridesetim letom,
- pri 70 % bolnikov se migrena pojavlja v družini.

Klinične značilnosti migrene z avro:

Razdelimo na štiri jasno razmejena obdobja:

1. Premonitorni simptomi: do 50 % bolnikov ima enega od svarilnih znakov v 24 urah: občutek jasnejšega ali meglenega zaznavanja, toposti, vzdražljivosti ali umik vase, želja po nekaterih vrstah hrane (zlasti slaščicah), čezmerno zehanje ali motnje govora. Simptomi so neizraziti.
2. Avra: najpogostejši simptomi so motnje vida (bleščeča svetloba, trepetajoče cik-cakaste črte, izpad vidnega polja na enem ali obeh očeh, iskreči skotomi), odrevenelost in mravljinčenje po polovici telesa in disfazija. Pojavi se 60 minut pred glavobolom in traja od 5 do 60 minut.
3. Glavobol: zelo huda bolečina, ki postopoma narašča in v 30-60 minutah doseže največjo intenziteto, pogosto z značilnim pulziranjem. Tipično je enostranski, čeprav je lahko tudi obojestranski. Glavobol spremljata slabost in bruhanje ali preobčutljivost za svetlobo (fotofobija) in/ali zvok (fonofobija). Glavobol se poslabša med gibanjem, zato se bolniki umaknejo v zatemnjen prostor. Traja od 4 do 72 ur.

4. Obdobje po glavobolu: traja do 24 ur, ko se bolniki počutijo izčrpani, njihove mišice so utrujene in boleče, nekateri preidejo v evforijo.

Ena od bistvenih značilnosti migrene je njena paroksizmalnost. Med jasno razmeljivimi napadi so obdobja brez glavobolov. Pogostost napadov se spreminja - od nekaj v življenjski dobi do več na teden. Sprožilni dejavniki so številni in raznoliki: hormonske spremembe, prehrana, spremembe v vremenu, nadmorski višini, dnevnem bioritmu, senzorični dražljaji in različne oblike stresa.

Prvi napad migrene z avro ob negativni družinski anamnezi glede migrene zahteva temeljito obravnavo pri zdravniku (8).

1.3.2 Glavobol tenzijskega tipa (GTT)

Večina ljudi je v življenju občutila glavobol tenzijskega tipa, saj je to najpogostejši glavobol.

Vendar zaradi njega večina ljudi ne poišče zdravniške pomoči, saj dobro reagira na enostavne analgetike. Zdravniško pomoč poiščejo bolniki takrat, ko postane glavobol kroničen ali zdravila za samozdravljenje ne pomagajo več ali so zaskrbljeni, da imajo možganski tumor.

Razširjenost:

- več kot 50 % celotnega števila glavobolov sodi v skupino tenzijskih glavobolov, je vsaj trikrat pogostejši kot migrena,
- najmanj 15 % bolnikov doživi napad pred desetim letom starosti,
- včasih ga je nemogoče odpraviti in traja vse življenje,
- 75 % bolnikov je žensk - sem sodijo tudi predmenstrualni glavoboli,
- 40 % bolnikov ima družinsko nagnjenje k glavobolu.

Klinične značilnosti:

- pri večini bolnikov je obojestranski,
- bolečina je topa in trajna, lažje ali zmerne jakosti, ki se čez dan spreminja,
- pogosto jo opisujejo kot občutek pritiska, teže ali stiskanja v pasu okrog glave, (pritisek v obliki pretesne kape ali traku), bolj pogosta je v čelnem in senčnem predelu kot v zatilju,
- glavobol je nespremenjen ali se celo izboljša ob fizični aktivnosti,
- okoli 10 % bolnikov ima tudi migreno, zato se simptomi prekrivajo,
- pri blagih oblikah se pojavi ob razpoznavnem stresu ali po njem ali zaradi pričakovanja neprijetnega dogodka,
- v kronični obliki ga bolnik zazna na začetku dneva in ga občuti kot topo bolečino ves preostanek dneva,
- traja 30 minut do 7 dni, epizodični je takrat, ko se pojavi redkeje kot 15-krat na mesec,
- kronični tenzijski glavobol je takrat, ko se pojavlja več kot 15 dni v mesecu vsaj 6 mesecev v letu in najmanj 6 let,
- ni preobčutljivosti na svetlobo in/ali hrup ali pa je prisotna samo ena od teh motenj,
- možna je blaga slabost, kot posledica anksioznosti,
- pogosta spremljevalca sta depresija in anksioznost, oziroma je glavobol njuna manifestacija,
- kronične oblike so lahko povezane z motnjami spanja, kratko sapo, zaprtjem, zmanjšanjem telesne teže, utrujenostjo, zmanjšano spolno funkcijo, motnjami menstrualnega ciklusa (2, 3, 9).

1.3.3 Glavobol ob prekomernem jemanju zdravil

Nastane zaradi vsakodnevnega jemanja ergotamina, triptanov in kombiniranih analgetikov najmanj deset dni v mesecu najmanj tri mesece. Pri monokomponentnih analgetikih se pojavi pri vsaj petnajstdnevem jemanju na mesec. Pomembnejša od sestave priprava je pogostost jemanja in odmerjanje (10). Imenujemo ga glavobol zaradi zdravil (GZZ) ali glavobol v zvezi z analgetiki, glavobol zaradi odtegnitve od analgetikov, kronični glavobol tenzijskega tipa in transformirana migrena. Sodi v sindrom dnevnega glavobola.

Razširjenost:

- prave razširjenosti ne poznamo, verjetno alarmantno visoko,
- pet- do dvanajstkrat pogostejša pri ženskah v tretjem in četrtem desetletju življenja,
- med bolniki z glavobolom je okrog 4 % takšnih, ki zlorabljajo zdravila,
- ocenjujejo, da je zloraba zdravil prisotna pri 2 % populacije,
- najpogostejši vzrok je migrenski glavobol, znan pa je tudi pri tenzijskem glavobolu.

Klinične značilnosti:

- celodnevno trajanje glavobola in spreminjajoča se jakost čez dan,
- pojavi se ob zbujanju, 46 % bolnikov ima jutranji glavobol,
- bolečina je blaga ali zmerna, obojestranska, frontalno-okcipitalna ali difuzna,
- ponavadi je ne spremljajo motnje vida ali avtonomni simptomi, vendar znake tega glavobola pogosto prikrivajo napadi migrene,
- bolniki jemljejo analgetike ves dan na tri do štiri ure,
- glavobol spremlja splošno slabo počutje, nauzeja in drugi gastrointestinalni simptomi, nemir, razdražljivost, anksioznost, depresija, motnja spomina, težko se koncentrirajo,
- ob nenadni ukinitvi analgetika se moč glavobola poveča. Pojavijo se slabost, krči v predelu trebuha, driska, nemir, nespečnost. Simptomi so še posebno pogosti pri tistih, ki uživajo kombinirane pripravke s kofeinom, v nekaterih primerih so se pojavili celo epileptični napadi (10, 11).

Pri zdravljenju GZZ se uporabljajo vedenjske tehnike in zdravila (dihidroergotamin, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NPPZ), amitriptilin). Bolnika obravnava zdravnik ambulantno ali bolnišnično.

1.3.4 Sinusni glavobol

Pojavlja se pri nekaterih infekcijskih vnetnih boleznih, pri prehladih, ki so povezani z vnetjem sinusov. Glavobol nastane zaradi draženja in otekline nosne in sinusne sluznice, kar povzroči pritisk na stene sinusov.

Klinični znaki:

- močnejši glavobol ob akutnem sinusitisu,
- bolečina se opisuje kot boleča zamašenost in je lahko periodna glede na drenažo sinusa,
- pri vnetju frontalnega in etmoidalnega sinusa je ugodnejši stoječi položaj, zato je bolečina hujša zjutraj in do popoldneva preneha,
- pri maksilarnem in sfenoidalnem sinusu pa je drenaža boljša pri ležečem položaju,
- čiščenje in pihanje iz nosu večkrat ojača bolečino.

Trajna bolečina kaže na možno bakterijsko infekcijo in jo mora zdraviti zdravnik (3).

2 Ugotavljanje bolnikovega problema in odločanje

Diagnozo glavobola vedno postavi zdravnik na osnovi anamnestičnih podatkov, splošnega in nevrološkega pregleda in različnih slikovnih diagnostičnih metod, preiskav seruma in cerebrospinalne tekočine. Prvi korak pri obravnavi glavobolov je iskanje sekundarnih znakov in ko se izključijo organski vzroki, je potrebno glavobol razvrstiti med primarne glavobole. Farmacevti v okviru postopka samozdravljenja nikoli ne postavljamo diagnoze, ampak je naša naloga ocenitev resnosti simptomov in predlagati brezpogojni obisk zdravnika, pogojni obisk zdravnika, nasvet za spremembo načina življenja ali izbiro ustreznega zdravila (12).

2.1 Nabor obveznih vprašanj in algoritem za samozdravljenje glavobola

Farmacevt bo postavil bolniku nabor obveznih vprašanj, da bo ugotovil:

- splošno telesno stanje bolnika:
 - starost,
 - spol,
 - fiziološke posebnosti (nosečnost, dojenje),
 - patofiziološke posebnosti (kronične bolezni, jetrna, ledvična okvara, srčna obolenja),
 - videz bolnika,
- naravo znakov oziroma težav:
 - trajanje glavobola, pogostost in čas pojavljanja glavobola,
 - mesto bolečine,
 - z glavobolom povezane pojave - pridruženi simptomi in znaki,
 - vrsto bolečine in njeno jakost,
 - dejavnike, ki poslabšajo ali sprožijo glavobol,
 - dejavnike, ki izboljšajo glavobol,
- dosedanje načine bolnikovega ukrepanja:
 - katero zdravljenje je bilo uspešno do sedaj (12, 13).

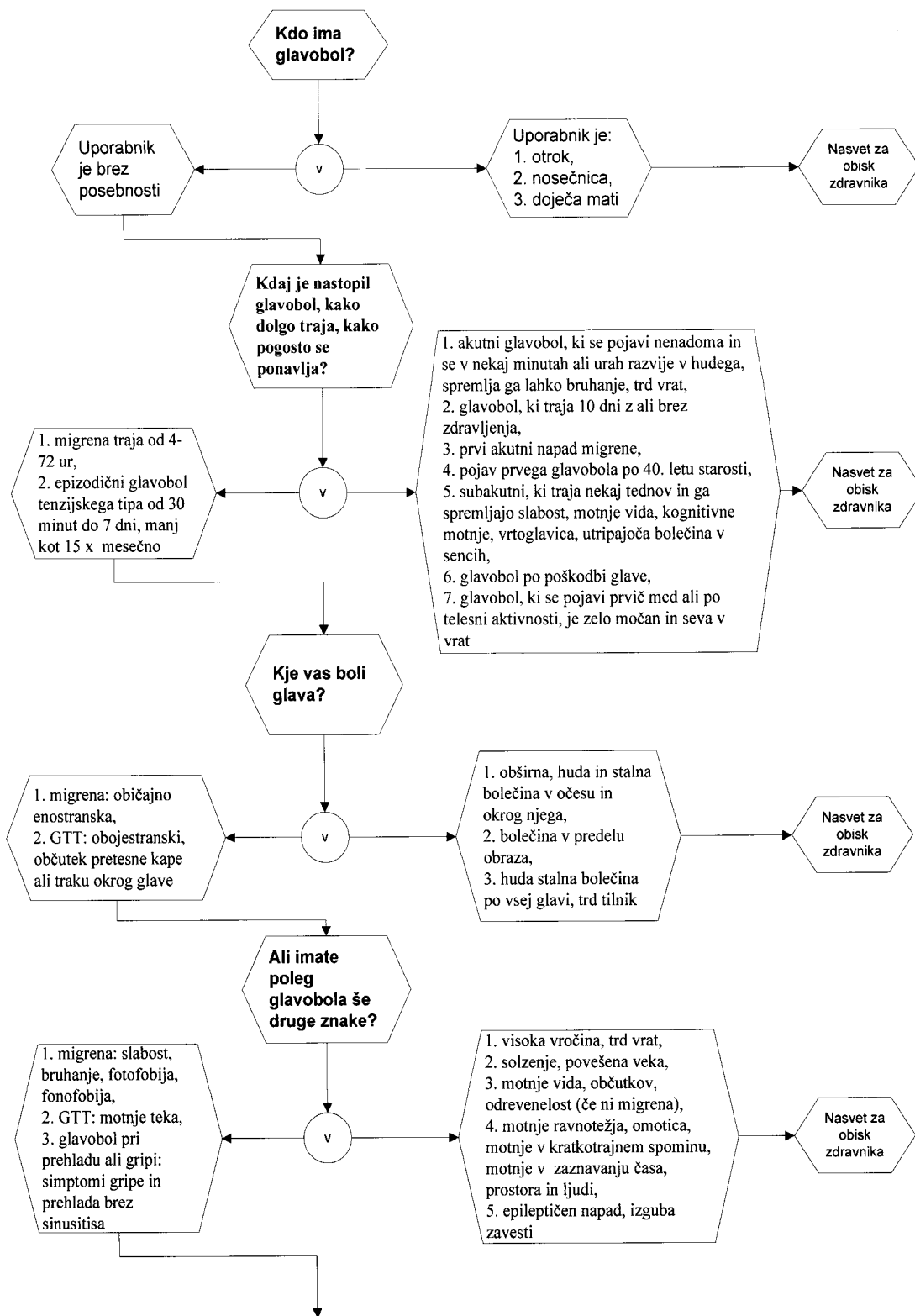
Pripravili smo algoritem za samozdravljenje glavobola po priporočilu Lekarniške zbornice, upoštevaje procesni model: Oseba želi nasvet za simptom (proces B), ki ga predstavljamo v sliki 1 (14).

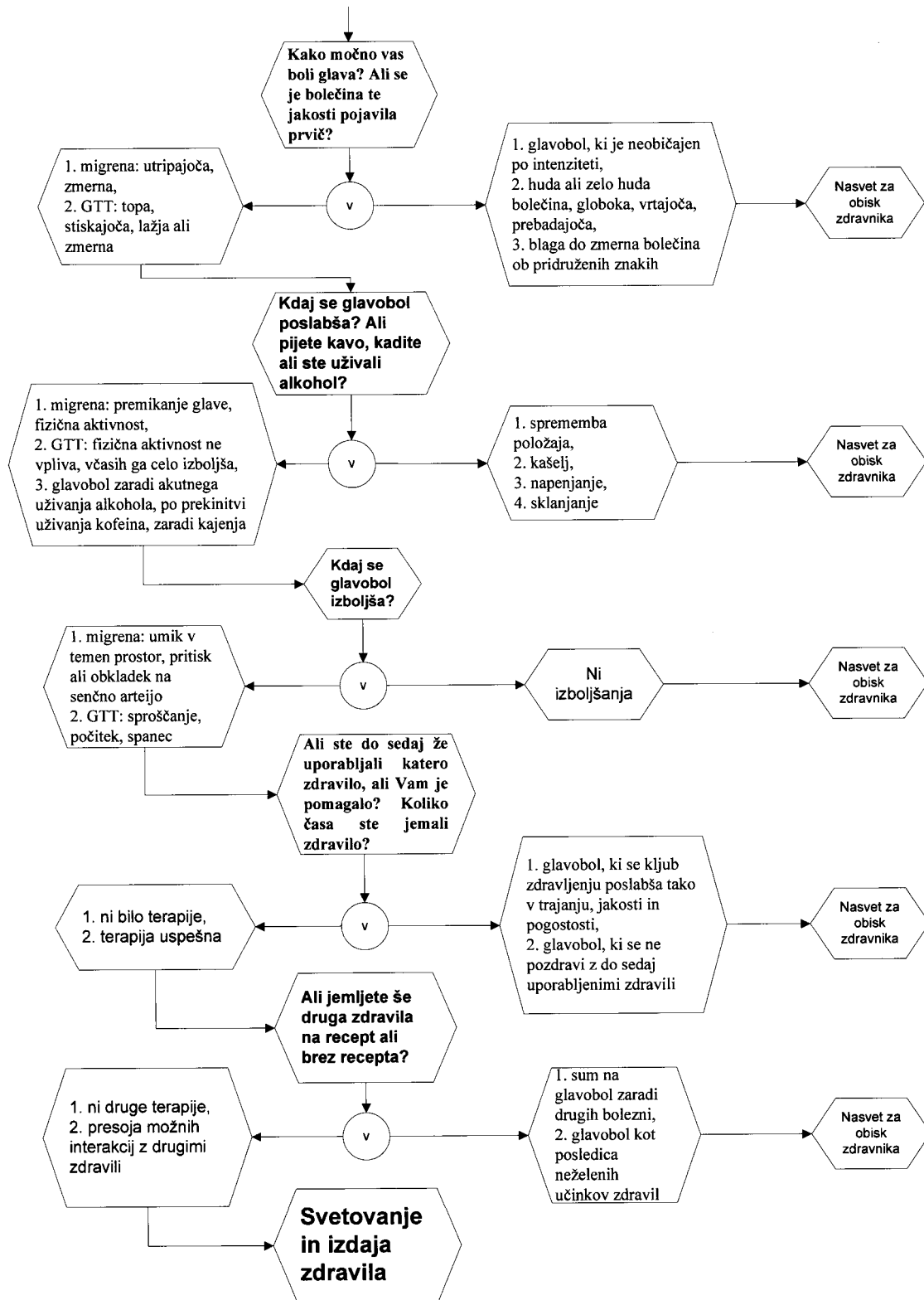
2.2 Razlaga obveznih vprašanj

2.2.1 Kdo ima glavobol? Ali je bolnik otrok, nosečnica, doječa mati?

Pri obravnavi otrok z glavobolom so stališča strokovnjakov po svetu različna. Nemci svetujejo brezpogojni obisk pri zdravniku pri otrocih starih manj kot 7 let (15). Stališče slovenskih strokovnjakov je, da vsak pojav glavobola pri otroku zahteva posvet z zdravnikom (16).

Med nosečnostjo in dojenjem odsvetujemo samozdravljenje zaradi možnih škodljivih učinkov zdravil na plod ali dojenčka. Vse obvezno napotimo k zdravniku, ker je glavobol lahko tudi simptom resnih zapletov med nosečnostjo ali po porodu.





Slika 1. Algoritem za samozdravljenje glavobola
Figure 1. Algorithm for self-medication for headache

Starost bolnika je potrebno oceniti, saj je znano, da je prevalenca in razporeditev glavobolov povezana s starostjo. Incidenca primarnih glavobolov s starostjo pada, incidenca sekundarnih pa raste. Prevalenca bolezni, ki jih lahko spremlja glavobol, je v starosti povečana, prav tako starostniki jemljejo več zdravil in se zato lahko pojavi glavobol kot neželeni učinek le-teh. Pri starejših od 65 let je kar 15 % glavobolov sekundarnih, zato vsak novo nastali ali spremenjeni glavobol potrebuje resno obravnavo pri zdravniku (17). Benigni glavoboli migrena in glavobol tenzijskega tipa se pojavijo pred srednjimi leti.

Prevalenca in razporeditev glavobolov je odvisna tudi od spola. Nekateri glavoboli so bolj pogosti pri ženskem spolu: migrena, glavobol tenzijskega tipa ali pri moškem spolu: glavobol v rafalih. Pri starostnikih je pojavnost glavobolov večja pri ženskah (17).

