Farm Vestn 2013; 64: 265–340; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229 september 2013, letnik 64

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
ZDRAVLJENJE REVMATIČNIH BOLEZNI

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

www.roche.si

www.onkologija.si

www.revmatoidni-artritis.si

www.accu-chek.si

Na spletu najdete marsikaj…

Iščete klinične študije s področja onkologije, vas zanima kaj prinaša prihodnost na področju revmatologije, kaj so aktualne novosti s področja zdravljenja anemije ali pa imate vprašanje za farmacevtsko družbo Roche? Na naših spletnih straneh smo za vas pripravili številne strokovne in zanimive informacije. Veseli bomo vašega obiska.

Roche

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Vodovodna cesta 109, Ljubljana

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | september 2013 | letnik 64

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Tomaž Vovk, Miroslava Abazović

GLAVNA UREDNICA:
Petra Slanc Može

UREDNIŠKI ODBOR:
Tomaž Bratkovič
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar
Polonca Fiala
Janez Ilaš
Mitja Kos
Nina Pisk
Sonja Rupret
Franc Vrečer

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik is regulary abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2013 sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

Osrednja tema četrte številke Farmacevtskega vestnika je namenjena pregledu sodobnih pristopov k zdravljenju revmatičnih obolenj. V zadnjih nekaj letih se je namreč zdravljenje revmatičnih bolezni pomembno spremenilo. Nova odkritja vloge imunskega sistema v patofiziologiji revmatičnih bolezni so omogočila razvoj bioloških zdravil. Čeprav so najpomembnejša zdravila za zdravljenje revmatičnih bolezni še vedno sintezna imunomodulirajoča zdravila, lahko v primerih neuspešnega zdravljenja posežemo tudi po bioloških zdravilih. Novosti pri zdravljenju revmatičnih bolnikov zahtevajo izobraževanja vseh zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo pri njihovi obravnavi. S tem namenom je Sekcija farmacevtov javnih lekarn v okviru 9. Dneva slovenskih lekarn in 11. Simpozija aktivnosti posvetila biološkim zdravilom in zdravljenju revmatičnih bolezni. V tej številki Farmacevtskega vestnika vam predstavljamo pisne prispevke na to temo. Prispevki obravnavajo vnetne revmatične bolezni in njihovo farmakoterapijo, izpostavljena je skupina otrok in mladostnikov z revmatičnimi boleznimi. Prav tako obravnavamo tudi tematiko interakcij med zdravili, obnovljivih receptov, podobnih bioloških zdravil, sodelovanja bolnikov in fizioterapijo revmatikov. Tematski sklop prispevkov se zaključi še s kliničnimi primeri iz lekarniške prakse. V rubriki » Prebrali smo za vas« boste zasledili nova spoznanja o sicer že dolga leta uporabljani učinkovini metformin, pa o potencialni teratogenosti flukonazola in o priporočilu EMA za ukinitev uporabe peroralnega ketokonazola zaradi povečane hepatotoksičnosti in metoklopramida zaradi nevroloških neželenih učinkov. Zelo zanimiv je povzetek znanstvenega članka, ki negira mit o tem, da ženske v sodobnem, razvitem svetu obolevajo pogosteje za depresijo kot moški.

Verjamemo, da boste v tej številki Farmacevtskega vestnika spoznali veliko novega in vam želimo prijetno branje.

Gostujoča urednika
doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.
mag. Miroslava Abazović, mag. farm., spec.

Odgovorni urednik FV
Prof.dr. Borut Štrukelj

VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

267 Rok Ješe, Matija Tomšič
Vnetne revmatične bolezni / *Inflammatory rheumatic diseases*

272 Miroslava Abazović
Zdravila za zdravljenje revmatičnih bolezni / *Drugs for the treatment of rheumatic diseases*

281 Robert Roškar
Interakcije zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni / Interactions between drugs for treatment of rheumatic diseases

288 Tomislav Laptoš
Podobna biološka zdravila – vidik stroke, bolnika in plačnika / *Similar biological medicinal products – a healthcare professional, a patient, and a healthcare payer perspective*

293 Žiga Rotar
Uporaba bioloških zdravil v revmatologiji / *Use of biologic disease modifying drugs in rheumatology*

299 Brigita Koren
Zdravljenje revmatičnih bolezni pri otrocih in mladostnikih / *Treatment of rheumatic diseases in childhood and adolescence*

304 Rok Antolič
Zavzetost za zdravljenje z zdravili – zakaj je tako nizka in kaj lahko storimo? / *Medication interest – why is it so low and what can we do about it?*

309 Helena Vinšek
Fizioterapija pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi / *Physiotherapy in patients with rheumatic diseases*

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

314 Nina Pisk, Ana Banović
Problematika pri izdaji zdravil na obnovljive recepte / *Problems in dispensing medicines prescribed on the repeat prescriptions*

PRIMERI IZ PRAKSE – CASE REPORTS

323 Darja Ogulin
Obravnava revmatičnega bolnika ob uvedeni biološki terapiji – klinična primera iz lekarniške prakse / *Rheumatic patients treatment after the introduction of biological therapy - clinical cases in pharmacy practice*

328 Tjaša Abram
Nefarmakološki ukrepi pri revmatičnih težavah / *Non-pharmacological treatment in rheumatic disorders*

331 Tomislav Laptoš
Klinični primeri revmatičnih bolnikov v specialistični ambulantni obravnavi: potek bolezni in izzivi pri svetovanju / *Rheumatic patient in out-patient hospital setting – clinical case: Disease progress and counselling challenges*

335 PREBRALI SMO ZA VAS — SHORT PHARMA NEWS

VNETNE REVMATIČNE BOLEZNI

INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

AVTORJA / AUTHORS:
Rok Ješe, dr. med.[1],
prof. dr. Matija Tomšič, dr. med.[1,2]

[1] *Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za revmatologijo, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana*
[2] *Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
matija.tomsic@guest.arnes.si

POVZETEK
Vnetne revmatične bolezni predstavljajo veliko breme za bolnike in za družbo nasploh. Etiologija večine teh bolezni še ni povsem pojasnjena. Skupna značilnost vseh je neustrezen odziv imunskega sistema na telesu lastne antigene, ki pa se lahko izraža z zelo raznoliko klinično sliko in lahko prizadene vse organske sisteme. V zadnjih letih smo priča hitremu razvoju novih možnosti zdravljenja, ki močno izboljšajo kvaliteto življenja bolnikov in velikokrat tudi preprečijo razvoj invalidnosti. V prispevku opisujeva glavne značilnosti nekaterih najpomembnejših vnetnih revmatičnih bolezni.

KLJUČNE BESEDE:
avtoimunost, revmatoidni artritis, spondiloartritis, sistemska vezivnotkivna bolezen, vaskulitis

ABSTRACT
Inflammatory rheumatic diseases present a great burden to patients and society in general. Etiology of many of these disorders is not yet elucidated. All share in common an inappropriate response of the immune system to organism's own antigens, which can manifest itself in a very diverse clinical presentation and can affect every major organ system. In last few years, we are witnessing a rapid development of new treatment options which often significantly improve patient's quality of life and prevent progression of disability. In this article, we describe the principal characteristics of the most notable inflammatory rheumatic diseases.

KEY WORDS:
autoimmunity, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic connective tissue disease, vasculitis

1 UVOD

Vnetne revmatične bolezni predstavljajo raznovrsten spekter bolezni, ki lahko prizadene vse organske sisteme. Čeprav v to skupino uvrščamo številne bolezni, se bova v najinem prispevku zaradi pomanjkanja prostora omejila le na: revmatoidni artritis, spondiloartritise, sistemske vezivnotkivne bolezni ter vaskulitične sindrome; skupna značilnost vseh je neustrezen odziv imunskega sistema na telesu lastne antigene.

2 REVMATOIDNI ARTRITIS

Revmatoidni artritis je kronična sistemska vnetna bolezen, ki prizadene predvsem sklepe, lahko pa prizadene skoraj vse organske sisteme. Vzrokov bolezni je več in še niso docela raziskani; trikrat pogosteje se pojavlja pri ženskah,

v etiopatogenezi pa je poleg dejavnikov okolja (predvsem mikroorganizmov in kajenja) zelo pomembna genetska predispozicija (1, 2).

Osnovno bolezensko dogajanje je vnetje sklepne ovojnice z eksudacijo, celično infiltracijo in bohotenjem granulacijskega tkiva. Klinično se najpogosteje kaže kot simetrični poliartritis malih sklepov rok in stopal; bolečine v sklepih so stalne, najintenzivnejše v zgodnjih jutranjih urah, spremlja jih jutranja okorelost (1, 3).

V laboratorijski diagnostiki praviloma beležimo povišane vnetne parametre, od imunoseroloških preiskav pa sta najpomembnejša revmatoidni faktor, ki se pojavlja v krvi 80% bolnikov (vendar se lahko pojavlja tudi ob kroničnih okužbah ali pri povsem zdravih ljudeh) ter protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu (ACPA), ki so visoko specifična za revmatoidni artritis, pojavljajo pa se pri 60-70% bolnikov (1, 2, 3). Pri postavitvi diagnoze nam lahko pomaga slikovna diagnostika (rentgensko slikanje in ultrazvok sklepov, zelo redko se odločamo za magnetno resonančno tomografijo) (1).

Cilj zdravljenja revmatoidnega artritisa je remisija bolezni, ki jo lažje in hitreje dosežemo z zgodnjo uvedbo sodobnega terapevtskega pristopa s prilagajanjem zdravljenja oceni aktivnosti bolezni. V farmakološki terapiji so še vedno najpomembnejša sintezna zdravila t.i. temeljne terapije (DMARD – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) kot so metotreksat, leflunomid in sulfasalazin, s katerimi dokazano vplivamo na potek bolezni in s tem preprečimo oz. upočasnimo napredovanje strukturnih sprememb sklepov (1, 4). Zadnjih nekaj let vse pogosteje uporabljamo t.i. biološka temeljna zdravila, ki na različne načine zavirajo citokine, vpletene v patogenezo bolezni, npr. tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF-alfa) ali interlevkin-6 ter učinkovino, usmerjeno proti limfocitom B (rituksimab) (1, 2, 4). Glukokortikoide običajno uporabljamo kot premostitveno zdravljenje pri aktivni bolezni, ko temeljna zdravila še ne učinkujejo. Nesteroidni antirevmatiki pa so zdravila prve izbire za lajšanje simptomov, nimajo pa vpliva na potek bolezni.

3 SPONDILOARTRITISI

Spondiloartritisi so skupina sklepnih revmatičnih bolezni, med katere spadajo ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, enteropatični artritis in reaktivni artritis. Združuje jih klinična slika, odsotnost revmatoidnega faktorja, rentgenske spremembe ter genetsko ozadje (1, 2). Ker se simptomi in znaki naštetih bolezni pogosto prepletajo, se je v zadnjih letih izoblikoval koncept spondiloartritisov, ki ga dodatno opredelimo z mestom pretežnih sprememb na periferni in aksialni spondiloartritis. Etiologija ni poznana, prisotnost HLA-B27 (tkivni antigeni HLA so raznoliki glikoproteini, ki so izraženi na površini celic in tudi z njihovo pomočjo telo ločuje lastno od tujega) pa je najpomembnejši dedni dejavnik za razvoj bolezni. Vse vrste spondiloartritisa, izjema je le psoriatični artritis, se najpogosteje pojavljajo pri mlajših odraslih (1).

Osnovni bolezenski proces je vnetje narastišč kit in mišičnih tetiv (entezitis) ter priležne kostnine, ki v osnovi lahko privede do dveh vrst klinične slike. Za prevladujočo prizadetost aksialnega skeleta je značilen postopen pojav vnetne hrbtne bolečine – tope bolečine v predelu hrbtenice, ki praviloma traja več kot 3 mesece, se zmanjša s telesno aktivnostjo in ne izboljša v mirovanju in bolnika ponoči prisili, da vstane, bolečina pa se ob tem zmanjša (1, 5). Pri prevladujoči prizadetosti perifernih sklepov gre najpogosteje za asimetričen mono- ali oligoartikularni artritis, ki pretežno prizadene sklepe spodnjih okončin. Neredko vnetje oz. entezitis opažamo tudi v predelu narastišč vezivnih struktur na petnico, medenico in prsni koš, med zunajsklepne manifestacije pa prištevamo vnetje oči (uveitis), kožne spremembe, kronično vnetje črevesne sluznice in prizadetost srca (1, 5).

Koncept spondiloartritisa (aksialni in periferni) nam omogoča hitrejšo postavitev diagnoze. Še posebej pomembno je, da za postavitev diagnoze aksialnega spondiloartrtisa ni več potrebno radiološko dokazati sakroiliitisa, kar je bil v preteklosti najpogostejši razlog za zamudo pri postavitvi diagnoze (1, 5). Laboratorijske preiskave nam niso v veliko pomoč, izjema je določitev HLA-B27 (1, 2, 5).

Za umiritev vnetja, lajšanje bolečin ter ohranjanje gibljivosti prizadetih sklepov ob začetku zdravljenja najpogosteje uporabljamo nesteroidne antirevmatike, ki jim ob neučin-

kovitosti ali nezadostni učinkovitosti pri periferni prizadetosti najprej dodamo sulfasalazin in če ni učinkovit, uvedemo zaviralce TNF-alfa. Pri aksialni prizadetosti pa bolnike, ki jim nesteroidni antirevmatiki ne pomagajo, pričnemo zdraviti z zaviralci TNF-alfa (1, 2, 6).

4 SISTEMSKE VEZIVNOTKIVNE BOLEZNI

Med sistemske vezivnotkivne bolezni prištevamo sistemski lupus eritematozus, antifosfolipidni sindrom, Sjögrenov sindrom, sistemsko sklerozo ter polimiozitis in dermatomiozitis (1).

Sistemski lupus eritematozus (SLE) je prototipna avtoimunska bolezen, za katero je značilna prizadetost več organskih sistemov. Najpogosteje zbolevajo ženske v rodni dobi. Genetska predispozicija, estrogeni in nekateri okoljski vplivi (predvsem izpostavljenost ultravijolični svetlobi in vnos nekaterih zdravil) predstavljajo dejavnike tveganja za razvoj bolezni, ki sprožijo motnje v regulaciji imunskega sistema in nastajanje več vrst avtoprotiteles ter imunskih kompleksov (1).

Omenjeni patogenetski mehanizmi se kažejo z zelo raznoliko klinično sliko: poleg splošnih znakov v smislu povišane telesne temperature in utrujenosti, opažamo več vrst kožnih izpuščajev (zlasti na predelih kože, izpostavljenih UV svetlobi), razjede sluznic, bolečine v sklepih in artritis, vnetje seroznih membran, nekoliko redkeje je prisotna prizadetost pljuč, srca in prebavil, najbolj ogrožajoče pa so okvare ledvic ali centralnega živčevja ter tromboze žilja v primeru pridruženega antifosfolipidnega sindroma (1, 2, 7).

V laboratorijskih izvidih pogosto beležimo odklone v krvni sliki (anemija, levkopenija, trombocitopenija) in pospešeno sedimentacijo eritrocitov. Pri veliki večini bolnikov so v povečanem titru prisotna protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA), od katerih so za SLE visoko specifična protitelesa proti dvojnovijačni DNK. Pri postavitvi diagnoze nam lahko pomagajo tudi nekatera druga avtoprotitelesa iz skupine protiteles proti topnim jedrnim antigenom (1, 2, 7).

Pristop k zdravljenju SLE je odvisen od klinične slike in stopnje ogroženosti bolnika. V vsakem primeru je izjemno pomembno izogibanje izpostavljenosti UV žarkom. Sicer manjše kožne spremembe zdravimo z glukokortikoidnimi mazili, pri blago izraženih splošnih znakih in sklepnih težavah pa se poslužujemo nesteroidnih antirevmatikov in nekaterih antimalarikov z imunomodulatornim učinkom (npr. klorokin in hidroksiklorokin). Ob prizadetosti notranjih organov prihaja v poštev sistemska uporaba glukokortikoidov ter imunomodulirajočih zdravil (ciklofosfamid, mikofenolat mofetil, azatioprin …), v klinično uporabo pa prihaja tudi prvo biološko zdravilo za zdravljenje SLE – belimumab, ki zavira proliferacijo in diferenciacijo limfocitov B oziroma blokira BLyS (angl. B Lymphocyte Stimulator) (1, 2, 8).

Antifosfolipidni sindrom je avtoimunska bolezen, za katero so značilne tromboze različnih segmentov obtočil ali zapleti med nosečnostjo ter prisotnost antifosfolipidnih protiteles (1, 9). Lahko se pojavlja samostojno, v približno polovici primerov pa je pridružen sistemski vezivnotkivni bolezni, najpogosteje SLE. Tromboze se lahko pojavljajo v venah, arterijah ali malem žilju, od njihove lokacije pa je odvisna klinična slika. Med zapleti v nosečnosti sta najpogostejša spontani splav do desetega tedna oz. odmrtje ploda v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti (1, 2). Zdravljenje je usmerjeno v preprečevanje tromboz oz. zapletov v nosečnosti, uporabljamo pa tako antikoagulacijska kot antiagregacijska sredstva – praviloma doživljenjsko.

Sjögrenov sindrom je kronična sistemska avtoimunska vnetna bolezen, za katero je značilna prizadetost žlez z zunanjim izločanjem (predvsem solznih žlez in žlez slinavk). Je druga najpogostejša vnetna revmatična bolezen in se najpogosteje pojavlja pri ženskah v premenopavznem obdobju. Etiopatogeneza bolezni ni znana, med pomembnejše dejavnike za nastanek bolezni pa štejemo genetično ozadje, virusne okužbe, motnje v apoptozi, hormonske vplive in motnje v delovanju živčevja. Nepravilnosti v regulaciji naravne in specifične imunosti ter izguba imunske tolerance pripeljejo do značilne limfocitne infiltracije žlez z zunanjim izločanjem in nastanka avtoprotiteles (1).

Pogosto se bolezen začne z občutkom suhih oči in ust, pri več kot tretjini bolnikov pa ni omejena na žleze; takrat najpogosteje prizadene sklepe, neredko pa se pojavi tudi Raynaudov fenomen. Poleg izrazite suhosti se na koži lahko pojavi purpura, možne zunajžlezne manifestacije pa so še intersticijska bolezen pljuč, atrofični gastritis, intersticijski nefritis in periferna senzorična nevropatija, izpostaviti pa velja še povečano tveganje za razvoj limfoma (1, 2).

Zdravljenje Sjögrenovega sidroma je večinoma simptomatsko, saj je potek bolezni praviloma počasen in benigen, na

voljo pa še nimamo specifičnih zdravil. Suhost oči in ust blažimo z umetnimi solzami oz. pripravki za spodbujanje izločanja sline (9), sklepne bolečine s paracetamolom ali nesteroidnimi antirevmatiki, pri kroničnem artritisu pa se poslužujemo antimalarikov ali metotreksata. Ob sicer redki prizadetosti notranjih organov bolezen zdravimo z glukokortikoidi in imunosupresivnimi zdravili, izjemoma tudi z rituksimabom (1, 2, 10).

Sistemska skleroza je redka kronična sistemska bolezen vezivnega tkiva s heterogeno klinično sliko in nepredvidljivim potekom. V klinični sliki najpogosteje opažamo Raynaudov fenomen in značilno kožno prizadetost, od notranjih organov so pogosteje prizadeta prebavila, sledijo pa pljuča (2, 11). Skoraj vedno so v krvi prisotna avtoprotitelesa (2). Zdravljenje je v prvi vrsti simptomatsko, z nekaterimi imunomodulirajočimi zdravili pa lahko deloma vplivamo tudi na potek bolezni, predvsem pri prizadetosti pljuč (1, 2).

Polimiozitis in dermatomiozitis spadata med idiopatske vnetne miopatije, za katere je značilna počasi napredujoča šibkost proksimalnih mišic s povišanimi serumskimi vrednostmi mišičnih encimov, patološkim elektromiogramom in značilno histološko sliko mišične biopsije (1, 12), za dermatomiozitis pa je dodatno še tipičen kožni izpuščaj. Izpostaviti velja, da se zlasti dermatomiozitis lahko pojavlja kot spremljajoča bolezen maligne novotvorbe (1, 13). Potek obeh bolezni je variabilen, temeljno zdravilo pa so glukokortikoidi (1).