2.2.2 Kdaj je nastopil glavobol, kako dolgo traja, kako pogosto se ponavlja?

Za ocenitev resnosti glavobola je zelo pomemben podatek o tem, kakšen je bil začetek glavobola in koliko časa traja oziroma kako pogosto se pojavlja.

Akutni glavobol nastane nenadoma in če se razvije v nekaj minutah ali urah v hudega, predstavlja nujno stanje. Vzroki so znotrajlobanjska krvavitev ali vnetje (meningitis, encefalitis). Spremljajo ga bruhanje, vročina, trd vrat, epileptični napadi in nezavest. Akutni migrenski napad je lahko podoben subarahnoidni krvavitvi, zato ga mora obravnavati zdravnik.

Subakutni glavobol je prisoten nekaj tednov ali mesecev in je nevaren še posebno takrat, ko bolnik prej ni imel takih težav in ga spremljajo še drugi simptomi npr. povečanega znotrajlobanjskega tlaka in žariščni nevrološki znaki. Pojavlja se pri kranialnem arteritisu, tumorjih, subduralnih hematomih, v okviru poškodbenega sindroma, lahko pa je tudi začetek kroničnega glavobola, kot sta migrena in glavobol tenzijskega tipa.

Trajanje glavobola nam je lahko v pomoč pri opredelitvi glavobola, saj imata migrena in glavobol tenzijskega tipa značilno trajanje (migrena tipično traja 4-72 ur, epizodični glavobol tenzijskega tipa traja od 30 minut do 7 dni). Sekundarni glavoboli nimajo značilnega trajanja in predvsem daljšanje napadov glavobolov zahteva obravnavo zdravnika.

Pozorni moramo biti tudi na frekvenco in čas pojavljanja glavobolov. Migrenski glavoboli se lahko pojavijo kadarkoli, lahko so povezani z menstrualnim ciklusom ali pa s specifičnimi dogodki (ob vikendih, na počitnicah, v času sprostitve po stresu). Epizodični glavobol tenzijskega tipa se pojavlja manj kot 15-krat v mesecu oz. večkrat, ko postane kroničen. Glavobol v rafalih se ponavlja pojavi v rednih obdobjih, ob istem času podnevi ali ponoči in pogosto zbudi bolnika. Sekundarni glavoboli so lahko epizodični, dnevni ali nepretrgani in nimajo značilnega vzorca. Če narašča frekvenca pojavljanja glavobola, je potrebna nadaljnja obravnavo.

Pojav prvega glavobola po 40. letu starosti je simptom resne bolezni, ker se večina benignih glavobolov pojavi pred srednjo starostjo.

Glavobol, ki se prvič pojavi po fizičnem naporu, spolni aktivnosti, je lahko posledica razpoka anevrizme (6, 8, 9, 18, 19).

2.2.3 Kje vas boli glava?

Glede na lokacijo bolečine lahko zavedati, da je za sekundarne glavobole slika zelo pestra in je odvisna od organskih okvar znotrajlobanjskih struktur. Enostranski glavobol je običajen za migreno in glavobol v rafalih. Glavobol tenzijskega tipa je tipično obojestranski.

Težave z očmi se odražajo z zmerno ali hudo bolečino v čelu ali nad očmi, poveča pa se po daljšem napenjanju oči. Simptomi kažejo na možnost iritisa ali glavkoma. Bolečina, ki se je pojavila nedavno, je obširna, huda in stalna, včasih jo lahko bolnik čuti v očesu in okrog njega je znak za subarahnoidno krvavitev, navzven viden znak pa je povešana veka.

Utripajoča bolečina, ki se pojavlja v krčih, bolnik jo čuti v zatilju ali temenu, je znak visokega krvnega tlaka kot posledica tumorja nadledvične žleze.

Huda stalna bolečina po vsej glavi z občutljivim lasiščem se pojavi pri kranialnem arteritisu, ki se lahko konča ob nepravčasnem zdravljenju z izgubo vida (6, 8, 9, 18, 19).

2.2.4 Ali imate poleg glavobola še druge znake?

Pridruženi simptomi se lahko pojavijo pred glavobolom, ob ali po njem. Pri nekaterih oblikah glavobola so pridruženi simptomi značilni in številni, kot na primer pri migreni, ali glavobolu v rafalih (solzenje in pordečitev enega očesa). Pri glavobolu tenzijskega tipa so pogosto prisotni znaki depresije, motnje spanja in pomanjkanje teka. Pomembno je, da jih ločimo od simptomov, ki so pri bolniku kronično prisotni.

Če bolečina seva v vrat ali hrbtenico, poskušamo izvedeti, če je imel poškodbo glave ali hrbtenice. Sekundarni glavobol spremljajo nevrološki izpadi. Kakšni so, je odvisno od lokalizacije organske okvare (6).

Glavobol, ki ga spremljajo zmedenost, utrujenost, intelektualne motnje - izguba spomina, nezmožnost govora, je lahko posledica možganskega tumorja, subduralnega hematoma ali subarahnoidalne krvavitve. Nihanje med zavestjo in nezavestjo po poškodbi glave kaže na krvavitev v tkivih okrog možganov (3, 6).

Glavobol, ki ga spremljajo slabost, bruhanje, vročina in trd vrat, lahko kaže na možganski absces, kot posledica bakterijske, glivične ali parazitarne infekcije ali na meningitis (3).

Prisotnost nevroloških znakov (epileptičen napad, prizadet vid, bruhanje ...) kaže na nevarnost možganskega tumorja, znaki sistemskih obolenj, kot so: vročina, okužbe zgornjih dihal, okužbe ušes, sinusov ali pljuč, slabo počutje, bruhanje, vnetje žrela, pa kažejo na težave z obnosnimi votlinami (sinusitis), možgansko okužbo ali meningitis. Trd tilnik je znak slednjega (6).

2.2.5 Kako močno vas boli glava? Ali se je bolečina te jakosti pojavila prvič?

Intenziteta bolečine je zelo subjektiven dejavnik, zato se težko zanašamo na ta podatek. Za samozdravljenje je primerna blaga do zmerna bolečina.

Iz kvalitete bolečine lahko sklepamo na vrsto glavobola. Za migreno je značilna utripajoča bolečina, ki se postopoma razvije v zmerno do hudo bolečino. Tiščoča, večinoma lahka do zmerne bolečina, je značilna za glavobol tenzijskega tipa.

Bolečina pri možganskem tumorju je lahko podobna glavobolu tenzijskega tipa. Bolečina pri glavobolu v rafalih je običajno zelo huda, globoka, vrtajoča ali prebadajoča. Bolečina pri razpoku anevrizme je nenadna, eksplozivna, izredno huda, stalna, utripajoča (6).

2.2.6 Kdaj se glavobol poslabša, kaj ga sproži? Ali pijete kavo, kadite, ali ste uživali alkohol?

Prepoznavanje teh dejavnikov je pomembno za prepoznavanje resnosti glavobola. Bolniku z glavobolom intrakranialnega izvora, npr. zaradi možganskih tumorjev, se bolečina poveča, če kašlja, se napenja in nagne glavo navzdol (6).

Sprožilni dejavniki pri migreni so številni in raznoliki: hormonske spremembe, prehrana, spremembe v vremenu, nadmorski višini, senzorični dražljaji: močan hrup, močne vonjave, utripajoče luči, spremembe v dnevnem bioritmu: izpuščanje obrokov hrane ali njihovo prestavljanje na kasneje, stres in nekatere vrste hrane (sir, čokolada, citrusi ali alkohol). Zdravila, ki sprožijo migreno: rezerpin, nitrati, indometacin, oralni kontraceptivi, nadomestno hormonsko zdravljenje. Fizična aktivnost tipično poslabša bolečino v času migrenskega napada.

Glavobol tenzijskega tipa poslabšajo stresi v vsakdanjem življenju in je ponavadi najhujši proti večeru.

Vzrok glavobola je lahko tudi uživanje alkohola ali kajenje, ali po prekinitvi uživanja kofeina (pitje kave). Glavobol po uživanju alkohola nastane zaradi kopičenja toksičnega metabolita acetaldehida. Nikotin in kofein pa povzročita glavobol zaradi vpliva na žilje (3).

2.2.7 Kdaj se glavobol izboljša?

Bolnikom v času migrenskega napada koristi ležanje v zatemnjenem, mirnem prostoru. Velikokrat jim pomaga, da se naspijo in se nato prebudijo brez glavobola. Če pritisnejo na površinsko temporalno arterijo, bolečina v času pritiska popusti. Pogosto uporabljajo vroče ali mrzle obkladke.

Glavobol tenzijskega tipa bolniki ublažijo s sproščanjem, počitkom ali spancem (6, 7, 8,9).

2.2.8 Ali ste do sedaj že uporabljali katero zdravilo, ali Vam je pomagalo?

Koliko časa ste jemali zdravilo?

Pomislimo na glavobol zaradi zdravil ob dolgotrajnem jemanju analgetikov ali ergoatmina.

2.2.9 Ali jemljete še druga zdravila na recept ali brez recepta?

Pozorni smo na jemanje zdravil, ki najpogosteje povzročajo glavobol: nitrati, kalcijevi antagonisti, teofilin, hormonsko nadomestno zdravljenje, dipiridamol, levodopa, amantidin, zaviralci encima

monoaminoooksidaze (MAO), selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI), nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NPPZ), kronična uporaba antihistaminikov, barbituratov, benzodiazepinov, glukokortikoidov po prekinitvi, glikozidi, kronična uporaba analgetikov in ergotamina.

Glavobol se lahko pojavi tudi kot spremljajoči simptom pri nekaterih akutnih ali kroničnih boleznih. Primeri:

- Akutna obolenja: akutno obolenje sinusov, obolenje zob, žlez slinavk, boleznin oči (akutni glavkom), ušes, menstruacija.
- Kronične bolezni kot možen vzrok glavobola: hipertenzija, osteoporoza, psihiatrična obolenja - depresija, hiperkalcemija, huda anemija, odpoved ledvic (dializni bolniki), alergije, astma, hipoksije (3, 6, 15).

2.3 Odločanje

Na podlagi razgovora z bolnikom farmacevt svetuje brezpogojni obisk zdravnika, izda zdravilo z opozorilom o napotitvi zdravniku (pogojni obisk) ali samozdravljenje.

2.3.1 Brezpogojni obisk zdravnika:

- glavobol pri nosečnici, doječi materi ali otroku,
- glavobol, ki se pojavlja dnevno ali skoraj vsak dan (10 dni z ali brez zdravljenja),
- glavobol s spremljajočimi znaki:
 - odrevenelost, motnje občutkov, vida, ravnotežja, bolečina v predelu obraza, solzenje, omotica,
- glavobol s psihičnimi motnjami:
 - motnje v kratkotrajnem spominu, motnje v zaznavanju prostora, časa in ljudi,
- pojav prvega glavobola po 40. letu starosti,
- glavobol, ki je neobičajen po intenziteti, trajanju in lokalizaciji,
- glavobol, ki se pojavi prvič med ali po telesni aktivnosti, je zelo močan in seva v vrat,
- glavobol, povezan z visoko vročino,
- glavobol po poškodbah glave,
- glavobol, ki se kljub zdravljenju poslabša tako v trajanju, jakosti in pogostosti,
- glavobol, povezan z epileptičnim napadom ali izgubo zavesti,
- glavobol, ki se ne pozdravi z do sedaj uporabljenimi zdravili (10).

2.3.2 Pogojni obisk zdravnika (izdamo zdravilo z opozorilom o napotitvi zdravniku):

- glavobol z znaki akutnega sinusitisa,
- če se pri zdravljenju pojavijo dodatni zapleti,
- če se glavobol ne pozdravi s predlaganim zdravilom ali se celo poslabša.

2.3.3 Odločimo za samozdravljenje glavobola (nefarmakološki ukrepi, izbor zdravila)

- glavobol pri prehladu ali gripi brez znakov sinusitisa,
- epizodični glavobol tenzijskega tipa,
- blagi do zmerni napadi migrene po predhodni zdravnikovi diagnozi,
- glavobol po ukinitvi določenih snovi: po akutnem uživanju alkohola, po kroničnem pitju kave,
- glavobol zaradi izpostavljenosti tobačnemu dimu, kajenju.

3 Izbira, izdajanje in svetovanje o zdravilu

3.1 Izbira zdravila

Ko farmacevt prepozna oblike glavobolov, primerne za samozdravljenje, mora svetovati poleg samozdravljenja z zdravili tudi primerne nefarmakološke ukrepe in bolnika izobraževati, da bo opustil nezdrav življenjski slog, ki je lahko eden izmed vzrokov za nastanek glavobola. Pri izbiri zdravila moramo biti pozorni na previdnostne ukrepe, kontraindikacije in interakcije pri izbranem zdravilu. Za samozdravljenje lahko svetujemo paracetamol, acetilsalicilno kislino, ibuprofen ali natrijev naproksenat. Bolniku postavimo naslednji možni niz vprašanj:

- Ali Vam acetilsalicilna kislina povzroča težave? Ali ste imeli kdaj razjedo na želodcu ali probleme z želodcem?
- Ali ste imeli alergijo na acetilsalicilno kislino ali na katerokoli drugo zdravilo?
- Ali ste imeli kdaj alergijo na hrano, barvila in dodatke k prehrani?
- Ali jemljete zdravila za redčenje krvi, glukokortikoide?
- Ali jemljete sedaj zdravila za putiko, sladkorno bolezen, povišan krvni tlak?
- Katera druga zdravila na recept ali brez recepta jemljete?

Na podlagi zgoraj naštetih odgovorov in glede na splošno in bolezensko stanje bolnika v preglednici 2 predlagamo naslednji možni izbor učinkovin za samozdravljenje glavobola.

Preglednica 2: Izbor zdravila glede na lastnosti bolnika – bolezensko stanje (15)

Table 2: Drug therapy according to patient's characteristics - medical conditions

Lastnost bolnika	Učinkovina
starostniki (nad 65 let):	paracetamol
prisotnost vnetja	ibuprofen, natrijev naproksenat,
menstruacija	ibuprofen, natrijev naproksenat
dispeptične težave	paracetamol
sladkorni bolnik	paracetamol
atopik, alergik, astmatik	paracetamol
putika	paracetamol
hipertenzija, popuščanje srca	paracetamol
uživanje alkohola	ibuprofen, natrijev naproksenat

V preglednici 3 so našteje kontraindikacije in previdnostni ukrepi za učinkovine, ki jih najpogosteje predlagamo za samozdravljenje glavobolov.

Čeprav se zdravila, ki se izdajajo v lekarni brez recepta, smatrajo za zelo varna, pa je tudi pri njih potrebno upoštevati, da ob sočasnem jemanju z drugimi zdravili na recept lahko pride do klinično pomembnih interakcij, ki so predstavljene v preglednici 4.

Preglednica 3: Kontraindikacije in previdnostni ukrepi za paracetamol, acetilsalicilno kislino, ibuprofen, natrijev naproksenat (21)

Table 3: Contraindications and preventing measurements for paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen, naproxen sodium

	paracetamol	acetilsalicilna kislina	ibuprofen, natrijev naproksenat
kontraindikacije	<ul style="list-style-type: none"> • bolniki, preobčutljivi za paracetamol, • huda jetrna okvara, • akutni hepatitis, • hemolitična anemija 	<ul style="list-style-type: none"> • aktivna razjeda na želodcu ali dvanajstniku, • zvečana nagnjenost h krvavitvam, • 48 ur pred operativnim posegom, • znana preobčutljivost na salicilate, • astmatični napadi po jemanju salicilatov ali drugih NPPZ, • metotreksat v odmerkih 15mg/teden ali več, • zadnje tri mesece nosečnosti 	<ul style="list-style-type: none"> • probčutljivost za ibuprofen, naproksen, • aktivna razjeda na želodcu ali dvanajstniku, • znana preobčutljivost na salicilate, • astmatični napadi, urtikarija, rinitis po jemanju salicilatov ali drugih NPPZ, • zadnje tri mesece nosečnosti, • otroci lažji od 13 kg (naproksen)
previdnostni ukrepi	<ul style="list-style-type: none"> • bolniki z jetrno okvaro, • sočasno pitje alkoholnih pijač, • bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze 	<ul style="list-style-type: none"> • ob hkratnem zdravljenju z antikoagulantmi, • bolniki z razjedami prebavil v anamnezi, • jetrne ali ledvične okvare, • preobčutljivost za druga protivnetna zdravila, antirevmatike ali druge alergenske snovi, • zmanjšano izločanje sečne kisline (protin), • v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, • dojenje, • otroci in mladostniki 	<ul style="list-style-type: none"> • ob hkratnem zdravljenju z antikoagulantmi, • bolniki z razjedami prebavil v anamnezi, • nagnjenost h krvavitvam, • hude sveže rane, 48 ur pred operativnimi posegi, • bolniki z alergijami, • hudo srčno popuščanje, • povišan krvni tlak, • huda ledvična ali jetrna odpoved, • bolniki s porfirijo, • otroci pod 12 let

Preglednica 4: Priporočila za jemanje paracetamola, acetilsalicilne kisline, ibuprofena, natrijevega naproksenata z drugimi zdravili, pomembna z vidika kratkotrajne uporabe pri samozdravljenju glavobola (20, 21, 22, 23, 24)

Table 4: Recommendations for the short term use of paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen, naproxen sodium for self-medication of headaches with regards to concomitant use of other drugs

učinkovina	paracetamol	acetilsalicilna kislina	ibuprofen	natrijev naproksenat
varfarin	da (občasno do 2275 mg/ teden)	ne	ne	ne
heparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, reviparin...	da	ne	ne	ne
tiklopidin, klopidrogrel	da	ne	ne	ne
acetilsalicilna kislina 100mg, 300mg	da	ne	ne	ne
zidovudin	ne (ne več kot 7dni)	ne	da	da
rifampicin, metoklopramid, domperidon	ne	da	da	da
holestiramin	ne	ne	ne	ne
izoniazid, fenobarbital, karbamazepin	manjši odmerki	da	da	da
fenitoin	manjši odmerki	ne	ne	da
metotreksat	da	ne	ne	ne
		(15 mg/teden)		
NPPZ	ne	ne	ne	ne
sulfonilsečnine	da	ne	ne	ne
inzulin	da	ne	da	da
valproati	da	ne	da	da
glukokortikoidi	da	ne	ne	ne
digoksin	da	ne	ne	da
litij	da	da	ne	ne
ciklosporin	da	da	ne	ne

3.1.1 Razlaga preglednic o izbiri zdravil za samozdravljenje glavobola

• Acetilsalicilna kislina

Absorbira se s pasivno difuzijo v želodcu in tankem črevesu. Pomembni dejavniki, ki vplivajo na absorpcijo acetilsalicilne kisline so: farmacevtska oblika, pH želodčnega soka, praznjenje želodca, hitrost raztapljanja acetilsalicilne kisline, prisotnost antacidov in hrane v želodcu. Na voljo so različne farmacevtske oblike, iz katerih se acetilsalicilna kislina sprošča različno hitro, npr.: tablete,

gastrorezistentne tablete, šumeče tablete, orodisperzibilne tablete. Za zdravljenje glavobola priporočajo farmacevtske oblike, ki omogočajo hitro absorpcijo in s tem hitrejši nastop delovanja, kot so šumeče tablete in orodisperzibilne tablete, čeprav to nima dokazanega večjega kliničnega pomena. Šumeče tablete vsebujejo sorazmerno veliko natrija, zato so neprimerne za bolnike, ki morajo omejiti vnos natrija: bolniki s hipertenzijo, srčnim ali ledvičnim popuščanjem (3).