5 VASKULITIČNI SINDROMI

Vaskulitisi so skupina raznovrstnih bolezni, za katere je značilno vnetje in posledična okvara žilnih sten, kar lahko privede do zapore prizadete žile, pretrganja (rupture) žilne stene ali do tromboze (1, 2).

Vaskulitisi se lahko se pojavljajo samostojno, lahko pa v sklopu drugih bolezni (1). Etiologije primarnih vaskulitisov ne poznamo. Glede na velikost prizadetih žil jih razvrščamo v tri večje skupine (1, 2). Velike žile najpogosteje prizadeneta gigantocelični arteriitis in Takayasujev arteriitis, srednje velike žile nodozni poliarteriitis in Kawasakijeva bolezen, male žile pa IgA-vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura) in skupina ANCA-vaskulitisov. Za skupino ANCA-vaskulitisov je značilna prisotnost protiteles proti antigenom v citoplazmi nevtrofilnih granulocitov (ANCA), mednje pa uvrščamo granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo), mikroskopski poliangiitis in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom). V skupino bolezni, ki prizadenejo male žile uvrščamo še krioglobulinemični vaskulitis, urtikarielni vaskulitis in anti-GBM-bolezen (Goodpasturova bolezen) ter še nekaj redkih bolezni (1, 2).

Klinična slika je odvisna predvsem od organa, ki ga prizadeto žilje oskrbuje, kar se običajno odraža v značilnostih posameznih sindromov, ne glede na to pa imajo vaskulitisi nekaj skupnih lastnosti: bolezen se večinoma začne s splošni simptomi in znaki (povišano telesno temperaturo brez jasnega vzroka, inapetenco, utrujenostjo), razvoj bolezni je pogosteje subakuten (v nekaj tednih), praviloma so jasno izraženi klinični in laboratorijski znaki vnetja, prizadetih pa je več organskih sistemov (2).

Pri zdravljenju vaskulitisov vsaj v začetni fazi najpogosteje uporabljamo glukokortikoide v odmerkih, prilagojenih resnosti bolezni – pri ogroženosti vitalnih organov v kombinaciji z imunosupresivnimi oz. citotoksičnimi učinkovinami, najpogosteje ciklofosfamidom. Rituksimab je prvo biološko zdravilo, ki je v kombinaciji z glukokortikoidi indicirano za indukcijo remisije pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (Wegenerjevo granulomatozo) in z mikroskopskim poliangiitisom (2, 14, 15).

Čeprav je napredek v diagnostiki in zdravljenju vnetnih revmatičnih bolezni očiten, pa je še vedno veliko možnosti za optimizacijo, tako v diagnostičnem postopku kot tudi v zdravljenju teh in drugih revmatičnih bolezni.

6 LITERATURA

1. *Tomšič M, Praprotnik S, eds. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. 4th ed. Ljubljana: Revma.net, 2012.*
2. *Imboden JB, Hellman DB, Stone JH, eds. Current diagnosis & treatment: Rheumatology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2013.*
3. *Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62 (9): 2569-2581.*

4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69 (6): 964-975.
5. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68 (6): 777-783.
6. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70 (6): 905-908.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40 (9): 1725.
8. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377 (9767): 721-731.
9. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010; 376 (9751): 1498-1509.
10. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome. JAMA: the journal of the American Medical Association 2010; 304 (4): 452-460.
11. Meijer JM, Pijp, J, Vissink A et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. Ann Rheum Dis 2009; 68 (2): 284-285.
12. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. Ann Rheum Dis 2009; 68 (9): 1377-1380.
13. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis. Ann NY Acad Sci 2010; 1184 (1): 134-153.
14. Zampieri S, Valente M, Adami N et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. Autoimmun Rev 2010; 9 (6): 449-453.
15. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68 (3): 310-317.
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. New Engl J Med 2010; 363 (3): 221-232.

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE REVMATIČNIH BOLEZNI

DRUGS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

AVTOR / AUTHOR:
Mag. Miroslava Abazović, mag. farm., spec.

Dolenjske lekarne Novo mesto, Kandijska cesta 1, 8000 Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
mira.abazovic@dolenjske-lekarne.si

POVZETEK
Najpogostejša vnetna revmatična bolezen je revmatoidni artritis, sledita mu ankilozirajoči spondilitis in psoriatični artritis, pri otrocih pa juvenilni idiopatični kronični poliartritis (JIA). Temeljno zdravljenje teh bolezni z zdravili je usmerjeno v nadzorovanje bolečine in zmanjšanje vnetja ter v uravnavanje neustreznega imunskega odgovora. Z ustrezno kombinacijo zdravil lahko pri slehernem bolniku ublažimo bolečine, omilimo znake in simptome vnetja ter upočasnimo napredovanje bolezni, obenem pa se v sprejemljivi meri izognemo neželenim učinkom, ki jih imajo razpoložljiva zdravila.

KLJUČNE BESEDE:
Revmatične bolezni, zdravljenje, imunomodulirajoča zdravila, biološka zdravila

ABSTRACT
The most common adulthood rheumatic diseases are rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, and juvenile idiopathic chronic polyarthritis (JIA) in childhood. Fundamental medicine treatment of these illnesses is controlling pain, inflammation reduction and regulation of inadequate immune response. With appropriate combination of drugs we can reduce pain, mitigate signs and symptoms of inflammation, as well as slow the progression of the disease for each individual patient, while simultaneously avoiding drugs side effects within reasonable limits.

KEY WORDS:
Rheumatic diseases, treatment, immunomodulating drugs, biologics

1 UVOD

Nabor revmatičnih bolezni je širok in obsega vnetne revmatične bolezni, s kristali povzročene artritise, osteoartrozo, zunajsklepni revmatizem, okužbe sklepov in hrbtenice ter sistemske vezivno-tkivne bolezni in idiopatične vaskulitise (1). Pristop k zdravljenju naštetih bolezni vključuje farmakološko in nefarmakološko zdravljenje. V tem prispevku se bom omejila na farmakološko zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni. Najpogostejša vnetna revmatična bolezen je revmatoidni artritis, sledita mu ankilozirajoči spondilitis in psoriatični artritis, pri otrocih pa juvenilni idiopatični kronični poliartritis (JIA).

Cilji zdravljenja vnetnih revmatičnih bolezni so: nadzorovati bolečino in vnetje, izboljšati kakovost življenja, upočasniti napredovanje bolezni in invalidnost (1, 2). Zelo pomembno je poučevanje bolnikov in ohranjanje gibljivosti prizadetih sklepov. Temeljno zdravljenje z zdravili je usmerjeno v nadzorovanje bolečine in zmanjšanje vnetja ter v uravnavanje neustreznega imunskega odgovora (1, 2).

2 ANALGETIKI

2.1 PARACETAMOL

Najpogosteje predpisan analgetik je paracetamol, ki ga uporabljamo za lajšanje blagih do zmernih akutnih in kroničnih bolečin ter zniževanje povišane telesne temperature. Je prvo in osnovno zdravilo pri nevnetnih revmatičnih boleznih (npr. artrozi), medtem ko ga pri vnetnih revmatičnih boleznih uporabljamo v kombinaciji z nesteroidnimi antirevmatiki ali opioidnimi analgetiki, saj tako obvladamo bolečino z manjšimi odmerki, posledično s tem zmanjšamo tudi pojav neželenih učinkov.

Mehanizem delovanja: zavira encim prostaglandin H_2 sintazo, deluje tudi v centralnem živčnem sistemu (3).

Neželeni učinki: pojavijo se redko v obliki alergijskih reakcij ali sprememb v krvni sliki. Pri dolgotrajnem jemanju velikih odmerkov lahko pride do okvar jeter in/ali ledvic (3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino, huda okvara jeter, akutni hepatitis, hemolitična anemija in alkoholna jetrna bolezen (3).

2.2 ŠIBKI OPIOIDI

Tramadol je neselektivni agonist opioidnih receptorjev, zavira tudi ponovni privzem noradrenalina in zveča sproščanje serotonina (3). Uporabljamo ga za lajšanje srednje hudih do hudih akutnih bolečin in srednje hudih kroničnih bolečin (3, 5). Odmerek prilagodimo jakosti bolečine in občutljivosti bolnika (5). Uporabimo najmanjši učinkoviti odmerek.

Mehanizem delovanja: tramadol zmanjšuje občutek bolečine tako, da sproži šibko stimulacijo centralnega inhibitornega sistema bolečine z vezavo na opioidne receptorje in zavira prenos bolečine v hrbtenjači preko descendentnega monoaminergičnega sistema (5).

Neželeni učinki: slabost, bruhanje, omotica, vrtoglavica, zaspanost, utrujenost, glavobol in suha usta (3, 4, 5).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino, akutne zastrupitve z zaviralci osrednjega živčevja (alkohol, antidepresivi, antipsihotiki, sedativi, anksiolitiki in hipnotiki), sočasno zdravljenje z inhibitorji MAO, nezadostno zdravljena epilepsija. Sočasno zdravljenje s selektivnimi zaviralci privzema serotonina, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki zveča nevarnost epileptičnih napadov, sočasno zdravljenje s serotoninergičnimi zdravili lahko privede do serotoninskega sindroma, hude motnje v delovanju ledvic in/ali jeter (3, 4, 5).

2.3 MOČNI OPIOIDI

Oksikodon, hidromorfon, morfin, fentanil in metadon so učinkovine, s katerimi lahko lajšamo srednje hude do hude kronične bolečine. Primerni so za uporabo pri bolnikih, ki imajo po uporabi drugih zdravil za lajšanje bolečin hude neželene učinke ali jih zaradi drugih obolenj ne smejo jemati, in bolniki, ki niso primerni za operativni poseg ali dalj časa čakajo nanj (2). Opioide je treba uvajati počasi, uporabljati redno in prenehati z zdravljenjem, če je vzrok bolečine odpravljen, če ne dosežemo izboljšanja simptomov, če se pojavijo hudi in neobvladljivi neželeni učinki ali bolnik ne spoštuje dogovorjenih pogojev zdravljenja (2).

Mehanizem delovanja: agonistično delovanje na opioidne receptorje, ki se nahajajo v vseh delih živčnega sistema (periferno in centralno) (2).

Neželeni učinki: slabost, bruhanje, krči v trebuhu, zaprtost, zastoj urina, hipotenzija, bradikardija, sedacija, fizična odvisnost, toleranca in zasvojenost (3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za opioide, akutni abdomen, žolčne kolike, ileus, odvisnost, psihiatrične bolezni, socialna ogroženost in nosečnost (2).

3 NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI (NSAR)

Nesteroidni antirevmatiki so pri vnetnih revmatičnih boleznih zdravila prve izbire (2, 3). So simptomatska zdravila, blažijo bolečine, ne vplivajo pa na potek bolezni (3, 6). Izjema je ankilozirajoči spondilitis, pri katerem zdravljenje z NSAR lahko upočasni napredovanje strukturnih sprememb na hrbtenici (3). Poznamo klasične nesteroidne antirevmatike in za encim ciklooksigenazo 2 (COX-2) selektivne an-

tirevmatike. Razlikujejo se po jakosti delovanja na encima COX-1 in COX-2.

Mehanizem delovanja: večina klasičnih NSAR neselektivno zavira COX-1 in COX-2 ali imajo celo večjo afiniteto do COX-1 (npr. acetilsalicilna kislina in indometacin). COX-2 selektivni antirevmatiki od 200- do 300-krat močneje zavirajo encim COX-2 kot COX-1, vendar se pri velikih odmerkih selektivnost občutno zmanjša (2).

Neželeni učinki: zmerne do hude gastrointestinalne težave, izpuščaji na koži in srbenje, astma, spremembe krvne slike, okvare funkcije ledvic in jeter (2). Vsi NSAR povečujejo tveganje za trombotične srčno-žilne zaplete, zvišujejo krvni tlak in lahko izzovejo ali poslabšajo srčno popuščanje (3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino, potrjena ishemična bolezen srca, cerebrovaskularna bolezen ali kongestivno srčno popuščanje, pri klasičnih antirevmatikih tudi ulkusna bolezen želodca.

3.1 KLASIČNI

Uporabljamo jih kot simptomatska zdravila, predvsem pri vnetnih revmatičnih boleznih. Zdravljenje pričnemo z majhnim odmerkom kratko-delujočega antirevmatika (ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, indometacin). Če v dveh do štirih tednih ni zadovoljivega učinka, postopno zvečujemo odmerek do največjega dovoljenega odmerka in redno spremljamo morebiten pojav neželenih učinkov. Če po dveh do štirih tednih največjega odmerka ni zadovoljivega učinka, zamenjamo antirevmatik z drugim (2).

3.2 COX-2 SELEKTIVNI

Med COX-2 selektivne antirevmatike prištevamo celekoksib, etorikoksib, etodolak, meloksikam in nimezulid. Pri nas jih uporabljamo predvsem za simptomatsko zdravljenje osteoartroze, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa (2).

3.3 PRIPOROČILA ZA UPORABO NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV

Pred uvedbo zdravljenja z NSAR je treba oceniti tveganje za zaplete tega zdravljenja in upoštevati bolnikove pridružene bolezni. Pri predpisovanju NSAR je treba upoštevati razpolovno dobo učinkovine, saj se tiste, ki imajo kratko razpolovno dobo, ne vključijo v enterohepatično cirkulacijo, zato so v telesu prisotne krajši čas in imajo posledično manj neželenih učinkov, posebno na prebavila (3). Pri izbiri je treba upoštevati tudi tveganje za srčno-žilne zaplete (3, 7). NSAR je treba vedno uporabljati v najmanjšem učinkovitem odmerku najkrajšo možno dobo (2, 3).

Še nekaj splošnih priporočil (2):

- Zdravila ne smemo prehitro menjavati, na učinek počakamo od 10 do 14 dni.
- Različnih NSAR med seboj ne kombiniramo.
- Starejšim ne predpisujemo NSAR z dolgo razpolovno dobo.
- Otrokom in starejšim dajemo manjše odmerke.
- Če je njihov protibolečinski učinek prešibek, jih lahko kombiniramo s paracetamolom ali šibkimi opioidi.

4 GLUKOKORTIKOIDI

Uporabljamo jih že več kot 60 let in so občutno spremenili potek številnih revmatičnih bolezni (2). Zdravimo simptome in znake pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu, JIA, ankilozirajočem spondilitisu ter mnogih drugih revmatičnih boleznih (8). Začetni odmerek metilprednizolona je od 4 do 48 mg. Odmerjanje zdravila prilagajamo spremembi kliničnega stanja bolezni, bolnikovi odzivnosti na zdravilo in njegovi izpostavljenosti stresnim stanjem (8).

Najpogosteje uporabljamo metilprednizolon, ker nima izražene mineralokortikoidne aktivnosti, in sicer v obliki tablet in lokalnih injekcij. Učinkovini betametazon in triamcinolon apliciramo le intraartikularno (2).

Mehanizem delovanja: zavirajo nastanek prostaglandinov, citokinov in encimov, ki spodbujajo vnetje.

Neželeni učinki: prerazporeditev maščobe, zastajanje tekočine, izguba kalija, hiperglikemija, hipertenzija, pogostejše okužbe, katabolizem mišic in kosti, osteoporoza, ateroskleroza, zastoj rasti v otroški dobi, želodčna razjeda, in slabše celjenje ran (2, 8).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilno učinkovino in sistemske glivične okužbe (8).

5 SINTEZNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

To so zdravila, ki lahko dolgoročno spreminjajo potek bolezni. V revmatologiji jih imenujemo tudi **»temeljna« zdravila**, vendar se ta izraz opušča. Lahko uporabimo poimenovanje **počasi delujoča imunomodulirajoča zdravila** (angl. ***slow acting immunomodulating drugs***). Ker pa predstavljajo temelj zdravljenja revmatoidnega artritisa in drugih kroničnih artritisov, se za njih največkrat uporablja izraz ***synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*** **(DMARDs)**.

Natančen mehanizem delovanja teh zdravil ni vedno znan, je pa dokazano, da pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu zavirajo erozivni proces. Pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa pa se ta zdravila niso izkazala kot uspešna (2).

Prva zdravila iz te skupine, ki so jih uporabljali za zdravljenje revmatičnih bolezni, so bile soli zlata in antimalariki. Od prihoda novih učinkovin, kot so sulfasalazin, metotreksat, azatioprin, ciklosporin in ciklofosfamid, ter najnovejših, leflunomid in mikofenolat mofetil, se skoraj ne uporabljajo več (2).

Omenjene zdravilne učinkovine uporabljamo še za celo vrsto drugih bolezni, ki so posledica neustreznega odziva imunskega sistema.

Imunomodulirajoča zdravila uvede, zamenja in ukine revmatolog.

5.1 SOLI ZLATA

Soli zlata, na primer **natrijev avrotiomalat**, sodijo med klasično temeljno zdravljenje revmatoidnega in psoriatičnega artritisa (2).

Zdravilo dajemo intramuskularno, prvi teden 10 mg, drugi teden 20 mg, nato po 50 mg vsak teden, dokler ne dosežemo skupnega odmerka 1000 mg. Nato preidemo na vzdrževalni odmerek, ki je od 20 do 50 mg intramuskularno enkrat na mesec. Zdravilo začne učinkovati v treh do šestih mesecih. Zaradi možnih neželenih učinkov je treba redno kontrolirati prvih 6 mesecev na 1 do 2 tedna, nato na 1 mesec: hemogram, trombocite, diferencialno belo krvno sliko (DKS) in urin. Vsake 3 mesece pa kreatinin, aspartatno aminotransferazo (AST), alaninsko aminotransferazo (ALT) in albumine.

Mehanizem delovanja: soli zlata delujejo protivnetno in imunomodulatorno preko vplivanja na lizosomske encime, fagocitozo polimorfonuklearnih celic, monocitov in makrofagov.

Neželeni učinki: kažejo se zlasti na krvni sliki kot levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, pojavita se lahko proteinurija in eritrociturija. Pri pojavu naštetih neželenih učinkov takoj ukinemo zdravljenje. Soli zlata so hepatotoksične, redko se pojavi fibrozirajoči alveolitis. Pogoste so tudi razjede po ustni sluznici, driska in kožni izpuščaj (3).
Kontraindikacije: nosečnost (3).

5.2 ANTIMALARIKI

Z antimalariki (klorokin, hidroksiklorokin) zdravimo bolnike z revmatoidnim artritisom in nekatere redkejše revmatične bolezni. Običajni dnevni odmerek klorokina je 250 mg in hidroksiklorokina 200 do 400 mg na dan. Učinek zdravljenja se pokaže v dveh do štirih mesecih (3). Zaradi možnega razvoja retinopatije je v prvem letu zdravljenja za vse bolnike obvezen pregled pri okulistu. Kasneje so kontrole enkrat na leto (2, 3).

Mehanizem delovanja: antimalariki vplivajo na delovanje lizosomov in na procesiranje antigena v imunsko kompetentnih celicah. Natančen mehanizem delovanja ni znan (3).

Neželeni učinki: retinopatija, slabost, bruhanje, bolečine v žlički, spremembe na koži, glavobol, spremembe v krvni sliki in periferna nevropatija (3).

Kontraindikacije: dojenje (3).

5.3 SULFASALAZIN

Uporabljamo ga za zdravljenje revmatoidnega artritisa in spondiloartritisov ter JIA pri otrocih, ki se ne odzivajo na zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki (2, 9). Začetni dnevni odmerek za odrasle je dvakrat 500 mg na dan prvih 14 dni. Običajni dnevni odmerek je 2000 do 3000 mg v dveh odmerkih. Učinek se pokaže v dveh do štirih mesecih (3). Zaradi možnega toksičnega učinka na kostni mozeg je

nujno spremljanje krvne slike – hemogram, trombociti in DKS, prve 3 mesece na 2-4 tedne, nato na 3 mesece (3).

Mehanizem delovanja: protivnetno in imunomodulatorno delovanje ni v celoti pojasnjeno, poteka pa preko inhibicije izločanja vnetnih citokinov in zavore aktivacije makrofagov ter spodbujanja apoptoze limfocitov T (3).

Neželeni učinki: levkopenija, nevtropenija, makrocitoza, slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura, izpuščaj na koži, fotosenzitivnost in glavobol (2, 9).