Odmerjanje acetilsalicilne kisline je odvisno od indikacije, vendar odmerki za samozdravljenje naj ne bi presežli 4 g v 24 urah. Acetilsalicilna kislina je primerna za zdravljenje blage do zmerne bolečine mišično-skeletnega porekla in povišane temperature.

Odmerki acetilsalicilne kisline glede na indikacijo so sledeči:

- za antiagregacijsko delovanje 2 mg/kg telesne mase,
- za analgetično in antipiretično delovanje 5–10 mg /kg telesne mase,
- za protivnetno delovanje 30-100 mg/kg telesne mase.

Za protivneten učinek je potrebno jemanje 4–6 g acetilsalicilne kisline/dan, ki se ga ne priporoča za samozdravljenje. V teh primerih je zdravilo izbora NPPZ (3, 20, 21, 22).

Neželeni učinki acetilsalicilne kisline se izražajo predvsem v gastrointestinalnem traktu zaradi lokalnega draženja želodčne sluznice in sistemskih učinkov acetilsalicilne kisline zaradi zaviranja sinteze citoprotektivnih prostaglandinov, ki uravnavajo kislost želodčnega soka, tvorbo sluzi in bikarbonata. Gastritis je posledica lokalnega draženja brez nevarnosti nastanka razjed, razjede so posledica sistemskih učinkov acetilsalicilne kisline in so asimptomatske dokler ne napredujejo. Z uporabo gastrorezistentnih oblik se izognemo samo lokalnemu draženju želodčne sluznice. Izguba krvi v gastrointestinalnem traktu se po jemanju acetilsalicilne kisline poveča z normalnih 0,5 ml na 2 do 6 ml pri zmernem jemanju acetilsalicilne kisline in je večinoma asimptomatska, razen pri kroničnem zdravljenju, ko nastane anemija zaradi pomanjkanja železa.

Pri majhnem odstotku bolnikov pa uživanje acetilsalicilne kisline povzroča obsežne krvavitve iz prebavil, ki se kažejo v hematomezi ali meleni. Pri starejših bolnikih, pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli razjede ali krvavitve v prebavilih in pri bolnikih z okvarami jeter zaradi alkoholizma obstaja večja nevarnost za nastanek akutnega hemoragičnega gastritisa zaradi acetilsalicilne kisline (3).

Alergija na acetilsalicilno kislino je redka, pojavi se pri manj kot 1 % bolnikov. Alergijo povzroča anhidrid acetilsalicilne kisline in acetilsalicilna kislina. Izraža se kot urtikarija, edem, težave pri dihanju, bronhospazem, rinitis, šok. Alergija se pojavi večinoma pri bolnikih, ki imajo astmo, urtikarijo in nazalne polipe. Pri teh bolnikih je incidenca alergije 10–30 %. Bolniki, netolerantni na acetilsalicilno kislino, so lahko v 15 % navzkrižno alergični na tartrazin - rumeno barvilo v hrani. Navzkrižna reakcija med paracetamolom in ibuprofenom pri osebah, netolerantnih na acetilsalicilno kislino, je bila od 6 % za paracetamol in 97 % za ibuprofen. Prav tako so navzkrižno alergični z drugimi NPPZ in na pirazolonske analgetike (propifenazon, metamizol). Zdravilo izbora za te bolnike je paracetamol. Tako visok odstotek navzkrižne alergije kaže verjetno na nek skupen mehanizem prej kot

na alergijo. Aspirinska astma je bolj posledica znižanega nivoja prostaglandinov, kot pa nastanka antigenov kot posledica acetiliranja proteinov. Možen mehanizem je povečanje nastanka leukotrienov npr. LTE-4.

Neželeni učinki se potencirajo z zdravili ali s stanji, ki povzročajo podobne motnje kot acetilsalicilna kislina. Bolniki, ki so ogroženi zaradi neželenih učinkov acetilsalicilne kisline, so bolniki z :

- značilno renalno ali jeterno disfunkcijo (uremijo, cirozo, hepatitisom),
- metabolnimi motnjami (hipoksijo ali hipotireoidizmom),
- nestabilnimi boleznimi (srčnimi aritmijami, epilepsijo, sladkorno bolezenijo),
- astmo.

Starejši bolniki imajo večorganske okvare, zato je za njih tveganje za nastanek neželenih učinkov večje (3, 20, 21, 22).

Kontraindikacije za uporabo acetilsalicilne kisline so med drugim posledica njenega antiagregacijskega delovanja. V trombocitih ireverzibilno acetilira encim ciklooksigenazo (COX)-1 in s tem nastane tromboksan A₂, ki ima vazokonstriktorno in proagregacijsko delovanje. Zato acetilsalicilna kislina poveča krvavenje iz razjed v gastrointestinalnem traktu, iz mandeljev po tonzilektomiji, iz zobne pulpe po ekstrakciji zob. Odmerek 650 mg acetilsalicilne kisline podvoji čas krvavitve. Zdravljenje z acetilsalicilno kislino se mora prekiniti vsaj 48 ur pred operacijo in se ne sme uporabljati za lajšanje bolečin po operaciji. Zaradi vpliva na hemostazo je acetilsalicilna kislina kontraindicirana pri pacientih s hipoprotrombinemijo, pomanjkanjem vitamina K, hemofilijo, katerokoli motnjo v krvavenju, ali peptičnim ulkusom. Večina ostalih NPPZ vpliva na agregacijo trombocitov, vendar je njihov vpliv manjši, ker se vežejo na encim COX-1 reverzibilno. Vpliv na agregacijo trombocitov je reverzibilen že v 24 urah po jemanju ibuprofena.

Acetilsalicilna kislina vpliva na izločanje sečne kisline, in sicer je rezultat odvisen od odmerka. Odmerek 1-2 g zavira tubularno sekrecijo sečne kisline brez vpliva na reabsorpcijo in povzroča naraščanje sečne kisline v plazmi. Zmerni odmerki acetilsalicilne kisline – 2 do 3 g imajo majhen vpliv na izločanje sečne kisline. Veliki odmerki – več kot 5 g na dan pa znižajo koncentracijo sečne kisline v plazmi, ker povečajo njeno izločanje skozi ledvica. Ker so to toksični odmerki, se klinično ne uporabljajo. Salicilati se zato ne uporabljajo pri putiki ali hiperurikemiji (3, 20, 21, 22).

Interakcije z zdravili

Interakcije acetilsalicilne kisline z ostalimi zdravili so številne. Analgetični odmerki acetilsalicilne kisline povečajo prosti delež valproične kisline, zato povečajo njeno nevrološko toksičnost, povzročajo utrujenost in motnje v obnašanju. Mehanizem je izpodiranje valproatov s plazemskih proteinov in zmanjšanje očistek valproične kisline. Ti bolniki lahko jemljejo paracetamol ali NPPZ.

Več kot 2 g acetilsalicilne kisline na dan poveča izločanje inzulina in potencira hipoglikemičen učinek sulfonilsečnin. Vlogo igra tudi zmanjšana vezava sulfonilsečnin na plazemske proteine. Za sladkorne bolnike je zato primernejša učinkovina paracetamol.

Alkohol medsebojno učinkuje z acetilsalicilno kislino po več mehanizmih. Izguba krvi zaradi sočasnega uživanja acetilsalicilne kisline in alkohola se za 2 krat poveča – povečan je erozivni učinek alkohola in acetilsalicilne kisline na sluznico in antiagregacijski učinek acetilsalicilne kisline. Poveča se tudi nivo alkohola v krvi po zaužitju acetilsalicilne kisline, ker je zavrti želodčna alkoholna dehidrogenaza. V primeru uživanja alkohola so NPPZ varnejša zdravila.

Acetilsalicilna kislina poveča toksičnost metotreksata - izpodriva ga iz vezave s plazemskih proteinov in zmanjša njegovo izločanje skozi ledvica. Posledice so nevarne – pancitopenija.

Klinično zelo nevarne interakcije se pojavijo ob sočasnem jemanju antikoagulantov in acetilsalicilne kisline. Do obsežnih krvavitev v prebavilih je prišlo že po enkratnem odmerku 500 mg acetilsalicilne kisline pri bolniku, ki je prejemal varfarin. Možen mehanizem je poleg kombinacije antikoagulantnega in antiagregacijskega učinka tudi izpodiranje peroralnih antikoagulantov iz vezave s plazemskih proteinov.

Povečano tveganje za poškodbe v prebavnem traktu in krvavitve nastanejo pri sočasni uporabi acetilsalicilne kisline in drugih NPPZ in acetilsalicilne kisline in kortikosteroidov.

S trombolitiki in antiagregacijskimi učinkovinami (tiklopidinom, klopogrelom) se zveča nevarnost krvavitev. Acetilsalicilna kislina se naj ne bi uporabljala pred uvedbo zdravljenja s heparinom ali nizko molekularnimi heparini, ker se poveča nevarnost krvavitev iz prebavil in nastanka spinalnih ali epiduralnih hematov ob uvajanju epiduralne ali spinalne analgezije (3, 20, 21, 22).

• Paracetamol

Je učinkovit analgetik in antipiretik, nima pa protivnetnega učinka. Za razliko od acetilsalicilne kisline deluje centralno. Natančen mehanizem delovanja ni poznan, možno mesto njegovega delovanja je encim COX-3 (23).

Paracetamol se hitro absorbira iz prebavnega trakta in se obsežno presnavlja v jetih v neaktiven konjugat z glukuronsko in sulfonsko kislino. Presnavlja se tudi z encimom citokrom P450 2E1 v hepatotoksičen vmesni metabolit, ki se razstruplja z glutationom. Ta sistem se lahko nasiti pri prekomernem odmerjanju in povzroči poškodbe jeter. Rektalna biološka razpoložljivost je približno 50 do 60 % peroralne biološke razpoložljivosti.

Pri odmerjanju paracetamola je potrebno upoštevati vsaj štiriurni razmak med posameznimi odmerki, največji dnevni odmerek za odrasle ne sme preseči 4 g v 24 urah.

Enaki odmerki acetilsalicilne kisline in paracetamola kažejo enako analgezijo. Na voljo je v obliki tablet, šumečih tablet, orodisperzibilnih tablet, peroralnih suspenzij, zrn in svečk.

Simptomi zastrupitve po akutni zastrupitvi v prvih dveh dneh ne kažejo resnosti zastrupitve. Zgodnji simptomi so slabost, bruhanje, utrujenost, zmedenost in abdominalna bolečina. Klinični znaki hepatotoksičnosti se pokažejo po dveh do 4 dneh s povišanim nivojem plazemskih transaminaz, bilirubina z zlatenico in podaljšanim protrombinskim časom. V nesmrtnih primerih je jetrna poškodba reverzibilna v času nekaj tednov oziroma mesecev. Največja

nevarnost prevelikega odmerjanja je od odmerka odvisna fatalna jetrna nekroza. Pojavita se lahko še renalna nekroza in hipoglikemična koma. Pri odraslih se pojavi hepatotoksičnost pri enkratnem odmerku 10 do 15 g (150–250 mg/kg telesne mase), smrtni odmerek je 20 do 25 g.

Ukrepi pri zastrupitvi so indukcija bruhanja, dajanje oglja in specifičnega antidota n-acetilcisteina intravensko v prvih 6–12 urah po zastrupitvi ali metionina peroralno.

Neželeni učinki ob priporočenih odmerkih so redki (alergične reakcije). Opozoriti je potrebno na hepatotoksičnost ob prekoračitvi odmerkov in na poškodbe ledvic pri kronični uporabi.

Interakcije z zdravili:

Previdnost je potrebna pri jemanju paracetamola skupaj z antikoagulanti, ker tudi občasno jemanje paracetamola, npr. več kot 2275 mg na teden, podaljša protrombinski čas in zato bolniki potrebujejo prilagoditev antikoagulantne terapije, če jemljejo večje odmerke paracetamola, npr. pri osteoartritu.

Bolniki z AIDS-om, ki se zdravijo z zidovudinom, ne smejo uporabljati paracetamola več kot 7 dni, ker se sicer poveča koncentracija zidovodina v krvi in posledično nastane mielosupresija.

Nevarnost hepatotoksičnosti se poveča ob jemanju učinkovin, ki inducirajo jetrne encime (rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin). Nevarnost hepatotoksičnosti se zveča tudi med sočasno uporabo paracetamola in izoniazida.

Večje tveganje za pojav toksičnih učinkov paracetamola je pri bolnikih z motnjami hranjenja, bolnikih z AIDS-om in alkoholikih, ker imajo manjše zaloge glutatona.

Kronično uživanje alkohola inducira encim citokrom P4502E1 in zato je povečana toksičnost paracetamola že pri terapevtskih odmerkih.

Sočasno jemanje paracetamola, acetilsalicilne kisline in NPPZ zveča tveganje za nastanek nefropatije in ledvične papilarne nekroze.

Metoklopramid in domperidon povečata hitrost absorpcije paracetamola, holestiramin pa zmanjša obseg absorpcije paracetamola (3, 20, 21, 22, 23).

• Ibuprofen, natrijev naproksenat

Vsi NPPZ se hitro absorbirajo iz prebavnega trakta in imajo veliko biološko uporabnost. Presnavljajo se v jetrih v glavnem z glukuronidacijo, izločajo se pretežno skozi ledvica. Nastop delovanja je pri obeh NPPZ približno enako hiter, ima pa natrijev naproksenat dolgotrajnejši učinek.

NPPZ imajo analgetičen, antipiretičen in protivneten učinek in se uporabljajo za lajšanje blage do zmerne bolečine nevisceralnih organov in dismenoreje. Ibuprofen je približno 3,5-krat potentnejši analgetik kot acetilsalicilna kislina in njegov analgetični učinek traja do 6 ur. Običajni odmerki so 200–400 mg na 4 do 6 ur in ne smejo preseči 1200 mg/dan. Priporočeni odmerki za natrijev naproksenat so 275 mg na 8 do 12 ur in pri samozdravljenju ne smejo preseči 825 mg na dan (3, 21).

Neželeni učinki NPPZ so večinoma posledica zaviranja konstitutivnega encima COX-1, ki je odgovoren za sintezo homeostatskih prostaglandinov. Najpogostejši so prebavni, hematološki, ledvični, jetrni, kožni, pljučni in nevrološki neželeni učinki. Klinično najpomembnejši so njihovi neželeni učinki na sluznico želodca in dvanajstnika in se kažejo kot bolečine v želodcu, dispepsija ali slabost in resni gastrointestinalni zapleti, kot so: razjede, krvavitve in perforacije. V primerjavi z acetilsalicilno kislino obe zdravili povzročata ob dolgotrajnem jemanju manj gastrointestinalnih zapletov. Večina razjed, povzročenih z NPPZ, je asimptomatskih, zato je pomembno identificirati dejavnike tveganja za tovrstne zaplete. Ti so: odmerek NPPZ in trajanje terapije, starost bolnika, spol, ulkusna bolezen v preteklosti, zdravljenje s kortikosteroidi, antikoagulanti, sočasno uživanje več NPPZ, alkohol, kajenje in okužba s *Helicobacter pylori*.

Najbolj ogroženi so starostniki, ženske bolj kot moški in tisti, ki so že imeli razjede v gastrointestinalnem traktu v preteklosti, tisti, ki jemljejo večje odmerke skozi daljši čas in sočasno jemljejo še antikoagulate ali glukokortikoide.

Neželeni učinki NPPZ na ledvicah so redkejši. Klinično pomembni edemi se pojavijo pri 3 do 5 % bolnikov, akutna ledvična okvara pa pri 0,5 do 1 % bolnikov. Previdnost je potrebna pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, dehidriranih bolnikih, bolnikih z jetrno cirozo, pri katerih vazodilatatorni prostaglandini v ledvicah vzdržujejo ravnovesje z vazokonstriktornim angiotenzinom II in pomagajo ohranjati glomerularno filtracijo. Novejša literatura navaja, da so NPPZ vzrok za približno 19 % hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja in za 40 % vseh, z zdravili povzročenih, akutnih ledvičnih odpovedi (24).

Interakcije z zdravili:

Potrebno se je izogibati sočasnemu dajanju obeh NPPZ in metotreksata, ker pride do zmanjšane ledvične funkcije ali celo do ledvične odpovedi.

Interakcija z litijem ima za posledico povečane serumske koncentracije litija in povečane farmakološke in toksikološke učinka litija. Posledica interakcije s ciklosporinom je povečana nefrotoksičnost ciklosporina in obeh NPPZ. Izogibamo se tudi sočasnemu jemanju NPPZ in digoksina, ker je to učinkovina z ozkim terapevtskim oknom in povečanje plazemskih koncentracij vodi v toksične učinke digoksina (24).

Sočasno jemanje acetilsalicilne kisline in ibuprofena ima za posledico zmanjšan antiagregacijski učinek acetilsalicilne kisline. Pojavlja se tako imenovana aspirinska toleranca in neuspeh kardioprotektivne terapije z aspirinom. Razlaga za ta pojav je tekmovanje za dostop do trombocitne COX-1. NPPZ se vežejo na aktivno mesto encima reverzibilno in onemogočijo dostop acetilsalicilni kislini za ireverzibilno vezavo in inhibicijo nastajanja tromboksana, kar je podlaga za antiagregacijsko delovanje acetilsalicilne kisline. Ko se ibuprofen sprostí s vezavnega mesta, se del acetilsalicilne kisline že izloči iz telesa. Samo občasno jemanje ibuprofena ima manjši vpliv zaradi dolgotrajnega učinka acetilsalicilne kisline, pomemben pa je pri rednem jemanju ibuprofena. Priporoča se jemanje ibuprofena vsaj 30 minut po zaužitju ali 8 ur pred zaužitjem konvencionalni tablet

acetilsalicilne kisline. Za gastrozestantne tablete acetilsalicilne kisline do sedaj ni ustreznih zanesljivih priporočil za časovni razmik glede jemanja ibuprofena. Predvideva se, da tudi drugi NPPZ lahko delujejo na podoben način, zato je FDA izdala priporočila, da se pri zelo ogroženi populaciji za kardiovaskularne dogodke namesto NPPZ uporabljajo drugi analgetiki v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (26).

NPPZ zmanjšajo učinkovitost antihipertenzivnih zdravil, in sicer diuretikov, zaviralcev ACE, zaviralcev receptorjev beta in centralno delujočih antihipertenzivov. To si razlagajo z inhibicijo sinteze ledvičnih prostaglandinov in posledično zmanjšanim krvnim pretokom v ledvicah in tubularno sekrecijo učinkovin ter vplivom na renin-angiotenzinski sistem. Povečanje krvnega tlaka je v povprečju za 5 mm Hg (24, 25).

3.2 Izdajanje in svetovanje o zdravlilu

Svetovanje o pravilni uporabi analgetikov za samozdravljenje je zelo pomembno. V Ameriki 47 % ljudi ne prebere navodil za uporabo zdravil, 43 % ljudi se ne zaveda nevarnosti ob jemanju teh zdravil skupaj z ostalimi zdravili, ki jih dobijo na recept (3).

Bistveno priporočilo za samozdravljenje glavobola z zdravili je, da samozdravljenje ne sme trajati več kot 3 dni zaporedoma in ne več kot 10 dni v mesecu (10, 15).