Kontraindikacije: preobčutljivost za sulfonamide ali salicilate, akutna porfirija, agranulocitoza, dojenje (3). Otroci s sistemsko obliko JIA in otroci mlajši od 6 let (9).

5.4 METOTREKSAT

Metotreksat sodi med najbolj učinkovita in varna imunomodulirajoča zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa, uporablja se še za zdravljenje perifernega artritisa v sklopu spondiloartritisov, sistemskega lupusa eritematozusa, polimiozitisa in dermatomiozitisa ter za vzdrževanje remisij bolezni (3, 10). Bolnik zdravilo jemlje enkrat na teden v obliki tablet ali podkožnih injekcij. Začetni odmerek 10 do 15 mg postopno na 2 do 4 tedne povečujemo za 5 mg do končnega odmerka 20 do 25 mg enkrat na teden (3). Učinek se pokaže v enem do dveh mesecih. Redno je treba spremljati krvno sliko in jetrne encime (hemogram, trombocite, DKS, kreatinin, AST, ALT, albumine) in sicer prve 3 mesece na 2 do 4 tedne, nato na 1 do 2 meseca (3).

Mehanizem delovanja: je antagonist folne kisline, inhibira encim dihidrofolatno reduktazo. Poleg antimetabolnega učinka ima še druge načine delovanja, ki pa niso povsem raziskani (3).

Neželeni učinki: supresija kostnega mozga (levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija), gastrointestinalne motnje (slabost, bruhanje, stomatitis, driska in zmanjšan tek), razjede v ustih, glavobol, utrujenost, okvare jeter (povišane transaminaze) in okvare pljuč (2, 10).

Kontraindikacije: preobčutljivost za metotreksat, huda jetrna insuficienca, zloraba alkohola, huda ledvična insuficienca, hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija, anemija, hude akutne ali kronične infekcije (tuberkuloza, HIV), razjede v ustni votlini in aktivna GI ulkusna bolezen, nosečnost in dojenje, vakcinacije z živimi cepivi ter sindrom imunske pomanjkljivosti (2, 10).

Metotreksat je teratogen, zato je med zdravljenjem matere ali očeta potrebna ustrezna kontracepcija. Zdravljenje je treba prekiniti vsaj 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo (3, 10).

5.5 AZATIOPRIN

Je imunosupresivni antimetabolit. Uporabljamo ga samostojno ali v kombinaciji s kortikosteroidi oziroma drugimi zdravili za številne bolezni, med njimi tudi za revmatoidni artritis (2, 11). Uporabljamo ga tudi za vzdrževanje remisij bolezni (3). Običajni dnevni odmerek se giblje med 1 in 3 mg/kg telesne mase. Učinek pričakujemo v dveh do treh mesecih. Če po treh mesecih ni zadovoljivega učinka, zdravilo ukinemo (3). Zdravljenje moramo skrbno nadzorovati, spremljati krvno sliko, bolnik mora takoj poročati o znakih okužbe, nepričakovanih podplutbah, krvavitvah ali drugih znakih depresije kostnega mozga (11).

Mehanizem delovanja: podroben način delovanja še ni dokončno pojasnjen, možni so naslednji načini: sproščanje 6-merkaptopurina, ki deluje kot antimetabolit, blokada – SH skupin z alkilacijo, zaviranje številnih poti biosinteze nukleinskih kislin, poškodba deoksiribonukleinske kisline kot posledica vključitve purinskih tioanalogov (11). Plazemske koncentracije azatioprina in 6-merkaptopurina niso v sorazmerju s terapevtsko učinkovitostjo ali toksičnostjo azatioprina (11).

Neželeni učinki: večja dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo obliko noric in herpes zostra, povečano tveganje za razvoj ne-Hodgkinovega limfoma in drugih malignih tvorb, zlasti kožnega raka (melanomskega in ne-melanomskega), sarkomov (Kaposijev in ne-Kaposijev) in raka materničnega vratu. Povečano tveganje za nastanek ne-Hodgkinovega limfoma pri bolnikih z revmatoidnim artritisom kaže, da le-to vsaj delno izvira iz same bolezni. Zelo pogosto se pojavi depresija kostnega mozga, ki je reverzibilna in odvisna od odmerka zdravila. Izraža se kot levkopenija, anemija in trombocitopenija. Pogost neželen učinek je slabost, ki se ji lahko izognemo z zaužitjem zdravila po jedi. Občasno se lahko pojavijo pankreatitis, holestaza in motnje testov jetrne funkcije ali preobčutljivostne reakcije (3, 11).

Kontraindikacije: preobčutljivost za azatioprin in dojenje. V nosečnosti se lahko uporablja, če aktivnost bolezni pri materi zahteva imunosupresivno zdravljenje (3).

5.6 CIKLOSPORIN

Ciklosporin uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri številnih vnetnih revmatičnih boleznih, tudi pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu (2, 12). Prvih šest tednov zdravljenja revmatoidnega artritisa je priporočeni dnevni odmerek 3 mg/kg/dan, razdeljen v dva ločena odmerka (12). Dnevni odmerek lahko postopoma zvišujemo do 5 mg/kg/dan. Če po treh mesecih zdravljenja ni izboljšanja, zdravilo ukinemo. Pred začetkom zdravljenja je treba določiti izhodiščno vrednost kreatinina v serumu (12). Če se vrednosti kreatinina občutno zvišajo, je treba znižati odmerek ciklosporina oziroma ciklosporin pri visokih vrednostih kreatinina ukiniti (3, 12). Med zdravljenjem spremljamo hemogram, trombocite, DKS, kreatinin, AST, ALT in albumine, in sicer prva 2 meseca na 2 tedna, kasneje enkrat na mesec (3).

Kombiniramo ga lahko z majhnimi odmerki kortikosteroidov in/ali nesteroidnimi antirevmatiki ter metotreksatom (12).

Mehanizem delovanja: ciklosporin inhibira aktivacijo limfocitov T. Deluje specifično in reverzibilno na limfocite. Ne zavira hematopoeze in ne vpliva na funkcijo fagocitov, zato so bolniki manj dovzetni za okužbe kot tisti, ki prejemajo druga imunosupresivna zdravila (12).

Neželeni učinki: odvisni so od odmerka. Slabše delovanje ledvic, sprožitev arterijske hipertenzije, moteno delovanje jeter, hiperlipidemija, hiperpigmentacija, čezmerna poraščenost, hipertrofija dlesni, slabost, bruhanje, driska, mišični krči, mialgija, tremor, parestezije in glavobol. Pojavi se lahko hiperurikemija in anemija (3, 12). Bolniki so občutljivejši za okužbe kot zdravi ljudje (12).

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciklosporin in dojenje. V nosečnosti se lahko uporablja, če aktivnost bolezni pri materi zahteva imunosupresivno zdravljenje (3, 12).

5.7 CIKLOFOSFAMID

Sodi med alkilirajoča zdravila. Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa in nekaterih drugih revmatičnih bolezni npr. sistemskega lupusa eritematozusa (2). Pri nas ga uporabljamo predvsem v parenteralni obliki za pulzno zdravljenje 500 do 1200 mg na začetku na 2 do 4 tedne, pozneje na 2 do 3 mesece (3). Pred vsakim dajanjem zdravila je treba izključiti okužbo. Deseti dan po odmerku je priporočljiva kontrola hemograma in urina (2).

Mehanizem delovanja: v jetrih se pretvori v aktivno obliko 4-hidroksiciklofosfamid, ki je v ravnotežju s svojim izomerom, aldofosfamidom. Aktivne oblike so citotoksične, ker povzročijo alkiliranje DNK. Vpliva tudi na humoralno in celično imunost (3).

Neželeni učinki: odvisni od odmerka, v večini primerov reverzibilni. Možna je supresija kostnega mozga (levkocitopenija, trombocitopenija, anemija), hemoragični cistitis, večja nagnjenost k okužbam in možnost za pojav malignoma (3). Pojavi se lahko alopecija, slabost in bruhanje.

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciklofosfamid, supresija kostnega mozga, cistitis, aktivne okužbe, prejemanje zaviralca TNF-α, nosečnost in dojenje.

5.8 LEFLUNOMID

Leflunomid je imunomodulirajoče zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi. Sodi v skupino zdravil za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Uporabljamo ga za zdravljenje odraslih bolnikov z revmatoidnim ali psoriatičnim artritisom (3, 13). Zdravljenje običajno začnemo z odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni (2, 13). Priporočeni vzdrževalni odmerek za revmatoidni artritis je 10 do 20 mg na dan, za psoriatični artritis pa 20 mg na dan (13). Pred uvedbo zdravljenja z leflunomidom, vsaka 2 tedna v prvih šestih mesecih zdravljenja in nato vsakih 8 tednov, je potrebno preveriti aktivnost jetrnih encimov (ALT) in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov. Terapevtski učinek se običajno pojavi po štirih do šestih tednih in se lahko dodatno povečuje še od 4 do 6 mesecev (13).

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco in starejših od 65 let odmerka ni potrebno prilagajati. Uporaba pri bolnikih do 18. leta ni priporočljiva (13).

Pri ženskah v rodni dobi je potrebno pred začetkom zdravljenja izključiti nosečnost. Med zdravljenjem in še dve leti po njem morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Druga

možnost je, da se po prenehanju zdravljenja izpere presnovek leflunomida s holestiraminom, ki ga oseba jemlje 11 dni po 8 g trikrat na dan. V obdobju izpiranja mora ženska uporabljati mehansko zaščito pred zanositvijo, saj holestiramin vpliva na absorpcijo hormonov iz kontracepcijskih tablet (12). Spočetje je varno, če je 3 mesece po izpiranju koncentracija aktivnega metabolita leflunomida v serumu pod mejo detekcije (3).

Mehanizem delovanja: aktivni presnovek leflunomida zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo in deluje antiproliferacijsko (13). Zavira razrast limfocitov T (2). Ima zelo dolgo razpolovno dobo (15 do 18 dni).

Najpogostejši neželeni učinki so: hujšanje, izpadanje las, spremembe na koži in driska. Pojavi se lahko blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, trombocitopenija in zvišanje aktivnosti jetrnih encimov (3, 13).