Farmacevt ima ob izdaji zdravila svetovalno vlogo (seznanj bolnika z bistvenimi lastnostmi zdravila in načinom jemanja), preventivno vlogo (čimbolj smotrna uporaba analgetikov) in izobraževalno vlogo (svetuje zdrav življenjski slog in nefarmakološke ukrepe). Dolgotrajno jemanje analgetikov vodi lahko v glavobol zaradi zdravil in povzročata številne neželene učinke zdravil, predvsem pa analgetično nefropatijo. Nastanek bolezni je odvisen od celokupne količine zaužitih analgetikov. Analgetično nefropatijo povzroči lahko katerikoli analgetik, opozarjajo pa predvsem na uživanje kombiniranih pripravkov s kofeinom. Za okvaro ledvic je nevarno uživanje 0,5 do 1 g kombiniranih analgetikov (približno 4 tablete) dnevno tri leta. Nevarno je vsakodnevno jemanje kombiniranih pripravkov zaradi poživiljajočega učinka kofeina in povratnega glavobola ob odtegnitvi kofeina. Tudi pri nas se zato pri samozdravljenju glavobolov daje prednost monokomponentnim analgetikom (3, 16).

Nemško združenje za glavobol (DMKG) je pripravilo priporočila za samozdravljenje glavobola na podlagi sistematičnega pregleda člankov v bazi Medline, Cochrane Library, in sicer na primerjavi dvojno slepih, kontroliranih kliničnih študij o učinkovitosti zdravljenja glavobolov z analgetiki in njihovi varnosti. To predstavlja veliko prednost pred izkustvenimi priporočili, ki so temeljile zgolj na posameznih primerih in morda celo napačni interpretaciji kliničnih študij. Za fenazon in propifenazon ni znanstveno potrjenih študij o učinkovitosti in varnosti pri samozdravljenju glavobolov, obstajajo pa pozitivne klinične izkušnje (10). Sta dobra analgetika in antipiretika, ki imata tudi spazmolitičen učinek. Njuna slabost je, da povzročata alergije. Alergij na propifenazon je 1-2 %, podobno kot alergij na penicilin. Propifenazon ima hiter nastop delovanja, 15 do 30 minut po zaužitju, vendar traja njegov učinek samo 1 do 3 ure, zato se praviloma daje v kombinacijah (20).

Učinkovine, ki jih navajamo v protokolu, imajo prednost pri izbiri, zavedati pa se moramo dejstva, da so tudi drugi analgetiki ali

kombinacije prav tako učinkovite in varne ob pravilni in kratkotrajni uporabi. Izbira analgetika s strani bolnika je predvsem izkustvena, vloga farmacevta pa je, da kadarkoli je le možno svetuje monokomponentne pripravke (5, 19).

3.2.1 Samozdravljenje blage do zmerne diagnosticirane migrene

Nefarmakološki ukrepi:

- izogibati se dejavnikom, ki sprožijo napade: močan hrup, močne vonjave, utripajoče luči, izpuščanje obrokov hrane ali njihovo prestavljanje na kasneje,
- izogibati se telesnemu in duševnemu stresu,
- izogibati se nekaterim vrstam hrane (sir, čokolada, citrusi ali alkohol); predvsem tista, ki vsebuje
 - tiramin (rdeče vino, sir),
 - fenilalanin (umetne sladila, aspartam),
 - natrijev glutamat (azijska hrana),
 - kofein (kava, čaj, cola, čokolada),
 - teobromin (čokolada).
- ob glavobolu umik v temen prostor, počitek,
- uporaba vrečke z ledom ali pritisk s prsti na senčno arterijo.

Samozdravljenje z zdravili:

- acetilsalicilna kislina v enkratnem odmerku 1000 mg,
- ibuprofen v enkratnem odmerku 400 mg,
- paracetamol v enkratnem odmerku 1000 mg,
- natrijev naproksenat v odmerku do dvakrat 275 mg (naenkrat ali z enournim presledkom),
- kombinacija: acetilsalicilna kislina 500 mg, paracetamol 400 mg, kofein 100 mg (1, 10).

Zdravila je potrebno vzeti čimprej ob prvih znakih glavobola. Priporočajo se farmacevtske oblike s hitro absorpcijo (šumeče tablete, orodisperzibilne tablete). Paracetamol se po rektalni uporabi absorbira bolje kot po peroralni uporabi.

Če je nastop migrene predvidljiv, npr. pred menstruacijo, je dobro jemati NPPZ dva dni pred menstruacijo in med menstruacijo. Učinek izboljša sočasno jemanje metoklopramida.

Profilaktično zdravljenje je indicirano, kadar ima bolnik dva ali več napadov na mesec, ki se ne odzovejo na zdravljenje. Traja največ 6 mesecev in ga obvezno vodi zdravnik.

Pri pacientih z migreno so opazili nizek nivo magnezija, zato je smiselno preventivno jemanje magnezija (3).

3.2.2 Samozdravljenje epizodnega tenzijskega glavobola:

Nefarmakološki ukrepi:

- sprostitvene vaje, masaže so koristne za premagovanje telesne napetosti,
- počitek, spanec,
- izogibati telesnemu in duševnemu stresu.

Samozdravljenje z zdravili:

- acetilsalicilna kislina v enkratnem odmerku 500–1000 mg,
- ibuprofen v enkratnem odmerku 400–600 mg,

- paracetamol v enkratnem odmerku 500–1000 mg,
- natrijev naproksenat v odmerku do dvakrat 275 mg (naenkrat ali z enournim presledkom),
- kombinacija: acetilsalicilna kislina 500 mg, paracetamol 400 mg, kofein 100 mg (10, 16).

3.2.3 Samozdravljenje glavobola ob gripi in prehladu

Nefarmakološki ukrepi:

- počitek, topli napitki z limono ali vitaminom C.

Samozdravljenje z zdravili:

- uporaba nazalnih dekongestivov ali fiziološke raztopine za izpiranje nosu,
- uporaba paracetamola, acetilsalicilne kisline, ibuprofena ali natrijevega naproksenata v priporočenih odmerkih (16).

3.2.4 Samozdravljenje glavobola po akutnem uživanju alkohola, izpostavljenosti cigaretnemu dimu, ob prekinitvi uživanja kave

Nefarmakološki ukrepi:

- počitek, sprehod v naravi.

Samozdravljenje z zdravili:

- uporaba ibuprofena ali natrijevega naproksenata v priporočenih odmerkih po akutnem uživanju alkohola (3),
- glavobol ob prekinitvi uživanja kave se izboljša ob jemanju 100 mg kofeina (6).

3.2.5 Glavobol ob gripi, prehladu z znaki sinusitisa

Bolnika napotimo k zdravniku in svetujemo uporabo naslednjih zdravil:

- analgetik s protivnetnim učinkom: ibuprofen, natrijev naproksenat,
- nazalni dekongestiv, fiziološka raztopina za izpiranje nosu (3, 20).

4 Dokumentacija

Farmacevt vodi v lekarni predpisano dokumentacijo o bolniku, evidenco o napotitvi zdravniku, sporočilo zdravniku po priporočilu Lekarniške zbornice (12).

5 Zaključek

Zaradi pogostnosti pojavljanja glavobola in njegove velike razsežnosti samozdravljenja je zelo pomembna vloga farmacevta kot najbolj dostopnega zdravstvenega delavca, da oceni resnost simptomov in svetuje samozdravljenje le v primeru, ko je ta način zdravljenja za bolnika tudi varen. Velik napredek v izvajanju samozdravljenja v lekarni predstavljajo protokoli in smernice za obravnavo posameznih simptomov, saj na tak način zagotovimo ne samo kakovostnejšo oskrbo ampak tudi evidenco o opravljeni lekarniški storitvi. Preko komunikacije z zdravniki pa nam omogoča tudi evalvacijo našega svetovanja in pripomore, da svoje postopke nenehno izboljšujemo in sledimo napredkom v terapiji.

6 Literatura

1. Kaniecki R. Headache Assessment and Management. JAMA 2003; 289: 1430-1433.
2. Tetitkovič E. Delitev glavobolov. Med razgl 1999; 38 (4): 9-18.
3. Lipman AG, Jackson II KC. Headache and Muscle and Joint Pain. In: Handbook of Nonprescription Drugs. 12th ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000: 41-77.
4. Vodušek DB. Nevrofiziološki vidiki glavobolov. Med razgl 1999; 38 (4): 69-82.
5. Guyton CA, Hall JE. Headache. In: Textbook of Medical Physiology, 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2000: 560-561.
6. Pogačnik T. Sekundarni glavobol: razvrstitev in klinični pristop. Med razgl 2000; 39 (9): 3-10.
7. Olesen J: The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed: Application to Practice. Funct Neurol. 2005; 20(2): 61-68.
8. Pogačnik T. Migrena: Diagnostični kriteriji, klinična slika in zdravljenje. Med razgl 1999; 38 (4): 19-33.
9. Žvan B. Glavobol tenzijskega tipa. Med razgl 1999; 38 (4): 47-54
10. Haag G, Evers S, May A et al. Selbmediaktion bei Migräne und Kofschmerz vom Spannungstyp. DAZ 2002; 48: 5856-5870.
11. Zaletel M. Glavobol ob prekomernem jemanju zdravil. Med razgl 2000; 39 (9):69-75.
12. Frankič D. Zagotavljanje kakovosti lekarniških storitev pri samozdravljenju. Farm Vestn 2002; 53: 155-160.
13. Paulin M. Procesni modeli izvajanja protokolov za samozdravljenje. Farm Vestn 2002; 53:161-164.
14. Čufer A, RSK za lekarniško farmacijo. Procesni model za svetovanje pri samozdravljenju v lekarni. Lekarništvo 2004; 3-4: 34-39.
15. Braun R, Schulz M. Kopfschmerzen/Nicht-opioide Analgetika. In: Selbstbehandlung Beratung in der Apotheke. 2nd ed. Frankfurt am Main: Govi-Verlag 1994: K-20.
16. Podlogar J., Ham I, Pogačnik T. Obravnava bolnika z glavobolom-farmaceutovo svetovanje. In: Samozdravljenje Možnosti in perspektive samozdravljenja. Brdo pri Kranju: Slovensko farmacevtsko društvo, 2001: 146-149.
17. Vodušek DB. Glavobol pri starejših. Med razgl 2000; 39 (9): 63-67.
18. Žvan B. Zdravljenje migrenskega napada in preventivno zdravljenje migrene. Nevrološki dnevi 2005.
19. Harman RJ. Headache. In: Handbook of Pharmacy Health-care. London: The Pharmaceutical Press 1990: 439-442.
20. Verspohl EJ. Analgetika mit antipyretischer und antiphlogistischer Wirkungskomponente. In: Arzneimittelneben- und wechselwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1991: 384-410.
21. www. zdravila. net, december 2006.
22. www. thomsonhc.com, december 2006.
23. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? Farm Vestn 2005; 56: 229-240.
24. N Krčevski-Škvarč, J Rozman- Marčič, M Ivanuša. Nekateri novejši pogledi na nesteroidne antirevmatike. Zdrav Vestn 2001; 70: 405-13.
25. M. Bogataj. Interakcije inhibitorjev ciklooksigenaze 2 in drugih nesteroidnih antirevmatikov. Farm Vestn 2004; 55: 129-136.
26. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2006-4.

Internet Pharmacies and Pharmacy Practice in the EU

Giovanni Mancarella

The increased use of the Internet and the development of e-health applications offer specific advantages and opportunities for the public and for health care providers. Pharmacy opportunities for service improvement are created by the development of information and communications technology ("ICT"). However, at the same time, the expansion of Internet use poses specific challenges such as penetrating of counterfeit medicines. As we will stress throughout the presentation, where national regulation allows the sale of medicines through the Internet, the ultimate goal should always be the best interest of the patient and his/her safety, therefore services that pharmacists provide online can only supplement the face-to-face contact already provided in community pharmacy, and the regulatory framework must ensure public protection and confidence in the profession. But first of all, to speak about Internet pharmacies² it is important to put it in the right contexts, which are the European legislative framework and the case law of the European Court of Justice.

EU legislation recognises that distance selling presents particular risks. For this reason it has adopted a specific approach to this area. Two main directives were adopted with a view to approximating the laws of Member States as regards the sale and purchase of goods over the Internet. The first one is the E-commerce directive³, which establishes the basic principle that e-commerce must be permitted within the EU⁴ and in particular that the legislation of Member States must make agreements that are concluded electronically, capable of being legally binding. Furthermore, businesses working in this way are obliged to provide certain key pieces of information regarding their identity. The second EU initiative regarding general e-commerce is the Distance Selling Directive⁵. This requires that anyone selling goods at distance (not necessarily over the internet) must provide the information on certain key contract terms and also advise of a basic

right for consumers to cancel the contract made at a distance within seven days of placing a particular order. This Directive allows Members States to introduce or maintain more stringent provisions to ensure a higher level of consumer protection. From these two directives and the derogations granted by them when it comes to protect public health, it becomes clear that medicinal products are a special case and cannot be treated like ordinary consumer goods. Another piece of legislation that must be taken into consideration is the Community Code relating to medicinal products for human use⁶. It requires any regulatory authority in the EU on granting a marketing authorisation to specify whether a medicinal product is available only on prescription or not.

How all this legislation applies to Internet pharmacies came to be considered by the European Court of Justice in the DocMorris case⁷ dating back to the year 2000 when the German pharmacists' association, ABDA (the German PGEU member) filed in a Frankfurt court a complaint against DocMorris, an Internet pharmacy. DocMorris is a limited company established in the Netherlands that sells medicinal products through mail order covering the German territory. The Court decided that the national law prohibiting distance selling and advertising of medicines is compatible with Treaty provision in the case of prescription only medicines and it is not compatible for non-prescription medicines. The impact of this judgment on nation legislation varies, of course, depending whether exists or not at national level bans on the distance selling of medicines and the scope of such bans.

One of the most important points arising from the case is that Internet pharmacy is not at all harmonised in the EU. Regarding legislation on distance selling of medicines in force in the different Member States we can see that:

Giovanni Mancarella, Communications and Policy Officer
Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU)
Rue du Luxembourg 19-21, B -1000 Brussels

¹ PGEU defines an Internet pharmacy "a virtual pharmacy which offers to sell or supply medicines (or other pharmaceutical products) and/or provides other professional services over the Internet, or makes arrangements for the supply of such products or provision of such services over the Internet". This is not a legal definition but it is intended to identify the scope of the presentation.

² Directive 2000/31/EC of the European Parliament and of the Council of 8 June 2000 on certain legal aspects of information society services, in particular electronic commerce, in the Internal Market ("Directive on electronic commerce"), OJ L 178, 17.7.2000, p. 1–16, http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2000/l_178/l_17820000717en00010016.pdf

³ The legislation considered in this paper actually extends to the European Economic Area, which includes Iceland, Liechtenstein and Norway, but the EU is used for the sake of brevity.

⁴ Directive 97/7/EC of the European Parliament and of the Council of 20 May 1997 on the protection of consumers in respect of distance contracts, Official Journal L 144, 04/06/1997 P. 0019 – 0027, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31997L0007:EN:HTML>

⁵ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Official Journal L 311 of 28 November 2001, http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2001/l_311/l_31120011128en00670128.pdf

⁶ Judgment of the European Court of Justice in Case C-322/01 (Deutscher Apothekerverband eV and 0800DocMorris NV, Jacques Waterval)

- In a large number of countries the distance selling of all medicines is completely prohibited.
- In other countries distance selling is allowed but subject to certain limitations and strict controls;
- In a third category of countries this is allowed both for prescription and non-prescription medicines and there is no need for the website to be linked to a bricks-and-mortar pharmacy;
- In a fourth category of countries, it is not legally settled at national level yet;

A document that we believe it is important to introduce at this stage, are the PGEU guidelines for pharmacy services on line. These guidelines set out the guiding principles for the provision of pharmacy services online, where national regulation so permits, as regards information and advice, personnel providing online services, website appearance, security and confidentiality issues, and the requirements of the EU Directive 2000/31 on e-commerce.

To summarise:

- According to the EU Legislation and case-law: the national law prohibiting distance selling and advertising of medicines is

compatible with Treaty provision in the case of prescription-only medicines and it is not compatible for non-prescription medicines. As the European Court of Justice said: "*a national prohibition on mail order sales of medicinal products available only on prescription can be justified*".

- The increased use of the Internet and the development of e-health applications offer specific advantages and opportunities for the public and for health care providers: such as an increase of information and data-exchange and a decrease of costs. Information and data exchange among health professionals will increase. The information asymmetry between patients and providers will be reduced. The delivery of health information will become a more important and integrated part of health care delivery.
- As we will show in the presentation, it is better to regulate the sector of Internet pharmacies. The ultimate goal should always be the best interest of the patient and his/her safety, and therefore services that pharmacists may provide on line can only supplement the face-to-face contact already provided in a community pharmacy.

Internetne lekarne v Sloveniji: za kakšen model se bomo odločili?

Tatjana Kogovšek Vidmar

1 Uvod

Zagotavljanje internetnih, tudi čezmejnih zdravstvenih storitev, predstavlja povsod po svetu, tudi v Evropski uniji in v Sloveniji, področje izjemne rasti. Možnost nakupa določenih zdravil in posredovanje informacij in nasvetov o njihovi varni uporabi nedvomno izboljšuje dostop ljudi do zdravil, krajša čakalne vrste, omogoča večjo zasebnost in izbiro lekarniških storitev, hkrati pa niža cene zdravil in storitev, vse pod pogojem, da ustrezná zakonodaja ščiti potrošnike, preprečuje zlorabe ter varuje njihove osebne podatke. Ljudje si želijo in pričakujejo tudi po internetu kakovostno farmacevtsko storitev in svetovanje, četudi se ne nahajajo v pravi lekarni in ne govorijo osebno s svojim farmacevtom.

Internet je omogočil, da so zdravila postala dostopna tudi preko on-line dobaviteljev, ki nimajo nobenih profesionalnih kvalifikacij niti izkušeni pri izvajanju zdravstvenih storitev, kar seveda pomeni tveganje za pacientovo varnost, o čemer priča vrsta ponaredkov zdravil in neustreznih izdelkov, ki jih ljudje kupujejo po internetu. Ta ugotovitev je zelo pomembna, saj lahko verificirana internetna

lekarna, ki se oskrbuje z zdravili pri verificiranih dobaviteljih (ki zagotavljajo sledljivost), lekarniški poklic, znanje in poslanstvo farmacevta dokaže tudi v praksi, ker se razlikuje od drugih ponudnikov v zagotavljanju strokovnosti in pacientove varnosti. Zlorabe na tem področju pa lahko marsikaterega človeka odvrnejo od naročanja zdravil s spletnih strani, kjer ni nobene možnosti za preverbo varnosti, strokovnosti in ustreznosti ponudbe.

Britansko kraljevo združenje farmacevtov (RPSGB) se je na primer lotilo pilotne sheme za uporabo specifičnega akreditacijskega loga za internetne lekarne, ki so ustanovljene v Veliki Britaniji zato, da bi kupcem zagotovili identifikacijo zakonitih in varnih virov preskrbe. Znak bo zagotavljal, da je spletna stran povezana z resnično lekarno, po drugi strani pa dal vedeti pacientu, ki deska po spletu, da je stran povezana z RPSGB, ki tudi preverja registracijo lekarne. On-line stran mora informirati uporabnika o lastništvu lekarne, njenem naslovu in imenu ter priimku nadzornega farmacevta in kjer je to mogoče, objaviti tudi način, kako lahko preveri posamezne registracijske detaje o lekarni ali lekarnarju.

2 Pravne podlage

Prodaja in oskrba z zdravili za humano uporabo preko internetnih lekarn bi morala biti tudi v Sloveniji skladna z Evropskimi direktivami, od katerih pa nekatere dopuščajo, vsaj kar se zdravil tiče, nacionalno ureditev.

1) Distance Selling Directive (European Parliament and Council Directive 97/7 of 20 May 1997 on the protection of consumers in respect of distance contracts) je bila prva Evropska Direktiva o prodaji na daljavo (obisk zastopnika na domu, telefonska prodaja, poštna prodaja, prodaja preko interneta), ki varuje potrošnike pri tovrstnih nakupih. Ta direktiva zahteva, da mora vsakdo, ki prodaja blago in storitve na daljavo (ni nujno preko interneta) zagotavljati ključne informacije v pogodbi glede pogojev prodaje, navesti pa mora tudi osnovne potrošnikove pravice. Tudi možnost, da potrošnik od pogodbe na daljavo odstopi v roku najmanj sedem dni od naročila. Tako 14. člen te direktive določa: Takšni varnostni ukrepi lahko, če so primerni in v splošnem interesu, vključujejo tudi prepoved poslovanja, kot je na primer pospeševanje prodaje z nekaterimi proizvodi in storitvami, **še posebej z zdravili**, znotraj državnega teritorija z možnostjo prodaje na daljavo, upoštevajoč Evropsko pogodbo.

Jasno je, da so prav zdravila poseben primer in da lahko internetne lekarne in poslovanje z zdravili računa na ovire, ki ne zadevajo nikogar drugega.

V Sloveniji:

Na podlagi omenjene direktive je bil pri nas sprejet **Zakon o varstvu potrošnikov (ZVP)**, ki je bil spreminjan in dopolnjen in v prečiščenem besedilu objavljen v **Ur.listu št. 98/2004**. Obveznosti, ki jih ima po tem zakonu podjetje, se nanašajo tudi na zavode in druge organizacije oziroma druge fizične osebe, ki zagotavljajo potrošnikom blago in storitve na daljavo. Torej velja tudi za internetne lekarne.

42. člen ZVP govori tudi o dostavi blaga na dom in ne dovoli njegovega puščanja pred vrati, je pa področje, ki se tiče zdravil (naročanje in pošiljanje po pošti) v Sloveniji ostalo neregulirano. **Prodaja zdravil z naročanjem po pošti, faksu, e-mailu in s pošiljanjem po pošti v Sloveniji torej ni regulirana. Nimamo varnostnih standardov niti etičnega kodeksa za takšno dejavnost.**

43. člen ZVP govori o vračanju izdelkov (zdravil?) in sicer: »Pri pogodbah, sklenjenih na daljavo, ima potrošnik pravico, da v petnajstih dneh podjetju sporoči, da odstopa od pogodbe, ne da bi mu bilo treba navesti razlog za svojo odločitev. Šteje se, da je sporočilo pravočasno, če je pošiljka oddana v roku. Edini strošek, ki bremeni potrošnika v zvezi z odstopom od pogodbe, je neposredni strošek vračila blaga, ki mora biti neoporečno, t.j. nepoškodovano in vrnjeno v nespremenjeni količini.«

V **Zakonu o poštinih storitvah (Ur.list RS št. 102/2004)** so določeni pogoji, pod katerimi lahko registrirani izvajalci (tisti, ki pridobijo ustrezno dovoljenje) v RS izvajajo poštno storitve. O pogojih vročanja, o potrebnem nadzoru in ukrepi v zvezi z zdravili pa razen v XII. Poglavju tega zakona, ki govori o vsebini poštinih pošiljk in odgovornosti za povzročeno škodo, ni zaslediti ničesar o zdravilih. **51. člen** tega

poglavja v zakonu takoj v prvi točki omenja le, da je v poštinih pošiljkah **prepovedano pošiljanje narkotikov in psihotropičnih snovi, razen kadar je pošiljatelj ali naslovnik oseba, ki je po zakonu pooblaščen za promet z njimi oziroma za njihovo uporabo.**

2) E-commerce Direktiva (European Parliament and Council Directive 2000/31 of 8 June 2000 on certain legal aspects of information society services, in particular Electronic commerce) je druga evropska direktiva, s katero je harmonizirana ureditev odgovornosti ponudnikov elektronskih storitev na skupnem trgu. Govori o določenih pravnih vidikih opravljanja informacijskih javnih storitev in postavlja bazične principe zakonitega e-poslovanja.

V Sloveniji: sprejeli smo **Zakon o elektronskem poslovanju na trgu (ZEPT)**, ki je bil usklajen z omenjeno direktivo in objavljen v **Uradnem listu št. 61 junija 2006**. Zakon ureja splošno obveznost zagotavljanja podatkov ponudnikov storitev, zlasti vprašanja glede sedeža ponudnikov storitev informacijske družbe, komercialnih sporočil, sklepanja elektronskih pogodb, odgovornosti posrednikov, kodeksov ravnanja na področju storitev informacijske družbe, sodnega varstva ipd.

Pri vprašanih elektronskega poslovanja, ki pa niso urejena s tem zakonom, se **uporabljajo določbe Zakona, ki ureja elektronsko poslovanje in elektronski podpis (Ur.list RS št. 98/2004)**.

Posebej o e-poslovanju, ki bi se nanašalo na zdravila, ki seveda ne sodijo v kategorijo navadnih trgovskih izdelkov, v teh dveh slovenskih zakonih ni govora, četudi predpisi veljajo za vse pravne osebe, ki se ukvarjajo z e-poslovanjem.

3) Direktiva 2001/83 (European Parliament and Council Directive of 6 November 2001) on the Community code relating to medicinal products for human use je bila tretja sprejeta direktiva, ki se nanaša na zdravila za uporabo v humani medicini. Poglavje VI v tej direktivi govori o razvrščanju zdravil. Določa, da ga potem, ko je dovoljenje za promet z zdravilom izdano, pristojni organi razvrstijo v skupino zdravil, ki se predpisujejo in izdajajo le na recept ali na zdravila, ki se izdajajo brez recepta. V poglavju VIII omenjene direktive, ki je namenjen oglaševanju, pa je v 87. členu zapisano, da države članice lahko prepovedo vsakršno oglaševanje zdravila, za katerega dovoljenje ni bilo pridobljeno v skladu z zakonodajo Skupnosti, v 88. členu pa tudi o tem, da je prepovedano oglaševanje širši javnosti tistih zdravil, ki se lahko predpisujejo le na recept. Države članice lahko tudi prepovedo oglaševanje tistih zdravil širši javnosti, za katere je možno nadomestilo stroškov. Prepoved pa se ne nanaša na objavo SmPC-ja ali PIL-a za posamezna zdravila.

Znotraj držav Evropske unije imamo presenetljivo število različnih pristopov z ozirom na harmonizacijo farmacevtske zakonodaje s to direktivo. Različne odločitve pogotovo tudi sodbe Evropskega sodišča pravice (EJC) v zadevi nizozemske (sedaj v večinski lasti Celesia AG) e-lekarne DocMorris.

V Sloveniji: Direktivo smo, upoštevaje tudi odločitve EJC, do priprave predloga slovenskega zakona, vnesli v **Zakon o zdravilih (Ur.list RS št. 31/24.3. 2006)**, kjer v **79. členu** v poglavju **Promet z zdravili na drobno** piše, citiram:

»Prodaja zdravil po medmrežju, ki jo spremlja strokovna podpora s svetovanjem, je dovoljena, če jo opravlja imetnik dovoljenja za

opravljanje tovrstne lekarniške dejavnosti, in zagotavlja kakovost in sledljivost zdravila. Ministrstvo, pristojno za zdravje, lahko prizna tovrstna dovoljenja, ki jih v državah članicah EU izdajajo organi, pristojni za to dejavnost.

Poleg odgovornosti medmrežnega vira zdravila, ki vključuje odgovornost proizvajalca in prodajalcev na debelo in drobno, je za tveganje ali škodo, ki nastane zaradi uporabe zdravil, pridobljenih iz nesledljivih medmrežnih virov, ali virov, ki ne ustrezajo zahtevam iz prejšnjega odstavka, odgovoren tudi uporabnik oziroma kupec zdravila.«

V 80. členu pa pod poglavjem »lekarne« pa zakon pravi:

»Pogoje, ki jih morajo za promet z zdravili izpolnjevati lekarne in medmrežne lekarne, določa poseben zakon.«

Podrobnejše podzakonske akte, predpise in odločitve o tem, ali bo poleg prodaje OTC zdravil in svetovanja, v medmrežnih lekarnah dovoljena tudi izdaja zdravil, predpisanih na recepte, še pričakujemo. Zakon o lekarniški dejavnosti iz leta 1992, ki opredeljuje, kje, kdo in na kakšen način lahko v Sloveniji izdaja zdravila in opravlja lekarniške storitve, tovrstne lekarniške dejavnosti seveda še ne upošteva, četudi jo lahko uvrstimo med opravljanje javne službe na primarnem nivoju zdravstvenega varstva. Nimamo niti natančneje opredeljenih osnovnih standardov v Pravilniku o izpolnjevanju minimalnih pogojev za delo lekarn, ki bi jih morale izpolnjevati internetne lekarne (Za kakšne se bomo odločili? Fizične - bricks and mortar pharmacies - ali bodo dovoljene tudi - posredniške? Katera zdravila in druge izdelke bodo zagotavljale in v kolikšnem času bo bolnik prejel zdravilo in nasvet?).

3 Osnovne zahteve

3.1 Poslovne zahteve

Internetne lekarniške storitve bi se morale izvajati skladno z vsemi relevantnimi zahtevami iz Kodeksa lekarniške deontologije, ki veljajo tudi za delo v klasičnih lekarnah.

Spletne strani pa bi morale jasno prikazovati:

- Ime lastnika internetne lekarne
- Naslov lekarne, v kateri se dejansko proces odvija
- Kjer je le mogoče, tudi ime in priimek odgovornega/nadzornega farmacevta.
- Informacijo o tem, kako in kje lahko obiskovalec/potrošnik preveri registracijski status lekarne.

Standardi za strokovno izvedbo tovrstnih storitev pa lahko predpišejo tudi zavarovanje farmacevtov, ki je lahko vključeno v ceno internetne storitve.

3.2 Pogodbene zahteve

Vse zahteve, ki bi jih eventualno imela zdravstvena blagajna v Sloveniji – ZZS v bodoče do internetnih lekarn pri izdaji in poplačilu zdravil, predpisanih na recepte, bi morale biti zapisane v splošnem dogovoru, posebej pa opredeljene v področnem dogovoru za opravljanje lekarniške dejavnosti in tudi del pogodbe, ki bi jo podpisala vsaka internetna lekarna posebej.

3.3 Preskrba z zdravili preko interneta

3.3.1 Zagotavljanje farmacevtske skrbi

Lekarnar/farmacevt bi moral zagotavljati visok nivo farmacevtske skrbi in varno oskrbo z zdravili. Lekarna, ki ponuja ali bi ponujala svoje storitve preko interneta, bi morala s pomočjo farmacevta, ki zastavlja vprašanja (sproti ali na ustreznem vprašalniku – semaforiziran način), zagotoviti dovolj informacij, da ustrezno oceni pacientove potrebe in mu proda ali izda na Rp ustrezno zdravilo z navodili za pravilno in varno uporabo.

Posebno pozornost bi bilo potrebno nameniti kroničnim pacientom, ki jemljejo več zdravil hkrati in kjer lahko nastopijo različni stranski učinki ali interakcije. Prav tako bi moral imeti pacient ali njegov skrbnik možnost povprašati o zdravilu in zdravljenju z njim, farmacevt pa bi moral znati presoditi, ali bi bil nemara potreben daljši telefonski razgovor in direktna konsultacija face-to-face in bi ga v tem primeru bil dolžan napotiti v klasično lekarno.

3.3.2 Zaščita pacientove izbire

Kljub temu, da mora biti sodelovanje med pacientom-potrošnikom in izvajalci zdravstvenih storitev tudi v internetni lekarni strokovno in prijazno, mora ostati neodvisno v tem smislu, da je potrebno spoštovati pacientovo izbiro, za katero se je odločil povsem svobodno prvič ali na podlagi lastnih izkušenj. Ponuditi mu moramo enako kakovost storitev, ne glede na to, ali bi šlo za zavarovalniško plačilo izdanega zdravila na Rp ali za samoplačniško storitev. Enako velja tudi za primer, če je potrebna face-to-face komunikacija ali gre za nakup ali oskrbo z zdravilom na daljavo. Farmacevt v nobenem primeru ne bi smel poslovno sodelovati z zdravnikom – predpisovalcem receptov ali pa z drugimi osebami, ki bi lahko vplivale na pacientovo izbiro.

3.3.4 Pošiljanje in dostava zdravil po pošti

Kot že ugotovljeno, v Sloveniji ostaja zakonsko nedefinirana. Profesionalna odgovornost lekarnarjev do pacientov pa bi morala biti razširjena tudi na storitev dostave na dom: zdravila bi morala biti dostavljena varno in z ustreznimi navodili. Tudi zahteve v etičnem kodeksu naj bi zagotovile pacientom, ki dobijo zdravilo, dostavljeno domov, da so bili deležni najboljšega svetovanja in najboljše možne farmacevtske oskrbe.

4 Zaključki

1. Razvoj lekarniške dejavnosti je tudi v Sloveniji povezan z nenehnim razvojem informacijskih tehnologij in porastom uporabnikov internetnih storitev, kar pomeni tudi povečano potrebo ljudi, ki želijo varno kupovati zdravila po internetu in pridobiti čim več koristnih nasvetov in informacij o njihovi varni uporabi. Odpiranje internetnih lekarn bomo morali opredeliti tudi v lekarniški mreži, sprejeti definicijo internetne lekarne in določiti minimalne pogoje za njeno varno poslovanje. Novelirati bo potrebno tudi Kodeks lekarniške deontologije in na novo opredeliti načela izvajanja e- lekarniških storitev.
2. Zdravstvena politika se bo morala odločiti, ali bo dovolila tudi internetno izdajo zdravil, predpisanih na Rp in pod kakšnimi pogoji (elektronski recepti?). Pripraviti in dopolniti bo potrebno vse pravne

podlage, ki bodo zagotavljale strokovno varnost bolnikov - potrošnikov in farmacevtovo odgovornost pri naročanju ter dostavi zdravil na dom in posredovanju informacij ter nasvetov v zvezi z njihovo varno uporabo.

- Po vzoru RPSGB (Guidance on Internet Pharmacy Services) ali po smernicah PGEU je potrebno pripraviti vodnik za odpiranje in poslovanje internetnih lekarn.
- Ker je naročanje zdravil po internetu tesno povezano z njihovo dostavo na dom, bi morali tudi to področje še posebej, predvsem zaradi varovanja pacientove varnosti, strokovno in zakonodajno urediti.
- Zagotoviti bo potrebno certificiranje in akreditacijo internetnih lekarn, ki bodo dobavljale zdravila od verificiranih dobaviteljev (zagotovljena sledljivost zdravila), in ki bodo omogočale najvišji nivo storitev.

6. Vpeljati bomo morali stalni nadzor tudi za internetne lekarne: interni, upravni, inštruktažni in finančni.

5 Viri

- Guidance on Internet Pharmacy Services: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, marec 2006
<http://www.rpsg.org.uk/pdfs/internetpharmservguid.pdf>
- UK: Scrip, World Pharmaceutical News, November 2006
- George Pickering: Internet pharmacy in the European Union, European Healthcare Law&Regulatory News, Issue 180, Marec 2007
- Zakon o zdravilih, Ur.list RS št. 31/24.3. 2006
- Zakon o elektronskem poslovanju na trgu (ZEPT), Ur.list RS št.61/2006
- Zakon o varstvu potrošnikov, Ur.list RS št. 98/2004
- Zakon o poštnih storitvah, Ur.list RS št. 102/2004

Informiranje in kupovanje zdravil preko svetovnega spleta

Barbara Razinger Mihovec

Svetovni splet je globalni medij, ki ga uporabniki vse več uporabljajo tudi za informiranje in nakupovanje zdravil. Ker nudi enostavno premagovanje prostorske ali časovne oddaljenosti, postaja v hitrem načinu življenja nepogrešljiv del našega delovanja.

Medmrežje tudi za zdravstvene delavce predstavlja pomemben vir informacij o zdravljenju in zdravilih. Toda kako ločiti verodostojne podatke od nezanesljivih in zavajajočih?

Pri ocenjevanju virov medicinskih in farmacevtskih informacij si lahko pomagamo s seznamom vprašanj in navodil, ki jih je izdal Ameriški inštitut za zdravje:

- Kdo vodi spletno stran in je odgovoren za informacije? - Na dobrih spletnih straneh bomo hitro našli jasen odgovor na to vprašanje.
- Kdo je plačnik vodenja spletne strani in kaj je njen namen? Ali se spletna stran sponzorira z oglasi in s prodajo izdelkov ali storitev? Ali stran sponzorira farmacevtska industrija? - Spletne strani z domeno »gov« pomenijo, da jih sponzorirajo vlade in sodijo med najbolj zanesljive vire.
- Kdo je pripravil informacije in kaj je podlaga zanje? - Jasno morajo biti navedeni avtorji in originalni viri dokazil za podatke.
- Kako so bile informacije izbrane? - Uredniški odbor strokovnjakov s profesionalnimi in strokovnimi referencami, ki pred objavo pregleda informacije, pomeni dejavnik zanesljivosti.
- Ali so informacije ustrezno posodobljene? - V vsakem primeru mora biti naveden datum informacije oziroma datum zadnje posodobitve strani.

- Kako imetnik spletne strani izbira povezave na druge spletne strani? Ali so spletne strani, na katere so narejene povezave, plačljive, sponzorirane in kakšen je njihov namen? - Tudi iz povezav je mogoče sklepati na verodostojnost in strokovno neodvisnost spletne strani.
- Ali imetnik spletnih strani želi kakršne koli podatke o obiskovalcih te spletne strani in kakšen je namen zbiranja teh informacij? - Verodostojen spletni ponudnik bo vedno navedel namen zbiranja podatkov.
- Kako imetnik spletne strani vodi sodelovanje z obiskovalci? - Pred morebitnim vključevanjem v razpravo se je priporočljivo pozanimati o načinu vodenja spletne diskusije.

V vodniku Svetovne zdravstvene organizacije za iskanje verodostojnih medicinskih informacij po spletu pa med drugim opozarjajo tudi, da informacije, ki se zdijo preveč dobre, da bi bile resnične, po vsej verjetnosti niso resnične. Naštevajo tudi najbolj problematične izraze, ki jih vsebujejo besedila na medmrežju in pri katerih je treba podvomiti v resničnost, kot so npr.: »znanstveni preboj«, »čudežna ozdravitev«, »skrivnostna formula«, »ekskluzivni izdelek«, »antične učinkovine«, »brez tveganja«, »brez neželenih učinkov«, »v celoti naravni«...

Bistvena značilnost medmrežnega virtualnega sveta je, da ni teritorialno omejen in ga je mnogo težje nadzorovati kot realnega.