Kontraindikacije: preobčutljivost za leflunomid, okvarjeno delovanje jeter, huda imunska pomanjkljivost (AIDS), supresija kostnega mozga ali izrazita anemija, resne okužbe, zmerna do huda ledvična insuficienca, huda hipoproteinemija, nosečnost in dojenje (13).

5.9 MIKOFENOLAT MOFETIL

Postopno pridobiva mesto v zdravljenju revmatičnih bolezni, zlasti lupusnega glomerulonefritisa (2). Dnevni odmerek je 1000 do 3000 mg v dveh odmerkih.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja izključiti nosečnost. Med zdravljenjem in še 6 tednov po njem morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Mehanizem delovanja: aktivni metabolit je mikofenolna kislina, ki močno, selektivno, nekompetitivno in reverzibilno zavira encim inozin-monofosfat-dehidrogenazo in tako zavira sintezo gvanozinskih nukleotidov in s tem proliferacijo limfocitov B in T (3, 14).

Neželeni učinki: driska, levkopenija, anemija, hepatotoksičnost, sepsa, bruhanje in povečana možnost okužb ter limfoproliferativnih in drugih malignih bolezni (3, 14).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, nosečnost in dojenje (14).

5.10 KOMBINACIJE

Imunomodulirajoča zdravila lahko kombiniramo. V tem primeru moramo prilagoditi odmerke posameznih zdravil. Kombinacije največkrat uporabimo za zdravljenje bolnikov z revmatoidnim artritisom. Odkar so na voljo učinkovita biološka zdravila, se za kombinacije odločamo redkeje. Najpogostejše kombinacije so: metotreksat – sulfasalazin, metotreksat - sulfasalazin – antimalarik, metotreksat – leflunomid, metotreksat – ciklosporin (2, 3).

Sočasna uporaba hepatotoksičnih in hematotoksičnih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil ni priporočljiva.

6 BIOLOŠKA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

Ciljano zavirajo aktivnost imunsko kompetentnih celic oziroma njihovih proizvodov – citokinov. Ključne molekule, ki povzročajo vnetje so tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF-α) in interlevkini (IL-1 in IL-6). Anticitokinska zdravila pomenijo v zdravljenju revmatoidnega in psoriatičnega artritisa ter ankilozirajočega spondilitisa velik napredek, hitro izboljšajo klinične znake in simptome, obenem pa upočasnijo napredovanje bolezni (2). **Zdravljenje z biološkimi zdravili uvaja revmatolog v primerih neuspešnosti standardnega zdravljenja.**

Zaradi razvoja protiteles proti biološkim zdravilom bolniki pogosto prejemajo sočasno še metotreksat (2). Ta kombinacija tudi dosti bolj učinkovito zavira napredovanje bolezni kot zdravljenje samo z metotreksatom (2).

Bioloških zdravil med seboj običajno ne kombiniramo, saj za sedaj ni zanesljivih dokazov o izboljšanem učinku.

Bolniki, ki se zdravijo z biološkimi zdravili, ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, saj lahko biološka zdravila zmanjšajo učinkovitost cepljenj. Pri nas je pogoj za uvedbo bioloških zdravil ustrezna precepljenost.

V času nosečnosti in dojenja ženske ne smejo prejemati bioloških zdravil, razen če je nujno potrebno in je korist za mater večja od tveganja za plod. Ženske v rodni dobi morajo imeti zanesljivo zaščito pred zanositvijo, ki mora trajati

še nekaj mesecev (odvisno od posameznega zdravila) po prenehanju zdravljenja (3, 15, 16, 17, 18, 19).

6.1 ZAVIRALCI TNF-α

TNF-α je vnetni citokin, ki ga sproščajo aktivirani monociti, makrofagi in limfociti T. Spodbuja vnetne procese , ki so pomembni pri razvoju vnetnih revmatičnih bolezni. Bolniki z revmatoidnim artritisom imajo v sklepni tekočini veliko koncentracijo TNF-α, bolniki z ankilozirajočim spondilitisom pa v sakroiliakalnih sklepih (2, 3, 15). Zdravila so namenjena zdravljenju zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa, aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa in hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih ter JIA pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let (15). Klinični učinek zaviralcev TNF-α je običajno zelo hiter in prisoten pri približno 60 do 70 % bolnikov (3).

Pri nas imamo za zdravljenje revmatičnih bolezni na voljo pet zdravil, in sicer infliksimab (Remicade®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®) in certolizumab pegol (Cimzia®). So v obliki infuzij, ki jih bolniki prejemajo v bolnišnici v določenih časovnih razmakih, ali v obliki injekcij, ki si jih lahko sami injicirajo doma.

Neželeni učinki: okužbe (reaktivacija tuberkuloze), reakcije na mestu vboda, infuzijska reakcija, pojav rakavih bolezni, spremembe v krvni sliki in sindromi, podobni avtoimunskim boleznim (2, 3).

Kontraindikacije: preobčutljivost za učinkovino, aktivna okužba, kronična okužba z virusom hepatitisa B ali C ali latentna tuberkuloza, levkemija, limfom, multipla skleroza in hude okvare jeter, ledvic ali kostnega mozga, hudo srčno popuščanje, ter nosečnost in dojenje.

6.2 ZAVIRALCI RECEPTORJA IL-1

Anakinra (Kineret®) je rekombinantno protitelo, ki ga uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa in JIA. Pri odraslih ga odmerjamo enkrat na dan 100 mg v obliki podkožnih injekcij (3, 16).

Mehanizem delovanja: anakinra je antagonist receptorja za IL-1, ki ga sproščajo monociti, makrofagi in nekatere specializirane sinovijske celice (3).

Neželeni učinki: glavobol, reakcija na mestu injiciranja, nevtropenija, resne okužbe. Možne so tudi alergijske reakcije in izpuščaj (3, 16).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, hude ledvične okvare, nosečnost in dojenje (16).

6.3 ZAVIRALCI RECEPTORJA IL-6

Tocilizumab (RoActemra®) je IgG1 monoklonsko protitelo proti humanemu IL-6 receptorju. Uporabljamo ga za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom ali brez pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi zdravili in zaviralci TNF-α ali ga niso prenašali, ter aktivnega JIA (17). Priporočeno odmerjanje pri odraslem bolniku je 8 mg/kg telesne mase v obliki počasne infuzije vsake 4 tedne.

Mehanizem delovanja: tocilizumab zavira receptorje za citokin IL-6, ki se nahajajo v celicah T in B, limfocitih, monocitih in fibroblastih (3, 17).

Neželeni učinki: resne bakterijske in oportunistične okužbe dihal, hiperholesterolemija, redko predrtje črevesnega divertikla ali preobčutljivostna reakcija (3, 17).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, hude aktivne okužbe, nosečnost in dojenje (17).

6.4 DRUGA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Rituksimab (MabThera®) je monoklonsko protitelo. Rituksimab v kombinaciji z metotreksatom uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, kjer druga imunomodulirajoča zdravila, vključno z enim ali več zaviralci TNF-α, niso bila uspešna ali zdravil niso prenašali. Zdravilo v odmerku 1000 mg dajemo v dveh počasnih intravenskih infuzijah v razmiku 14 dni. Pred infuzijo prejme bolnik glukokortikoide, da zmanjšamo možnost reakcij na zdravilo. Nadaljnji ciklusi morajo biti v razmiku več kot 16 tednov (3).

Mehanizem delovanja: rituksimab je glikoliziran imunoglobulin, ki se veže na antigen CD20 na B-limfocitih in sproži imunska dogajanja, ki privedejo do celične smrti z apoptozo (3).

Neželeni učinki: akutne reakcije, povezane z infuzijo, okužbe zgornjih dihal, redko sečil, kože in sklepov ter bronhospazem in spremembe v krvni sliki (3, 18).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo ali beljakovine glodalcev, nosečnost in dojenje, hude aktivne okužbe, hudo srčno popuščanje in huda, neobvladljiva bolezen srca (3, 18).

Abatacept (Orencia®) je fuzijski protein, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa in JIA. Bolnik ga prejme v obliki 30 minutne infuzije vsaka 2 oziroma od četrtega odmerka naprej vsake 4 tedne. Otroci z JIA ga lahko prejemajo od 6. leta starosti naprej (19). Pri nas zdravilo še ni na voljo.

Mehanizem delovanja: selektivno modulira ključni ko-stimulacijski signal, potreben za polno aktivacijo T limfocitne ekspresije (19).

Neželeni učinki: glavobol, slabost in okužbe dihal (19).

Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo, hude in nenadzorovane okužbe (sepsa in oportunistične okužbe), nosečnost in dojenje (19).

7 SKLEP

Na voljo imamo številna zdravila za lajšanje bolečine in vnetja ter neustreznega imunskega odgovora, ki je vzrok številnih revmatičnih bolezni. Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo ustrezno zdravilo oziroma kombinacijo zdravil, ki bo (s čim manj neželenimi učinki) čim bolj uspešno lajšala bolečine in upočasnila napredovanje bolezni. Velik napredek pri tem so doprinesla biološka zdravila, saj so občutno izboljšala kvaliteto življenja težkih revmatičnih bolnikov.