Zaradi tveganj za uporabnika in za javno zdravje (nedefinirani viri, težja sledljivost prodaje, možnosti pojava oporečnih ali ponarejenih zdravil) se vse razvite države trudijo, da bi ga ustrezno uredile,

vendar je urejevanje šele na začetku in potrebno bo še veliko aktivnosti, da se bomo na prodajo zdravil preko spleta lahko zanesli.

Z urejevanjem tega načina prometa smo začeli tudi v Sloveniji. Nov zakon o zdravilih določa, da je prodaja zdravil po medmrežju, ki jo spremlja strokovna podpora s svetovanjem, dovoljena, če jo opravlja imetnik dovoljenja za opravljanje tovrstne lekarniške dejavnosti, in zagotavlja kakovost in sledljivost zdravila. Vendar s samim zakonom o zdravilih spletna prodaja zdravil še ni urejena. Natančne pogoje bo treba urediti z zakonodajo o lekarniški dejavnosti. V primeru spletne prodaje zdravil gre namreč za lekarniško dejavnost, zato mora tudi spletna lekarna pri svojem poslovanju upoštevati vsa določila, ki veljajo za to dejavnost. Zanj morajo veljati enakovredni kadrovske, strokovni in poslovni standardi, kot določajo običajne lekarne z upoštevanjem načel dobre lekarniške prakse. Nakup zdravil preko spletne lekarne mora spremljati ustrezno svetovanje, zdravila pa morajo biti ves čas, tudi med dostavo od lekarne do naročnika, v ustreznih temperaturnih in drugih pogojih, da ohranijo predpisano kakovost.

Zakon določa, da ministrstvo, pristojno za zdravje, lahko prizna tovrstna dovoljenja, ki jih v državah članicah Evropske unije izdajajo organi, pristojni za to dejavnost. Glede na to, da je tovrstna certifikacija spletnih lekarn povsod po EU šele na začetku, Ministrstvo za zdravje doslej še ni priznalo nobenega dovoljenja za opravljanje spletne lekarne v tujini.

V virtualnem svetu na žalost obstaja tudi kriminalni del, ki se pri zdravilih pogosto odraža kot "ponudba" nekakovostnih, nevarnih ali celo ponarejenih zdravil. Največ teh je na voljo za zdravljenje/izboljševanje erektilne funkcije, za zmanjšanje telesne mase, proti plešavosti... Veliko zdravil, ki jih deklarirajo kot naravna, vsebuje sintezna zdravila neznanega izvora, za izdelke naravnega izvora je veliko zavajajočih in lažnih obljub o njihovem delovanju...

Zato zakon o zdravilih razširja odgovornost za spletna dejanja tudi na uporabnika. Poleg odgovornosti medmrežnega vira zdravila, ki vključuje odgovornost proizvajalca in prodajalcev na debelo in drobno,

je za tveganja ali škodo, ki nastane zaradi uporabe zdravil, pridobljenih iz nesledljivih medmrežnih virov, ali virov, ki ne ustrezajo zahtevam predpisov, odgovoren tudi uporabnik oziroma kupec zdravila.

Iskanje pomoči in informacij preko interneta nikakor ne more nadomestiti osebnega stika z zdravnikom ali farmacevtom ali drugim zdravstvenim strokovnjakom, ampak je lahko le njegova dopolnitev.

Pričakovati je, da se bo po ureditvi distribucijskih mest in povračila stroškov iz javnih sredstev za tako nabavljena zdravila spletna prodaja postopno vendarle uveljavila tudi kot povsem legalen način preskrbe z zdravili. Vse več držav zato vgrajuje določbe o spletni prodaji zdravil v svojo zakonodajo. Vsaka država naj bi bila odgovorna za regulacijo spletnih virov, ki delujejo na njenem ozemlju, obenem pa naj bi priznala tudi ureditev drugih držav, katerih zakonodajo ocenjuje za primerljivo svoji, npr. v okviru Evropske Unije in tretjih držav, ki imajo z Evropsko unijo urejene ustrezne sporazume o medsebojnem priznavanju.

Hkrati nudi spletna dejavnost tudi nove strokovne možnosti farmacevtskemu lekarniškemu poklicu, ker do znatne mere razbremenjuje njegovo distribucijsko vlogo in sprošča možnosti za njegovo skrbniško vlogo v skupnosti, v kateri deluje.

Viri

1. Things to Know about Evaluating Medical Resources on the Internet. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) at National Institute of Health, ZDA 2006: <http://nccam.nih.gov/health/webresources/>
2. Medicinal Products and the Internet: A Guide to Finding Reliable Information. World Health Organization. Geneva 1999: <http://www.tga.gov.au/docs/html/whointer.htm>
3. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06) <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266>
4. Nakup zdravil preko interneta. Ministrstvo za zdravje. Pogosta vprašanja in koristni nasveti <http://www2.gov.si/mz/mz-splet.nsf>

Spletna lekarna v Sloveniji

Dušan Hrobat

Ideja o lekarni na spletu se mi je porodila na Finskem, kjer sem prisostvoval Evropskem kongresu proizvajalcev zdravil za samozdravljenje. Tam se je veliko govorilo o dostopnosti in obveščanju ljudi o zdravilih za samozdravljenje ter o njihovi varni uporabi.

Tako smo postavili prvo slovensko spletno lekarno že leta 2001, ki pa smo jo morali zaradi nerazumevanja lokalne in evropske veljavne zakonodaje predčasno zapreti.

V drugo smo postavili lekarno na spletu konec leta 2004. Upoštevali smo zakonodajo RS in predpise EU: Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, Zakon o opravljanju lekarniške dejavnosti, Odločbe o podelitvi koncesije za opravljanje lekarniške dejavnosti, Odločbe o vpisu HD v register zasebnih zdravstvenih delavcev, Izpis iz poslovnega registra Slovenije, Sodbe Evropskega Sodišča v primeru C-322/01 Deutscher Apothekerverband eV proti DocMorris NV in Jacquesu Wtervalu iz Luksemburga z dne 11. december 2003.

Lekarno smo zasnovali po 4-ih načelih, po katerih se razvijajo tudi spletne lekarne v EU:

- spletno lekarno ustanovi lekarna,
- prodajajo se lahko zdravila registrirana v državi, kjer je ustanovljena lekarna,
- prodaja na spletu poteka le na območju države, v kateri deluje lekarna,
- lekarna je pod nadzorom farmacevtske inšpekcije.

Zdravila brez recepta, vitamini in minerali, prehranska dopolnila, diagnostika in zaščita ter kozmetika so skupine, v katerih so izdelki razvrščeni po mestu delovanja, načinu uporabe in namenu uporabe. Vsak izdelek v lekarni je predstavljen s sliko in navodilom za uporabo, ki je priložen izdelku ter ceno. Vsako od skupin smo opremili z znaki, ki popestrijo brskanje po spletni lekarni.

Iskanje izdelka, ki je razvrščen v lekarni je enostavno: iščemo ga lahko po imenu, njegovem mestu delovanja- farmakološki skupini ter po proizvajalcu.

Nakup izdelka poteka zelo enostavno: izpolniti je potrebno registracijsko prijavo, v kateri je potrebno navesti svoje podatke: ime, priimek, naslov, tel.št. e-mail, spol, letnik rojstva itd. Z izpolnjenim vprašalnikom vsak sam odgovarja za pravilnost in točnost vnešenih podatkov. V košarico naberete izbrane artikle in s tem sestavite naročilo-pogodbo, ki postane veljavna, ko jo odpošljete. Cene veljajo na dan odpošiljanja naročila.

Po 43. členu Zakona o varstvu potrošnikov je blago, ki se prodaja na spletni lekarni take narave, da ga ni mogoče vrniti ali zamenjati.

Plačilo naročenih izdelkov je možno na več načinov: po povzetju, po predračunu ali preko Monete.

Dostava poteka preko pošte Slovenija vsak dan, razen ob sobotah, nedeljah in praznikih. Paket dostavijo na področju Slovenije v 24-ih urah, na področju Ljubljane pa lahko naročnik dobi naročene izdelke že v 3-eh urah.

Odprto imamo tudi pogovorno okno, kjer uporabniki dobijo vse informacije, ki jih želijo.

Varovanje podatkov v spletni lekarni je urejeno po veljavni zakonodaji.

Jeseni 2006 smo analizirali delovanje spletne lekarne in dobili sledeče podatke:

- spletno lekarno dnevno obiše 400 - 500 obiskovalcev preko različnih iskalnikov in brskalnikov (google, najdi.si, trgovine.net)
- 35 % je rednih obiskovalcev
- 75 % kupcev se za nakup odloči že ob prvem obisku
- največ obiska je bilo v mesecih julij - september v kategoriji hujšanje – 17 %, sledijo poškodbe in rane – 14,8 % in kozmetika tako Vichy - 14 % kot tudi negovalna kozmetika - 7 %.
- manj zanimanja je za zdravila brez recepta kot npr. za kozmetiko, šport in prehranska dopolnila
- največ kupcev je iz Ljubljane, sledijo Maribor, Kranj, Ptuj, Domžale, Koper itd

Nakupovanje preko spletne lekarne je hitro, enostavno in diskretno. Izdelki, ki so na voljo v spletni lekarni so zdravila za samozdravljenje in se lahko kupijo v klasičnih lekarnah brez recepta, vitamini, minerali, kozmetika in prehranski dodatki, ki nam mnogokrat olajšajo marsikatero težavo. Večkrat se zgodi, da uporabnik v lekarni zaradi kakršnega koli vzroka ne dobi vseh željenih informacij. To pa se pri nakupu preko spleta ne more zgoditi saj si lahko uporabnik doma v miru prebere vse informacije o izbranem zdravilu in se po tehtnem premisleku odloči za nakup.

Spletna lekarna predstavlja novo možnost za razvoj naše dejavnosti. S prilagajanjem novim tehnologijam dajemo možnost našim porabnikom za pridobivanje novih informacij tako o njihovih boleznih kot tudi o možnostih zdravljenja in samozdravljenja.

Regulatorni in praktični vidik sprejemanja in kontrole carinskih, poštnih in letalskih pošilk

Marko Bolta, Miha Hropot

Vse širša razširjenost interneta se kaže tudi v hitrem večanju števila pošilk v carinskih postopkih. Opažamo velik porast raznovrstnih nakupov preko svetovnega spleta, poleg najnovejših tehnoloških izdelkov, knjig, CD-jev, DVD-jev, tudi prehranskih dopolnil in zdravil.

Pošiljke, ki si jih medsebojno pošiljajo in prejema različne pravne in fizične osebe držav članic Svetovne poštne zveze, so poštne pošiljke. Preostale, tudi tiste, ki vsebujejo zdravila, so pretežno kurirske pošiljke oz. t.i. hitra pošta in se izmenjujejo preko komercialnih kurirskih servisov (DHL, UPS, TNT, Fedex, idr.).

Pri prihodu in odpremi poštnih pošilk v oz. iz Evropske Skupnosti carinski organi nadzirajo samo uvoz in izvoz iz tretjih držav, ne nadzirajo pa prometa pošilk znotraj držav članic Evropske Skupnosti. V praksi obstaja tudi t.i. institut FPE (First Point of Entry), ko se za pošiljke, namenjene za Slovenijo, uvozni postopek začne in konča v eni od drugih držav članic.

Kontrolo poštnih pošilk v Republiki Sloveniji izvaja Izpostava Pošta na lokaciji Poštnega logističnega centra v Ljubljani, Cesta v Mestni log 81, kontrolo kurirskih pošilk pa Izpostava Letališče Brnik. Obe izpostavi spadata pod Carinski urad Ljubljana.

Predložitev poštnih pošilk carinskemu organu izvaja za poštne pošiljke Carinska pošta, ki je organizacijska enota Pošte Slovenije d. o. o., za kurirske pošiljke pa posamezni kurirski servisi.

Osnovna zakonodaja, ki predpisuje postopke in ravnanja z blagovnimi pošilkami, ki vsebujejo zdravila in so predmet predložitve carinskemu organu, vključuje:

- Carinski zakonik Skupnosti (Uredba Sveta EGS št. 2913/92);
- Izvedbena Uredba za izvajanje carinskega zakonika (Uredba Komisije EGS št. 2454/93);
- Konvencija CITES (Uredba Sveta ES št. 338/97);
- Zakon za varstvo pravic intelektualne lastnine (Uredba Sveta ES št. 1383/2003);
- Zakon o izvajanju predpisov Evropske Skupnosti (ZICPES);
- Zakon o carinski službi (ZCS);
- Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZMP);

ter za poštne pošiljke še posebej :

- Zakon o poštnih storitvah;
- Pravilnik o načinu ravnanja s poštnimi pošilkami s prepovedano vsebino.

Zadnja navedena predpisa nista omejena samo na pošiljke iz tretjih držav, ampak tudi na domači mednarodni promet (v Republiki Sloveniji in v državah članicah).

Postopek uvoza zdravil, ki ga opravljajo pravne ali fizične osebe, ki imajo dovoljenje za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili, je predpisan in utečen.

Postopek uvoza zdravil, ki jih v poštnih in preostalih pošilkah prejemajo fizične osebe, običajno za lastne potrebe, kakor tudi oblika dovoljenja, nista predpisana niti v Zakonu o zdravilih in medicinskih pripomočkih, niti v carinskih predpisih. Odločitev glede prepustitve v prost promet je tako prepuščena carinskemu organu. Pri tem se srečujemo s čisto praktičnimi vprašanji. Cariniki seveda ne moremo vedeti vseh specifičnosti v zvezi z upravičenostjo konkretnih fizičnih oseb za uvoz posameznih zdravil. Dejstvo je, da ni nikjer jasno določeno, katera zdravila oz. izdelki se fizičnim osebam lahko, ali pa tudi ne, sprostijo v prost promet, pod kakšnimi pogoji oz. na osnovi predložitve katerega dokumenta. Prav tako imamo carinski organi težave, ko se je potrebno odločiti ali konkretna prispela količina določenega izdelka res predstavlja zdravilo za osebno uporabo, ki jo v skladu s carinskimi predpisi posameznik sicer lahko uvozi.

Ob uvozu zdravil za fizične osebe pa je potrebno upoštevati, da je »zdravilo« lahko tudi :

- droga, ki je na Seznamu prepovedanih snovi;
- ponaredek zdravila, ki je predmet kršitve pravic intelektualne lastnine;
- izdelek tradicionalne azijske medicine, ki je predmet kršitve varstva prosto živečih živalskih in rastlinskih vrst z zakonsko ureditvijo trgovine z njimi.

Za te navedene primere je postopek predpisan in jasen. Prav tako je za primer uvoza večjih količin zdravil, ki presegajo osebno uporabo, potrebna vložitev pisne carinske deklaracije skupaj z zakonsko zahtevanimi dovoljenji. V praksi si pomagamo tudi tako, da od fizičnih

oseb zahtevamo, da se izkažejo vsaj z belim receptom ali s pisno izjavo lečečega zdravnika. Ugotavljamo pa, da nas zaradi nedorečenosti v zvezi z njimi, poskušajo pogosto izigrati. Stranke nas skušajo preslepiti tako, da prijavljajo zdravila že na transportnih dokumentih s strani pošiljateljev in na dokumentih za carinjenje pod najrazličnejšimi drugimi imeni kot npr.: pripravki za nego lasišča, proteini, vitaminski dodatki k prehrani, sojino zrnje, ročna dela, vitaminska zdravila, rezervni deli za svinčnike, idr..

Še vedno pa ostane nekaj pošiljk z zdravili, ko iz same vsebine in morebiti priloženih navodil za uporabo (tuji jeziki in pisave) prepoznavnost ni možna. Potrebno je pregledati internetno ponudbo, kontaktirati prejemnika s prošnjo za pojasnitev vsebine in vrste zdravila ter dostavo izjave za osebno uporabo.

Velike težave nam povzročajo pošiljke, ki vsebuje ampule oz. vialo z anaboliki ali rastnimi hormoni. Dodatna težava je tudi v tem, da predpisi, ki uravnavajo pravico do uvoza posameznih pripravkov, niso enotni niti v državah članicah znotraj EU (npr. pripravki z rastnim hormonom - HGH).

Za rastni hormon omejitve vnosa v Slovenijo ni. Kljub temu nam je v okviru mednarodnega sodelovanja z ostalimi carinskimi administracijami in izmenjavo informacij uspelo prekinili pot večjemu

številu pošiljk, ki so jih zasegli v drugih državah članicah, kjer je vnos zakonsko prepovedan. Za to smo dobili s strani tuje carinske administracije tudi priznanje.

Količine in število pošiljk z zdravili trenutno ni zaskrbljujoče (1 – 2 pošiljki dnevno), pri vsesplošnem stalnem naraščanju naročanja raznovrstnih izdelkov in agresivni internetni ponudbi, pa lahko pričakujemo porast tudi na tem področju. Problem, ki ga bo potrebno skupno reševati, je uvoz relativno velikih količin izdelkov preko kurirskih pošiljk in pa dejstvo, da se stranke ponavljajo, kar kaže na veliko verjetnost njihove komercialne namembnosti.

Za zdravila, ki se pošiljajo s poštnimi pošiljkami znotraj držav Evropske Skupnosti za prejemnike v Republiki Sloveniji, nimamo podatkov, ker teh pošiljk ni več potrebno kontrolirati in števila ni mogoče niti približno oceniti. Za kurirske pošiljke pa obseg, količino, pošiljatelje in prejemnike lahko spremljamo preko spremljajoče dokumentacije. Žal cariniki nimamo zakonske osnove za kakršnokoli ukrepanje v primeru pošiljk in kurirskih pošiljk.

Kljub pritiskom fizičnih oseb, ki želijo čim hitrejšo dostavo uvoženih izdelkov, carina ne opušča kontrole pošiljk in dokumentacije. Pošiljke občasno tudi vzorčimo, vseh pošiljk pa v vsakodnevni praksi ni možno prestreči.

E-recept - v pomoč zdravniku in farmacevtu

Martina Zorko, Marjan Sušelj

Na Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije od lanske jeseni potekata 2 projekta, katerih cilj je prenova oz. posodobitev sistema kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ) in uvedba on-line poslovanja. Projekt »Nova KZZ« bo med drugim zamenjal obstoječe profesionalne kartice z novimi, na katerih bodo shranjeni digitalni certifikati, ki bodo omogočali elektronsko podpisovanje [1]. Projekt »On-line zdravstveno zavarovanje« pa bo postavil infrastrukturo za on-line (neposreden) dostop do podatkov o zdravstvenem zavarovanju, ki se nahajajo na različnih podatkovnih strežnikih [2]. V sklopu tega projekta se pripravljata tudi prototipna rešitev za elektronski recept. Končni cilj prenove je prehod iz sedanjega sistema, v katerem se podatki med udeleženci v zdravstvu izmenjujejo s kartico kot nosilcem podatkov, v popoln on-line sistem, v katerem bo kartica zgolj ključ za dostop do podatkov na podatkovnih strežnikih.

Prenova sistema KZZ in prehod na on-line poslovanje, ki sta tudi sestavni del Strategije eZdravje2010, bosta:

- uporabnikom sistema omogočila na podlagi sodobnih tehnologij neposreden dostop do bolj ažurnih podatkov, ki so sedaj zapisani na kartici, ter sčasoma tudi do drugih podatkov, pomembnih za delo izvajalcev.
- zavarovancem omogočila večjo samostojnost in poenostavljene postopke.
- posodobila varnostno shemo glede na zahteve zakonodaje, ki opredeljuje varno elektronsko poslovanje.
- zagotovila tudi možnosti nadaljnjega razvoja in uvajanja novih tehnologij v celoten zdravstveni sistem.

Prva prioriteta prenove je prenos sedanjih aplikacij, ki jih podpira KZZ, v on-line sistem. Elektronski recept pa je prva nova aplikacija, ki koristi on-line infrastrukturo ter nove profesionalne kartice za elektronski podpis.

Namen gradnje prototipne rešitve je pridobiti znanje, izkušnje, priporočila, strokovno medicinske, farmacevtske in tehnične zahteve za planiranje, razvoj in uvedbo končne rešitve elektronskega recepta. Zapis e-Recepta bo potekal na mestu predpisovanja recepta – pri zdravniku [3]. Zdravnik bo vnesel podatke o predpisanem zdravilu, količini in doziranju na strežnik (izbire bodo možne iz Centralne baze zdravil). Podatke o predpisanem zdravilu bo zdravnik potrdil z elektronskim podpisom. Zaradi tega je predpogoj za predpis elektronskega recepta na kartico uvedba nove profesionalne kartice za zdravnika, ki vsebuje certifikat za elektronsko podpisovanje. Zdravnik bo elektronski recept zapisal / shranil na centralni strežnik. Elektronski recept bodo s strežnika brali farmacevti v lekarnah, ki

bodo na osnovi zapisa izdali zdravila. Podatke o predpisanih zdravilih bodo lahko brali tudi drugi zdravniki, da bi se izognili dvojnemu predpisovanju zdravil ali predpisovanju zdravil, ki stopajo v medsebojne interakcije, v ta namen bo omogočen tudi on-line dostop do seznama že izdanih zdravil.

Aplikacija bo pripravljena na način, ki bo zahteval čim manj ročnega vnosa podatkov – večina podatkov bo izbrana iz šifrantov oz. se bo samodejno izpolnila na podlagi podatkov iz strežnikov oz. delovne postaje zdravnika/farmacevta. Pri izdaji zdravila v lekarni bodo vsi podatki o predpisanem zdravilu že v elektronski obliki, farmacevt bo dodal le še podatke o izdanem zdravilu (šifra izdanega zdravila iz črtne kode, količina, razlog za izdajo zdravila, ki presega NPV). Elektronski recept ne bo v celoti nadomestil papirnega. Izkušnje iz tujine namreč kažejo, da pacienti želijo imeti tudi papirno verzijo dokumenta v rokah. Obstajajo pa tudi posebni primeri, ko elektronskega recepta sploh ni mogoče predpisati, npr. za osebe brez KZZ, tujce, recepte za osebno rabo...

Finančna sredstva za potrebne investicije pri izvajalcih zdravstvenih storitev (posodobitev opreme in uvedbo) bodo zagotovljena iz namenskih sredstev za informatiko v letnih Dogovorih, za širitve zdravstvenih aplikacij pa iz sredstev v okviru resolucije o nacionalnih razvojnih programih – RNRP.

Elektronski recept je nadaljevanje prizadevanj ZZZS k racionalizaciji poslovanja ter izboljšanju kvalitete in varnosti na področju zdravil, po uvedbi zapisa izdanih zdravil na KZZ in promociji varne in pravilne rabe zdravil. Z elektronskim receptom pa bodo postavljeni tudi temelji za nadaljnji razvoj področja, npr. za dostavo zdravil na recept na dom.

Viri:

- [1] Anka Bolka: Razvoj nove KZZ, PK in IJK, zagonski elaborat projekta. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, oktober 2006.
- [2] Tomaž Marčun, Robert Romšak: On-line zdravstveno zavarovanje, zagonski elaborat, verzija 1.1. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, oktober 2006.
- [3] Martina Zorko, Rozeta Hafner, Jure Peklar et al.: Opis procesov in model podatkov za elektronski recept, verzija 3. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 6.4.2007

Ureditev izdelkov brez recepta

Martina Cvelbar, Barbara Razinger Mihovec

Izdelki, ki jih je mogoče dobiti brez recepta v lekarnah, se delijo na:

- zdravila,
- medicinske pripomočke,
- prehranska dopolnila in
- kozmetične proizvode.

Razvrstitev je odvisna od sestave, delovanja in namembnosti izdelka v skladu z zakonskimi definicijami.

Zdravila

Zdravila so namenjena zdravljenju, preprečevanju in diagnosticiranju bolezni in bolezenskih stanj prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja. Samo izdelki, ki imajo dovoljenje za promet z zdravilom (pogovorno temu rečemo, da so registrirani), imajo dokazano učinkovitost v skladu s strogimi pravili za zdravila. Samo pri njih pristojni državni organi preverijo dokazila o njihovi kakovosti, varnosti in učinkovitosti, preden se smejo začeti tržiti. Zdravila so izdelana v skladu z dobro proizvodno prakso, ki je pod ustreznim inšpekcijskim nadzorom. Poleg tega imajo zdravila v navodilu za uporabo in na ovojnini verodostojne informacije o učinkovitosti, opozorilih, previdnostnih ukrepih, kontraindikacijah, neželenih učinkih. To velja tudi za registrirana zdravila rastlinskega izvora.

8. člen zakona o zdravilih določa, da je prepovedano dajati v promet izdelke, kakor koli predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih, če po tem zakonu ne veljajo za zdravila.

To določilo varuje potrošnike pred zavajanjem in lažnimi obljubami, kajti zdravilni učinki morajo biti metodološko in statistično dokazani ter preverjeni po pravilih, ki veljajo za zdravila. Le tako se je namreč nanje mogoče zanesti. Ob nedovoljenem predstavljanju izdelkov z zdravilnimi učinki, ki niso dokazani, obstaja nevarnost za zdravje zaradi nepravočasnega pravičnega zdravljenja, kar je lahko usodno.

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 s CE oznako. Pri razredu I medicinskih pripomočkov izdelovalec sam ugotovi skladnost svojega izdelka s predpisanimi pogoji. Pri razredih II. in III. pa skladnost ugotovijo pooblaščen organi za ugotavljanje skladnosti.

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

Prehranska dopolnila

Kot že samo ime pove, so prehranska dopolnila vrsta živil, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki so sicer prisotne v živilih. Prehranska dopolnila ureja zakonodaja o živilih.

Na podlagi pravilnika o prehranskih dopolnilih morajo biti izdelki jasno označeni z navedbo: "prehransko dopolnilo". V 7. členu je predpisano, da se prehranskim dopolnilom pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Označevanje, predstavitev in oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vsebovati navedb, ki bi navajale ali pomenile, da uravnotežena in raznovrstna prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil. Žal se trgovci teh določil velikokrat ne držijo.

Kadar se prehransko dopolnilo prvič daje v promet v Republiki Sloveniji, mora proizvajalec ali uvoznik o tem obvestiti Ministrstvo za zdravje in posredovati izvirno embalažo z označbo, pod katero bo prehransko dopolnilo dano v promet. Niti EU niti slovenska zakonodaja ne predpisujeta predhodnega preverjanja dejanske sestave prehranskega dopolnila s strani neodvisnih državnih organov.

Kozmetični proizvodi

Kozmetični proizvodi so snovi ali pripravki v končni obliki, namenjeni nanašanju na zunanje dele človeškega telesa (povrhnjico, lasišče, nohte, ustnice ali zunanja spolovila) ali na zobe in sluznico v ustni votlini, z izključnim ali glavnim namenom, da jih očistijo, odišavijo ali zaščitijo, jih ohranijo v dobrem stanju, spremenijo njihov izgled ali odpravijo neprijeten telesni vonj.

Na podlagi 9. člena zakona o kozmetičnih proizvodih morajo dobavitelji kozmetičnih proizvodov priglasiti svojo dejavnost, na podlagi 13. člena zakona pa mora dobavitelj pred prvim dajanjem

kozmetičnega proizvoda v promet sporočiti podatke o novem kozmetičnem proizvodu.

Niti EU niti slovenska zakonodaja pred dajanjem v promet ne predpisujeta preverjanja dejanske sestave kozmetičnega proizvoda s strani neodvisnih državnih organov.

Sklep

Strokovni delavci v lekarnah morajo jasno razlikovati med prej navedenimi izdelki brez recepta.

Od prehranskih dopolnil in kozmetičnih proizvodov ni mogoče pričakovati takih učinkov kot od zdravil in medicinskih pripomočkov in

se jih ne sme predstavljati in izdajati z učinki na zdravljenje in preprečevanje bolezni in bolezenskih stanj oziroma tako, da bi potrošnik o njih dobil vtis zdravila ali medicinskega pripomočka.

Viri

1. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06)
2. Zakon o medicinskih pripomočkih (Uradni list RS, št. 101/99, 70/00, 7/02, 13/02-ZKrm, 67/02, 47/04-ZdZPZ in 31/06 - ZZdr-1)
3. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 82/03, 44/04, 72/05)
4. Zakon o kozmetičnih proizvodih (Uradni list RS, št. 110/03-prečiščeno besedilo in 47/04 -ZdZPZ).

Odgovornost farmacevta pri izdaji medicinskih pripomočkov

Nataša Faganeli

Zahtevnost oskrbe bolnika z medicinskimi pripomočki se zaradi povečane ponudbe in povpraševanja izrazito povečuje, s tem pa postavlja farmacevte pred nove izzive tako z vidika stroke kot tudi z vidika tržne konkurenčnosti. Tradicionalno se s problematiko medicinskih pripomočkov (MP) v večji meri ukvarjajo bolnišnični farmacevti, kjer je spekter uporabljenih MP zaradi narave dela bistveno širši kot je na primarni ravni. Zaradi spremenjenih razmer na trgu se je zahteva po kakovostni strokovni oskrbi z MP v celoti prenesla tudi na farmacevte v javnih lekarnah. V danem trenutku je poznavanje MP in s tem svetovanje o njihovi pravilni ter varni uporabi za večino farmacevtov kar trd oreh. Priznati si moramo, da smo vsa leta veliko vlagali v izobraževanje in izpopolnjevanje farmacevtov predvsem na področju zdravil, medtem ko je ostalo področje MP zanemarjeno oziroma podcenjeno. Iz tega naslova verjetno tudi izhaja dejstvo, da med večino farmacevtov še vedno prevladuje prepričanje, da strokovno delo farmacevta zajema le svetovanje pri zdravljenju z zdravili ne pa tudi z MP.

Pogoj za kakovostno svetovanje in oskrbo z MP je najprej pravilno razumevanje definicije MP, v čem se razlikuje od zdravila ter poznavanje področne zakonodaje. S tem ustvarimo pogoje, da v množici ponujenih izdelkov lahko odgovorno in objektivno naredimo ustrezen izbor.

Filozofija skupnega evropskega trga temelji poleg prostega pretoka blaga, ljudi in kapitala predvsem na zagotavljanju varnosti izdelkov. S

tem namenom Evropska skupnost zahteva opremo reguliranih izdelkov z oznako CE, ki ga tudi v Sloveniji dobro poznamo. Znak CE, ki je kratica za »Conformité Européenne«, v dobesednem prevodu pomeni »evropska ustreznost« in je dokazilo, da izdelek ustreza vsem evropskim zahtevam in vsem postopkom za ugotavljanje skladnosti po predpisanih direktivah. Izdelki, za katere se zahteva CE znak, brez njega ne smejo vstopiti na evropski trg. Ena izmed skupin izdelkov, za katere se zahteva CE znak, so tudi medicinski pripomočki. To področje je urejeno z direktivo ES o medicinskih pripomočkih (93/42/ES) ter aktivnih medicinskih pripomočkih za vsaditev (90/385/ES), ki jih smiselno povzema tudi naša nacionalna zakonodaja (UL RS št.82/00) ter direktivo ES o in vitro diagnostičnih medicinskih pripomočkih (98/79/ES). Direktive z ustreznimi amandmaji natančno določajo zahteve za MP ter kriterije za ugotavljanje njihove skladnosti z bistvenimi zahtevami za varnost in zdravje uporabnika.

V navedenih predpisih je nedvoumno opredeljeno, da »medicinski pripomočki so instrumenti, aparati, sredstva, materiali in drugi izdelk...za humano uporabo...ter svojega osnovnega namena v/na človeškem telesu ne dosežejo na podlagi farmakoloških, imunoloških ali metaboličnih lastnosti....«. V vsakdanji praksi pogosto prihaja do pomislekov o upravičenosti razvrstitve posameznega izdelka med zdravila ali med MP, zlasti ko se pojavlja ista učinkovina v obeh oblikah. Če zgornji citat pravilno razumemo, nam mora biti

razlikovanje nedvoumno. Kot primer lahko vzamemo Ringerjevo raztopino: če jo uporabljamo v obliki parenteralne raztopine za korekcijo oziroma vzdrževanje elektrolitskega ravnotežja, jo razvrščamo kot zdravilo, če jo uporabljamo za intraartikularno izpiranje med operativnim posegom, jo razvrščamo med MP. V drugem primeru temelji učinek izključno na mehanskem delovanju.

MP razvrščamo glede na stopnjo tveganja, trajanja stika z bolnikom ter načinu, mestu in namenu uporabe na skupine I, IIa, IIb in III, pri čemer stopnja tveganja za uporabnika narašča od razreda I do razreda III. Proizvajalec MP je dolžan v skladu z direktivo sam ustrezno uvrstiti svoj izdelek v posamezno skupino, pri čemer mora dokazovati ustreznost razvrstitve. Dokazilo o skladnosti predpisanim zahtevam je listina o skladnosti v obliki EC certifikata ter Izjava o skladnosti. Poglavitna razlika je v tem, da za razrede I in IIa proizvajalec izda Izjavo o skladnosti sam, medtem ko pri razredu IIb in III sodeluje priglasitveni organ.

Skladnost, s tem pa tudi varnost medicinskega pripomočka preverjamo na podlagi:

- EC certifikata: preverimo kategorijo izdelkov, na katere se listina nanaša ter rok veljavnosti certifikata (vezan na sistem za zagotavljanje kakovosti proizvajalca)
- Izjave o skladnosti: preverimo razred, izdajatelja ter rok veljavnosti izjave.

Na sami embalaži MP lahko preverimo ustreznost izdelka na podlagi predpisanega označevanja (znak CE, vključno s številko priglasitvenega organa pri razredih IIb in III, ustreznost opreme embalaže s simboli,...). Neoporečnost MP zagotavljamo tudi s tem, da preverimo ustreznost dobaviteljev MP na podlagi dokazila za opravljanje dejavnosti prometa na debelo z MP.

Za učinkovito strokovno svetovanje in oskrbo z MP pa je potrebno dodatno izobraževanje. Poleg zakonske osnove nas trenutni položaj,

ki ga ima poklic farmacevta v družbi, neizbežno sili, da razširimo svoje strokovno znanje tudi na to področje. Z dobrim poznavanjem standardov kakovosti za posamezne vrste MP lahko bistveno prispevamo k učinkoviti, varni in racionalni uporabi teh izdelkov. Analogno področju uporabe zdravil lahko farmacevti prepoznavamo inkompatibilnosti med različnimi vrstami MP ter pomembno pripomoremo k zmanjšanju stranskih učinkov njihove neprimerne ali nepravilne uporabe.

Trenutno je poznavanje MP vezano predvsem na individualno izobraževanje posameznih farmacevtov, ki izhaja iz lastne iniciative ali zahtev iz delovnega okolja posameznika. Za učinkovito izobraževanje bi bil potreben sistemski pristop, podprt že v času rednega fakultetnega študija ter nadgrajen s strokovnimi izpopolnjevanji pod okriljem tako SFD kot LZS.

Promet z MP in njihova uporaba je v naši državi relativno neurejeno področje. Razlog nikakor ni pomanjkljiva ali nedorečena zakonodaja, razlog je v temu, da se v praksi z njimi ukvarjajo najrazličnejši poklicni profili – od ekonomistov do zdravnikov in medicinskih sester. Vsak posamezen profil ocenjuje MP s svojega strokovnega stališča, vendar nihče izmed njih ne obvladuje celostnega vidika, ki je pogoj za njihovo varno in učinkovito uporabo. Ravno farmacevt bi moral biti s svojim znanjem zadnji selektivni element, preden je MP na razpolago za končno uporabo na bolniku.

Viri

1. <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/meddevic.html>
2. Pravilnik o medicinskih pripomočkih (UL RS št. 71/03, 51/04)
3. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (UL RS št. 101/99, 70/00, 7/02, 67/02)

Kozmetični izdelki - zakonodaja, kriteriji vrednotenja kakovosti

Mirjana Gašperlin

Kozmetična industrija je ena najbolj profitnih panog. Zaradi hitrega razvoja prihaja na tržišče vedno več novih kozmetičnih izdelkov, katerih kakovost in varnost je treba kontrolirati. Tako kot na drugih področjih našega življenja je tudi tu zakonodaja tisto orodje, ki vse udeležence obvezuje k spoštovanju minimalnih norm. Slovenska zakonodaja na področju kozmetičnih izdelkov je popolnoma usklajena z evropsko, ki se stalno spreminja, dopolnjuje in usklajuje, predvsem zaradi prilagoditev tehničnemu napredku. Osnovna kozmetična direktiva je direktiva Sveta evropskih skupnosti z dne 27.7.1976 (76/768/EGS), ki je bila do avgusta 2006 spremenjena oz. dopolnjena z 48 direktivami Sveta ali Komisije. Vsebuje IX prilog, ki določajo: ponazoritveni seznam po skupinah kozmetičnih izdelkov – *priloga I*; seznam snovi, ki ne smejo biti del sestave kozmetičnih izdelkov – *Priloga II* (do 9.8.2006 je bilo na tem seznamu 1233 spojin); seznam snovi, ki jih kozmetični izdelki ne smejo vsebovati, razen tistih, za katere veljajo omejitve in določeni pogoji (97 spojin v prvem delu in 60 spojin v delu, ki je seznam začasno dovoljenih snovi) – *priloga III*; seznam barvil, ki so dovoljena za uporabo v kozmetičnih izdelkih – *priloga IV*; seznam snovi, izključenih iz področja uporabe direktive – *priloga V*; seznam konzervansov in UV filtrov, ki jih lahko vsebujejo kozmetični izdelki – *priloga VI in VII*; *Priloga VIII* sta grafična simbola, *priloga IX* pa popis potrjenih alternativnih metod.