8 LITERATURA

1. *Praprotnik S. Vnetne revmatične bolezni in: Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, tretja, dopolnjena izdaja. Ljubljana, Lek 2007: 71-95.*
2. *Praprotnik S, Kos-Golja M, Rozman B, Tomšič M. Zdravljenje revmatičnih bolezni z zdravili in: Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, tretja, dopolnjena izdaja. Ljubljana, Lek 2007: 217-249.*
3. *Rotar Ž, Gašperšič N, Rozman B, Tomšič M, Praprotnik S. Zdravljenje revmatičnih bolezni z zdravili in: Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, četrta, dopolnjena izdaja. Ljubljana, Revma.net 2012: 235-265.*
4. *Jančar P. Šibki opioidi: med NSAR in morfinom? Farm Vestn 2009; 60: 105-109.*
5. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tadol. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-011792.pdf&dir=smpc*
6. *Kolarič B. Zdravljenje bolečine pri revmatoidnem artritisu. Farm Vestn 2012; 63: 40-43.*
7. *Burmester G, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis 2011; 70: 818-822.*
8. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Medrol. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004634.pdf&dir=smpc*
9. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sulfasalazin Krka. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-010834.pdf&dir=smpc*
10. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metoject. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004731.pdf&dir=smpc*
11. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imuran. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-007578.pdf&dir=smpc*
12. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sandimmun Neoral. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-009689.pdf&dir=smpc*
13. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Arava. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=323272905713423692*
14. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila CellCept. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=372507695426475629*
15. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Humira. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=372507809288476224*
16. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kineret. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=369227987552564304*
17. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila RoActemra. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf*
18. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila MabThera. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf*
19. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Orencia. Dostopano 8.7.2013 na: http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=372853887558475771*

INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REVMATIČNIH BOLEZNI

INTERACTIONS OF DRUGS FOR TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

AVTOR / AUTHOR:
doc.dr. Robert Roškar, mag.farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
robert.roskar@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

V prispevku je podan pregled interakcij zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni z drugimi zdravili. Za večino teh zdravil je opisanih mnogo interakcij, a le manjše število je klinično pomembnih. V največ relevantnih interakcij vstopa ciklosporin A, sledijo pa metotreksat in nesteroidni antirevmatiki. Pogoste in problematične interakcije v smislu neželenih učinkov, tudi življenjsko ogrožajočih, se pojavijo pri kombinacijah metotreksata in trimetoprim/sulfametoksazola ter azatioprina in alopurinola. Biološka zdravila nimajo pomembnejših interakcij z drugimi zdravili. Zdravljenje revmatičnih bolezni je zaradi narave obolenja pogosto povezano s polifarmakoterapijo, kar poveča tveganje za interakcije med zdravili, za kar so še posebej dovzetni starostniki in kronični bolniki s to boleznijo.

KLJUČNE BESEDE:
revmatične bolezni, interakcije med zdravili, imunomodulirajoča zdravila

ABSTRACT

In this article interaction of drugs for treatment of rheumatic diseases are reviewed. For the most of these drugs a vast number of interactions have been described but only a minority with clinical importance. The majority of potentially relevant drug interactions exist for cyclosporine A, followed by methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Frequent and severe interactions in terms of adverse effects, sometimes with life-threatening consequences, occur in methotrexate and trimethoprim/sulfamethoxazole combination as well as in azathioprine and allopurinol comedication. Biological drugs do not show important interactions with other drugs. Treatment of rheumatic diseases is due to their nature commonly associated with polypharmacy, which increases the risk of drug-drug interactions, especially in elderly population with rheumatic diseases and other chronic illnesses.

KEY WORDS:
rheumatic diseases, drug interactions, disease modifying antirheumatic drugs

1 UVOD

Revmatoidni artritis je najpogostejša revmatična bolezen. Prizadene 0,5 do 1 % svetovne populacije, pri čemer so ženske tri do štirikrat bolj podvržene kot moški. Revmatični bolniki pogosto jemljejo sočasno več različnih zdravil. To velja predvsem za starostnike, ker je pri njih večja verjetnost pojava dodatnih kroničnih bolezni in dejavnikov tveganja, kot so hiperlipidemija, sladkorna bolezen, hipertenzija, ulkusna bolezen, debelost ali osteoporoza. Samozdravljenje

z zdravili za lajšanje bolečine in vnetja ter z zdravili naravnega izvora dodatno poveča število zdravil, ki jih jemljejo bolniki za zdravljenje revmatičnih bolezni. Z uporabo večjega števila zdravil se zelo poveča tudi verjetnost za nastanek interakcij med zdravili (1).

Interakcija med zdravili je opredeljena kot merljiva sprememba narave, jakosti ali trajanja farmakološkega učinka določenega zdravila ob souporabi drugega zdravila. Nekatere interakcije so želene in se izkoriščajo v terapevtske namene, nekatere se klinično ne izražajo, nekatere se izražajo kot neželeni učinki zdravil. Posledice klinično pomembnih interakcij se lahko kažejo kot resni neželeni učinki, poslabšanje osnovne ali nastanek nove bolezni, slabše prenašanje zdravila, zmanjšanje učinkovitosti zdravila ali kot pojav abstinenčnih znakov (2).

Interakcije med zdravili se delijo na farmakodinamične in farmakokinetične. Farmakokinetične nastopijo, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, porazdelitve, izločanja in še zlasti metabolizma učinkovine, kar posledično pripelje do njene spremenjene koncentracije na mestu delovanja. Farmakodinamične interakcije pa nastopijo, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Pri tem gre lahko za enostavno tekmovanje za vezavna mesta npr. med agonistom in antagonistom določenega receptorja ali pa za interakcijo na posreden način preko spremenjenih fizioloških pogojev. Interakcije so lahko tudi mešanega izvora, ki vključujejo tako ene kakor tudi druge (2, 3). Poleg omenjenih farmakoloških interakcij obstajajo tudi funkcionalne interakcije, kjer prihaja do potenciranja neželenih učinkov posameznih zdravil (npr. hepatotoksičnost kombinacije metotreksat in leflunomid). Učinek interakcij med zdravili je lahko sinergističen, antagonističen, aditiven ali nepričakovan glede na znane učinke obeh zdravil (idiosinkratska reakcija) (3).

Za zdravljenje revmatičnih bolezni se v klinični praksi uporablja pet skupin zdravil: analgetiki, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), glukokortikoidi, sintezna imunomodulirajoča zdravila (DMARD – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) in biološka zdravila. Zaradi narave revmatičnih bolezni, širokega spektra zdravil ter tudi njihovih potencialnih kombinacij v terapiji, obstaja verjetnost številnih interakcij med zdravili. V eni od študij so ugotovili polifarmakoterapijo pri 95% bolnikov z revmatoidnim artritisom, pri 72% bolnikov pa tudi potencialno neželene interakcije med zdravili. Pri zdravljenju so se poleg temeljnega zdravila (DMARD ali biološko zdravilo) sočasno najpogosteje uporabljale naslednje skupine zdravil: NSAR (v 18% primerov), analgetiki (18%), glukokortikoidi (16%), protimikrobne učinkovine (16%), zdravila za kislinsko pogojene bolezni (12%), zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj (6%) in mišični relaksanti (3%) (1). V nadaljevanju so po skupinah predstavljene najpomembnejše interakcije, tako medsebojne interakcije med zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni kakor tudi interakcije z drugimi zdravili.

2 ANALGETIKI

O interakcijah analgetikov in/ali NSAR z drugimi učinkovinami je bilo v preteklih letih že veliko napisanega, tudi v slovenski literaturi (4-7). Zato sledi le krajši povzetek teh interakcij. Za široko predpisovan šibki analgetik paracetamol so najpomembnejše farmakokinetične interakcije z učinkovinami, ki so induktorji izoencima CYP2E1 in drugih encimov iz družine CYP kot so izoniazid, fenitoin, rifampicin, karbamazepin in barbiturati. Mehanizem interakcije temelji na povečani hepatotoksičnosti paracetamola zaradi nastanka toksičnega metabolita, vendar je ta interakcija pomembna le pri dolgotrajnem sočasnem jemanju omenjenih zdravil. Do podobne interakcije s paracetamolom pride tudi pri kroničnem uživanju alkohola. Paracetamol lahko poveča tudi hepatotoksičnost nekaterih drugih zdravil (npr. leflunomid). Sočasna uporaba večjih odmerkov paracetamola (več kot 2g na dan) in varfarina lahko zveča učinek slednjega. Ker holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola, ga je potrebno ob sočasni uporabi jemati vsaj eno uro po zaužitju paracetamola.

Po drugi strani so pri opioidnih analgetikih nevarne interakcije z učinkovinami, ki prav tako delujejo zaviralno na osrednji živčni sistem (anksiolitiki, antipsihotiki, uspavala, triciklični antidepresivi in alkohol). Ob souporabi močnih zaviralcev CYP3A4 lahko močni analgetiki povzročijo hudo depresijo dihanja (6, 7). Pomembne so tudi kombinacije s serotoninskimi modulatorji (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci MAO vključno z moklobemidom in linezolidom, dekstrometorfan, tudi šentjanževka in nekateri drugi antidepresivi). Neželeni učinek tega aditivnega delovanja na serotoninski sistem lahko vodi v življenjsko ogrožajoči serotoninski sindrom (8). Pri tramadolu so dodatno nevarne tudi kombinacije z učinkovinami, ki znižujejo prag za proženje epileptičnih napadov: SSRI, stimulansi

osrednjega živčnega sistema (donepezil, takrin in rivastigmin), zaviralci MAO, nevroleptiki, drugi opiati, triciklični antidepresivi, fluorokinoloni, interferoni in teofilin (6). Odsvetuje se tudi kombinacija tramadola in karbamazepina (9).

3 NSAR

Za NSAR so značilne številne relevantne farmakokinetične in farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili. Pomembnejše interakcije so prikazane v Preglednici 1. Tudi sočasna uporaba dveh NSAR ni priporočljiva, saj se zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za pojav razjed in krvavitev iz prebavil. To velja tudi za kombinacijo NSAR z acetilsalicilno kislino ali metamizolom, ki po ATC klasifikaciji spadata v skupino analgetikov, a sta po mehanizmu interakcij podobna NSAR. Med farmakokinetičnimi so relevantne predvsem interakcije z zdravili z ozkim terapevtskim oknom (npr. digoksin), pri ciklosporinu A ali takrolimusu se hkrati poveča tudi nefrotoksični učinek teh dveh zdravil. Sočasno jemanje NSAR in uživanje alkohola lahko okrepi neželene učinke zdravila, zlasti tiste, ki prizadenejo prebavila ali osrednji živčni sistem.

Poleg navedenih interakcij obstajajo za posamezna zdravila iz skupine NSAR določene posebnosti. Biološka uporabnost diklofenaka se ob sočasni terapiji s ciklosporinom A poveča, kar lahko vodi do hepatotoksičnosti. Zaradi učinka na jetra je pri diklofenaku problematična tudi sočasna uporaba drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil (npr. metotreksata) (10). V primeru acetilsalicilne kisline je kombinacija pri odmerkih metotreksata nad 15 mg/teden celo kontraindicirana (11). Da se izognemo tej interakciji, je potrebna zamenjava NSAR s selektivnim zaviralcem ciklooksigenaze 2 (koksibom) (12). Pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline, daljša souporaba ibuprofena blokira učinek preprečevanja agregacije trombocitov. Ker je bil dokazan enak, a šibkejši učinek tudi za druge starejše NSAR, je primernejša zamenjava tovrstnega NSAR s koksibi ali diklofenakom (10).