Krovni zakon, ki ureja področje kozmetike v RS, je Zakon o kozmetičnih proizvodih, (Uradni list RD, št. 110/03 in 47/04). Dopolnjujejo ga ustrezni pravilniki:

- Pravilnik o sestavi kozmetičnih proizvodov (Uradni list RS, št. 20/01, 46/03, 105/03, in 62/04, 26/2006)
- Pravilnik o vsebini in načinu označevanja kozmetičnih proizvodov (Uradni list RS, št. 20/01, Uradni list RS, št. 114/03)
- Pravilnik o načinu vzorčenja ter metodah za laboratorijske analize kozmetičnih proizvodov (Uradni list RS, št. 20/01 in 41/04)
- Pravilnik o mikrobiološki ustreznosti kozmetičnih proizvodov (Uradni list RS, št. 46/03)
- Pravilnik o obrazcu za priglasitev dobaviteljev kozmetičnih proizvodov in načinu sporočanja o novih kozmetičnih proizvodih pred prvim dajanjem v promet (Uradni list RS, št. 114/03)
- Pravilnik o postopku in vsebini vloge za zaščito podatkov o sestavinah kozmetičnih proizvodov (Uradni list RS, št. 2/04)
- Pravilnik o alternativnih metodah za preskušanje kozmetičnih proizvodov (Uradni list RS, št. 3/05)

Večina kozmetičnih izdelkov, ki so danes na tržišču, je načrtovanih in izdelanih na sodobnih znanstvenih osnovah in preskušanih na učinkovitost in varnost. Zelo malo je še izdelkov, ki so namenjanju zgolj lepšanju kože; večina vsebuje aktivne sestavine, ki posegajo v

delovanje človeške kože, sluznic, nohtov ali lasišča ter stimulirajo mehanizme, ki so odgovorni za to, da ostane kože čim dlje zdrava, lepa in mlada. Sodobna raziskovalna odkritja o zgradbi strukturnih elementov kože, kemični sestavi rožene plasti, encimskem sistemu (metalproteinaze) ter imunologiji kože omogočajo načrtovanje in identifikacijo prijemališč za nove kozmetično aktivne učinkovine z biomimetičnim delovanjem. Aktivne sestavine teh izdelkov torej podpirajo lastno obrambo kože pred poškodbami, ki jih izzovejo UV svetloba, radikali, stres, onesnažen zrak...in se izražajo predvsem z znaki prezgodnjega staranja. Za takšne izdelke se v angleški literaturi uporabljajo izrazi kot so: cosmeceuticals, cosmetologicals, pharmacologically active substances, biologically active substances, biocosmetics, functional cosmetics, active cosmetics, active principles, pri nas pa funkcionalna kozmetika, medicinska kozmetika, terapevtska kozmetika, aktivna kozmetika, dermokozmetika, kozmecevtiki,... Glavne skupine kozmetično aktivnih učinkovin so vitamini, minerali, antioksidanti, hidroksi kisline, proteini, glikozaminoglikani, belila in številne učinkovine rastlinskega izvora. Trendi bodočega razvoja kozmecevtikov so usmerjeni predvsem v izkoriščanje genskih tehnologij pri iskanju novih aktivnih spojin, superpotentne oksidante, nove generacije alfa hidroksi kislin in transdermalne kozmetične sisteme na osnovi iontoforeze, elektroporacije, sonoforeze ali mikroigel.

Tovrstni kozmetični izdelki se po svojem delovanju močno približujejo zdravilom, zlasti skupini pomožnih dermatikov. Na prvi pogled bi lahko celo rekli, da predstavljajo mejno področje med tema dvema kategorijama. Vendar po evropski zakonodaji izraz mejni produkt ne obstaja, ni vmesnih kategorij med kozmetičnimi izdelki na eni strani ter farmacevtskimi proizvodi, hrano ali medicinskimi pripomočki na drugi. Izdelek je lahko eno ali drugo, ne more pa biti istočasno oboje. Kljub jasni zakonski opredelitvi pa je uvrstitev izdelka v eno ali drugo kategorijo včasih težka. V primeru dvoma se je potrebno opreti ne samo na zakonsko definicijo ampak tudi na ostale značilnosti izdelka in se odločiti od primera do primera. Potrebno je preučiti sestavo izdelka (kvantitativno in kvalitativno), njegove lastnosti, način uporabe, prodaje - za kozmetične izdelke ni dovoljeno oglaševanje zdravilnih učinkov, prijaznost do uporabnika ter potencialno tveganje pri uporabi.

Viri

1. Gašperlin M. Aktivna nega kože. V: Koža, sonce, zdravje, lepota . podiplomsko strokovno izobraževanje, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2004.
2. Cosmeceuticals, Draelos ZD, Ed, Elsevier Saunders, 2005, 219 str.
- 3 http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/html/consolidated_dir.htm

Prehranska dopolnila - zakonodaja, problematika, primeri

Matjaž Tuš, Aleš Mlinarič

Področje prehranskih dopolnil na nacionalnem nivoju ureja Pravilnik o prehranskih dopolnilih (1). Ta pravilnik v skladu z Direktivo 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih (2), zadnjič spremenjena z Direktivo Komisije 2006/37/ES z dne 30. marca 2006 o spremembi Priloge II k Direktivi 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta glede vključitve nekaterih snovi (3), določa pogoje, ki jih morajo izpolnjevati prehranska dopolnila, ki se dajejo v promet kot živila in se predstavljajo kot živila.

Po zgoraj omenjenem pravilniku so prehranska dopolnila živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. Hranila so po tem pravilniku vitamini in minerali. V 3. členu pravilnik določa, da lahko prehranska dopolnila vsebujejo tudi aminokisliline, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena.

Prehranska dopolnila, ki vsebujejo rastline in rastlinske izvlečke morajo biti v skladu s predpisom, ki ureja razvrstitev zdravilnih rastlin. To je Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin (4), ki določa razvrstitev zdravilnih rastlin za peroralno uporabo. V Republiki Sloveniji se kot prehranska dopolnila smejo dajati v promet le izdelki, ki vsebujejo tiste rastline, ki so po omenjenem pravilniku razvrščene v kategorijo H. V to kategorijo se razvrstijo zdravilne rastline, ki se lahko uporabljajo tudi kot živila, če se uporabljajo deli rastlin v določeni stopnji rasti (dozorelosti). Za izdelke, ki vsebujejo visoko koncentrirane in visoko prečiščene ekstrakte iz teh rastlin, je treba pridobiti mnenje organa, pristojnega za zdravila. Pri tem pa se pojavi vprašanje, kaj pomeni navedba »visoko koncentrirani in visoko prečiščeni ekstrakti«. Ta navedba Pravilnika o razvrstitvi zdravilnih rastlin ni definirana, tako da je možno, da se izdelek z enakim ali podobnim ekstraktom pojavi na tržišču kot zdravilo rastlinskega izvora (dobro uveljavljena uporaba ali po novem tudi kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora) ali kot prehransko dopolnilo. Primerov, ko je na tržišču eno ali več prehranskih dopolnil in vsaj eno zdravilo z ekstraktom iste rastline, je kar nekaj. Omenimo naj samo primer izdelkov z ekstraktom pravega ginsenga (*Panax ginseng*) ali vrst ehinaceje (*Echinacea* spp). Ti izdelki so na voljo kot zdravila

rastlinskega izvora z ustrezno utemeljenimi indikacijami, poleg tega pa tudi kot prehranska dopolnila.

Za prehranska dopolnila, ki se prvič dajejo v promet na območju Republike Slovenije, velja, da mora proizvajalec, dobavitelj ali uvoznik prehranskega dopolnila o tem obvestiti Ministrstvo za zdravje. Postopek prve prijave (notifikacije) je neprimerno enostavnejši, hitrejši in cenejši kot postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. To je verjetno razlog, da se proizvajalci odločijo za prijavo njihovih izdelkov kot prehranska dopolnila, pa čeprav bi nekateri izdelki po kakovosti, varnosti in učinkovitosti izpolnjevali kriterije za zdravila rastlinskega izvora. Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju se prehranskim dopolnilom ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni, kot to velja za zdravila, vendar postane ta »omejitev« s tržnega vidika manj pomembna, če je na tržišču podoben izdelek s statusom zdravila. Pred farmacevtom ali farmacevtskim tehnikom je težka naloga, kako pojasniti razliko med enim ali drugim izdelkom, zlasti ker označevanje, predstavitev ali oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vsebovati navedb, ki bi navajale ali pomenile, da uravnotežena in raznovrstna prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil ali ki bi izdelku pripisovale lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni, po drugi strani pa ima podoben izdelek - zdravilo neko jasno opredeljeno indikacijo za neko stanje, ki ni nujno neposredno povezano s prehrano ali ki ga ni mogoče spremeniti samo z uravnoteženo in raznovrstno prehrano.

Svetovanje v lekarni ali specializirani prodajalni dodatno oteži dejstvo, da je na tržišču več podobnih prehranskih dopolnil. Nemogoče je ustrezno svetovati, kateri izdelek je boljši ali primernejši, saj teh kriterijev tudi pri prijavi prehranskega dopolnila ni. Tako se na primer izdelki, ki vsebujejo ekstrakt pravega ginsenga, razlikujejo glede na to, kakšno je razmerje med drogo in ekstraktom, katera ekstrakcijska topila so uporabili pri pripravi ekstrakta in po dejanski vsebnosti ginsenzoidov. Tudi proizvajalci se med seboj razlikujejo glede na kakovost in izpolnjevanje kriterijev, kot je na primer Dobra proizvodna praksa. Objektivni podatki, ki bi strokovnjaku v lekarni ali specializirani prodajalni omogočili strokovno utemeljen nasvet glede izbire prehranskega dopolnila, običajno niso na voljo. Morda so še težji primer izdelki z izvlečki ali pripravki iz česna. Česen je na voljo v vsaki prodajalni v obliki čebulice kot hrana, v obliki praška kot začimba, v obliki praška kot prehransko dopolnilo, v obliki oljnega izvlečka tudi kot zdravilo rastlinskega izvora. Tu se zopet pojavi dilema, katera »oblika« česna je najbolj primerna, če vemo, da je največja količina učinkovin v sveži čebulici, sledi pa ji ustrezno pripravljen prašek iz čebulice.

Svetovanje je v primeru vitaminskih in mineralnih izdelkov nekoliko lažje zaradi jasno definirane kriterija, ki tudi v praksi omogoča razlikovanje prehranskih dopolnil od zdravil.

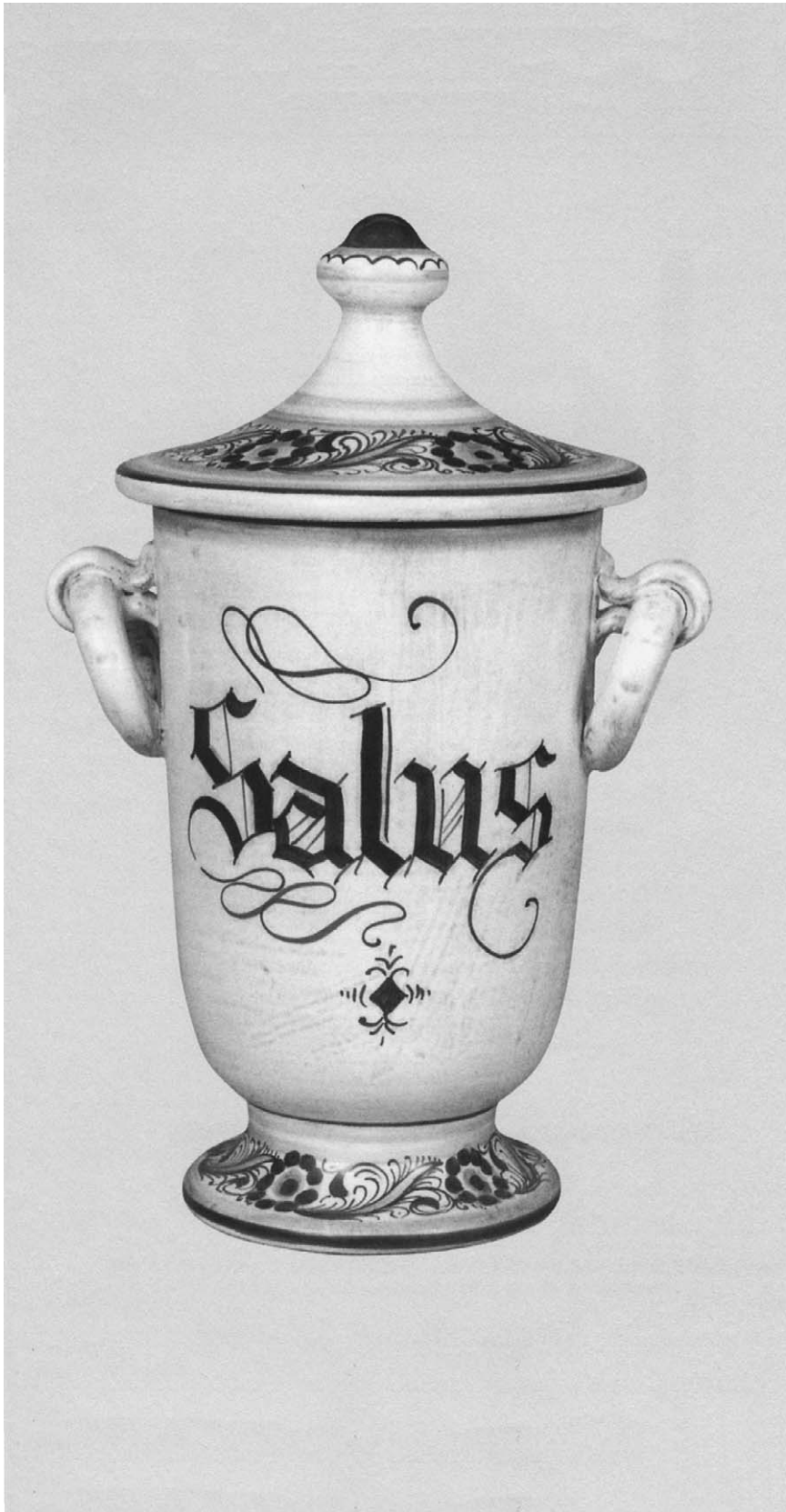
Pri prehranskih dopolnilih, ki vsebujejo vitamine in minerale, Pravilnik o prehranskih dopolnilih postavlja določene omejitve. Za proizvodnjo prehranskih dopolnil se lahko uporabijo samo vitamini in minerali, navedeni v Prilogi I, ki je sestavni del omenjenega pravilnika in to samo v kemijskih oblikah, naštetih v Prilogi II. Priloga IV pa določa najnižje in najvišje dnevne količine vitaminov in mineralov v prehranskem dopolnilu ter priporočen dnevni vnos (RDA) za odrasle. Če so dnevni odmerki vitaminov, mineralov in oligoelementov večji, se vitamini in mineralni izdelki za peroralno uporabo, ki so v farmacevtskih oblikah, štejejo za zdravila. To področje ureja Pravilnik o razvrstitvi vitaminskih in mineralnih izdelkov za peroralno uporabo, ki so v farmacevtskih oblikah, med zdravila (5).

Prehranska dopolnila so vse bolj prisotna na slovenskem tržišču. Po podatkih, ki so na voljo na spletnih straneh Ministrstva za zdravje (6), je bilo od leta 2003, ko je stopil v veljavo Pravilnik o prehranskih dopolnilih, izdanih več kot tisoč sklepov za prehranska dopolnila, ki se

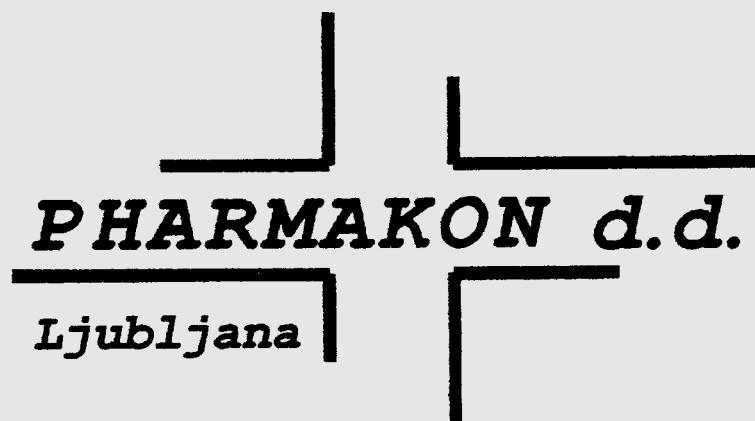
prvič dajejo v promet v RS Sloveniji. Zaradi velikega razkoraka v regulatornih zahtevah med prehranskimi dopolnili in zdravili je pričakovati takšen trend tudi v prihodnje.

Viri

1. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 82/03, 44/04, 72/05 in 22/07).
2. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih (UL L št. 183 z dne 12. 7. 2002, str. 51).
3. Direktiva Komisije 2006/37/ES z dne 30. marca 2006 o spremembi Priloge II k Direktivi 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta glede vključitve nekaterih snovi (UL L št. 94 z dne 1. 4. 2006, str. 32).
4. Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin (Uradni list RS, št. 133/03).
5. Pravilnik o razvrstitvi vitaminskih in mineralnih izdelkov za peroralno uporabo, ki so v farmacevtskih oblikah, med zdravila (Uradni list RS, št. 83/03).
6. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/zakonodaja/varnost_hrane/splosno-varnost_hrane/register.pdf (dostopano maj 2007)



 **SALUS**
SALUS, Ljubljana, d.d., Mašera-Spasičeva ul. 10, 1000 LJUBLJANA, tel. 01 58 99 100, faks: 01 56 81 022



Veletrgovina za oskrbo lekarn.

Želimo postati tudi vaš dobavitelj.

Pokličite nas!

telefon: (01) 479 05 60

telefaks: (01) 423 48 25

Tbilisijska 87 • Ljubljana

Navodila avtorjem

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, kar pomeni, da bodo avtorji oddali najmanj dve verziji besedila:

- prvo verzijo, ki jo uredništvo pošlje najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno in
- končno verzijo.

Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Prva verzija

Predstavljajo jo:

- trije, na papir natisnjeni izvodi prispevka, na katerih avtorji niso imenovani, slike in preglednice pa so vključene v besedilo, ter
- prispevek v elektronski obliki.

Avtorji strokovnih člankov priložijo lastnoročno podpisan spremni dopis z naslednjimi podatki:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi inštitucij, v katerih so zaposleni,
- telefonska številka in elektronski naslov kontaktne osebe ter
- izjavo, 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. Rokopisi strokovnih člankov lahko obsegajo največ **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg prispevkov za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja je lahko največ **6.000** znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati **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.

Vsebina

naj bo sistematično strukturno urejena in **razdeljena na poglavja**. Izvirni raziskovalni članki naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed) in največ 5 ključnih besed v slovenskem in angleškem jeziku
- poglavje Sklep
- poglavje Literatura
- Kazalo vsebine, takoj za povzetkom in ključnimi besedami.

Besedilo

(Times New Roman 12, razmik vrstice 1,5) naj bo obojestransko poravnano.

Slike in preglednice

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

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.

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.
3. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
4. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.

Končna verzija

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku najmanj dve strokovni oceni in navodila glede sprejetja v objavo in potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki ter eno natisnjeno verzijo besedila na naslov glavne urednice.

Slike

morajo biti shranjene v ustreznem slikovnem formatu (zaželeno v jpg, bmp), tudi v natisnjeni verziji je potrebno slikovni material priložiti ločeno od besedila, oštevilčeno in označeno s pripadajočimi podnapisi. Fotografije morajo biti posnete z visoko ločljivostjo, najmanj 250 do 300 dpi, v enakih velikostih, kot jih avtor želi objaviti oz. prilagojene obliki revije.

Naslov prispevka

(v slovenskem in angleškem jeziku) in **naslovi** poglavij in podpoglavij naj bodo napisani krepko, vendar z malimi črkami (kakor v stavku).

V končni verziji morajo biti pod naslovom prispevka v slovenskem in angleškem jeziku napisana **polna imena vseh avtorjev** brez nazivov. Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, je potrebno navesti ločeno na prvi strani. Elektronska in natisnjena verzija morata biti identični.

Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v pisni in elektronski obliki avtorji **pošljejo na naslov**:

dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.
glavna urednica Farmacevtskega vestnika
Tacenska 133 A, 1000 Ljubljana
e-pošta: andrijana.tivadar@siol.net

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 na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletni strani: www.sfd.si v pdf obliki.