Acetilsalicilna kislina in nekateri NSAR (npr. ibuprofen) lahko ob sočasni uporabi s hipoglikemiki povečajo hipoglikemični učinek, pri acetilsalicilni kislini dodatno tudi zaradi izpodrivanja iz vezave s plazemskimi beljakovinami. Po enakem mehanizmu se poveča toksičnost valprojske kisline zaradi medsebojnega delovanja z acetilsalicilno kislino (11). NSAR lahko vstopajo v interakcije z drugimi zdravili, ki se metabolizirajo po enakih poteh. Tako na primer celekoksib kot zaviralec CYP2D6 encimov poveča plazemsko koncentracijo dekstrometorfana za več kot 100 %, pomembne pa so tudi interakcije z antidepresivi, nevroleptiki ali antiaritmiki, ki se metabolizirajo na enak način. Pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, je potrebno uporabiti le polovičen priporočeni odmerek celekoksiba (11).

Preglednica 1: Najpomembnejše interakcije med NSAR in drugimi zdravili (7, 9-11)
Table 1: The most important interactions of NSAID with other drugs (7, 9-11)

Učinkovina	Mehanizem	Posledica
Antihipertenzivi (zlasti zaviralci ACE, diuretiki)	↓ se sinteza ledvičnih prostaglandinov	↓ učinka antihipertenzivov
Varfarin in drugi antikoagulanti, acetilsalicilna kislina	zaviranje agregacije trombocitov (ne velja za koksibe)	↑ nevarnost krvavitev in poškodb sluznice želodca in dvanajstnika
SSRI, drugi NSAR, glukokortikoidi	sinergistično toksično delovanje	↑ tveganje za pojav krvavitev iz prebavil
Ciklosporin A, takrolimus, digoksin, litij	Zaviranje izločanja preko ledvic, pri ciklosporinu A in takrolimusu tudi potenciranje nefrotoksičnosti	↑ plazemske koncentracije učinkovin in ↑ neželenih učinkov
Metotreksat	NSAR ↓ ledvični očistek metotreksata, salicilati ga izpodrivajo iz vezave s plazemskimi beljakovinami (ne velja za koksibe)	↑ plazemske koncentracije metotreksata in ↑ neželenih učinkov
Probenecid	↓ se izločanje NSAR	↑ plazemske koncentracije NSAR

4 GLUKOKORTIKOIDI

Interakcije z drugimi zdravili nimajo pomembnejšega praktičnega pomena. Omeniti je potrebno le kombinacijo glukokortikoidov in NSAR, ki povečuje tveganje za pojav krvavitev iz prebavil (10). Glukokortikoidi lahko pri diabetikih povečajo potrebo po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih (11).

5 SINTEZNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

5.1 METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) spada med najbolj varna in učinkovita imunomodulirajoča zdravila in je zdravilo izbora za zdravljenje revmatičnih bolezni. MTX se v visokih odmerkih uporablja tudi v onkologiji. Pri pregledu interakcij z drugimi zdravili smo se osredotočili le na nizke odmerke MTX, ki se uporabljajo pri zdravljenju revmatičnih bolezni. Na to temo je bilo v zadnjem času objavljenih več sistematičnih pregledov, tudi v smislu klinične pomembnosti posameznih interakcij (10, 12-14).

Ker se MTX pogosto kombinira z drugimi zdravili za zdravljenje revmatičnih bolezni, lahko tudi medsebojne interakcije vplivajo na klinični izid zdravljenja (1). Mehanizem interakcije med NSAR in MTX je bil opisan v poglavju 3 in v številnih primerih pripelje do potenciranih hematoloških in gastrointestinalnih neželenih učinkov. Dodatno, pri souporabi visokih odmerkov acetilsalicilne kisline je lahko hepatotoksično delovanje MTX izrazitejše (1, 14), pri nizkih odmerkih acetilsalicilne kisline (za doseganje kardioprotektivnega učinka) pa ni medsebojnega delovanja (10). Kombinacija MTX z leflunomidom je v večjem številu študij pokazala povečano hepatotoksičnost in hematotoksičnost, kar se kaže zlasti v tveganju za nastanek pancitopenije (12). Zato tudi proizvajalec zdravila navaja, da omenjena kombinacija ni priporočljiva (11). Po drugi strani pa so rezultati najnovejše študije v nasprotju s prejšnjimi, saj niso ugotovili povezave med obema zdraviloma (15). Kombinacija MTX in sulfasalazina lahko poveča učinkovitost MTX in s tem poveča tveganje za nastop neželenih učinkov, vendar so o tem v več študijah poročali le pri posameznih bolnikih (12). V nekaterih študijah so ugotovili tudi medsebojno delovanje med MTX in ciklosporinom A (povečana ledvična toksičnost), v drugih pa ne. Pri kombinaciji MTX z zaviralci TNF-alfa je tveganje za infekcije večje kot pri monoterapiji z zaviralci TNF-alfa (12).

Najbolj nevarna interakcija z zdravili, ki niso namenjena zdravljenju revmatičnih obolenj, je med MTX in trimetoprimom/sulfametoksazolom. Interakcija se klinično izraža z neželenimi učinki na kostni mozeg, kar je med drugim povezano tudi z večjim tveganjem za nastanek megaloblastne anemije. Pri mehanizmu te interakcije sodelujeta tako sulfametoksazol, ki izpodriva vezan MTX iz plazemskih proteinov in/ali zmanjša izločanje MTX preko ledvic, kakor tudi trimetoprim, ki skupaj z MTX aditivno zavira dihidrofolat reduktazo (1). Tudi pri souporabi drugih zdravil (npr. sulfonamidov), ki imajo neželene učinke na kostni mozeg, je potrebna previdnost. Sočasno dajanje zdravil, ki lahko povzročijo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) lahko poveča neželene učinke MTX. Zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem folne kisline. Sočasno uporaba zdravil, ki vsebujejo folinsko kislino, ali vitaminskih pripravkov s folno kislino ali njenimi derivati pa lahko zmanjša učinkovitost MTX (11).

Zaradi morebitnih neželenih učinkov na jetra se je med zdravljenjem z MTX treba izogibati drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil (npr. izoniazida, retinoidov, tudi alkohola), v primeru uporabe pa bolnike skrbno nadzorovati zaradi možnosti povečane hepatotoksičnosti (13). Med zdravljenjem z MTX cepljenje z živim cepivom ni dovoljeno, prav tako obstaja večja dovzetnost za okužbe pri souporabi MTX in zdravil, ki vplivajo na imunski sistem (9).

MTX vstopa tudi v farmakokinetične interakcije, kar lahko vodi do povečanja (npr. ob souporabi antibiotikov, omeprazola) ali znižanja (npr. protiepileptična zdravila) serumskih koncentracij MTX. Po drugi strani lahko MTX zmanjša očistek teofilina (1, 13).

5.2 CIKLOSPORIN A

Ciklosporin A (CsA) vstopa v interakcije s številnimi zdravili. Določena zdravila lahko bistveno zvišajo koncentracijo CsA, druga znižajo njegovo koncentracijo, tretja pa skupaj s CsA potencirajo nefrotoksičnost. CsA lahko tudi zviša koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil. V Preglednici 2 so prikazana zdravila, za katera je medsebojno delovanje s CsA ustrezno dokazano in je klinično pomembno. Pri so-

Preglednica 2: Najpomembnejše interakcije med ciklosporinom A (CsA) in drugimi zdravili (9-11, 16)
Table 2: The most important interactions of cyclosporin A (CsA) with other drugs (9-11, 16)

Posledica interakcije	Zdravilo	Priporočila
↑ koncentracija CsA	azitromicin, eritromicin, klaritromicin, doksiciklin, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, diltiazem, nikardipin, verapamil, metoklopramid, peroralni kontraceptivi, danazol, metilprednizolon (v visokih odmerkih), alopurinol, amiodaron, proteazni inhibitorji, imatinib, kolhicini, nefazodon	Prilagoditi odmerek CsA, na osnovi neželenih učinkov, povezanih s CsA ali na osnovi merjenja koncentracije CsA v krvi.
↓ koncentracija CsA	barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, nafcilin, rifampicin, sulfinpirazon, trimetoprim/sulfometoksazol (i.v.), orlistat, Hypericum perforatum (šentjanževka), tiklopidin, terbinafin, bosentan, oktreotid	Prilagoditi odmerek CsA na osnovi koncentracije CsA v krvi.
↑ koncentracija zdravila v soterapiji	lerkanidipin, aliskiren, diklofenak, digoksin, kolhicin, prednizolon, statini (razen fluvastatin), etopozid, repaglinid	Klinično opazovanje, čemur sledi zmanjšanje odmerjanja zdravila ali njegova ukinitev.
Potencirana nefrotoksičnost	amfotericin B, aminoglikozidi (vključno z gentamicinom in s tobramicinom), ciprofloksacin, vankomicin, metotreksat, takrolimus, trimetoprim/sulfometoksazol, NSAR (vključno z diklofenakom, naproksenom in sulindakom), melfalan, antagonisti histaminskih receptorjev H2 (npr. ranitidin),	Potrebno je skrbno spremljati delovanje ledvic. Če pride do pomembne okvare delovanja ledvic, je treba zmanjšati odmerek zdravila ali pa razmisliti o zamenjavi le-tega.

časni uporabi digoksina, kolhicina ali statinov s CsA je potrebno klinično spremljati bolnike, da bi pravočasno odkrili znake neželenih učinkov zdravil in zmanjšali njihovo odmerjanje ali zdravilo, ki je v soterapiji s CsA, ukinili. Zlasti kombinacija s statini (npr. lovastatinom, simvastatinom, atorvastatinom ali pravastatinom) lahko povzroči miotoksičnosti z obsežno in tudi življenjsko ogrožajočo rabdomiolizo. Pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem (npr. diuretikov, ki varčujejo s kalijem, zaviralcev ACE, zaviralcev receptorjev angiotenzina II) ali zdravil, ki vsebujejo kalij, lahko pride do hiperkaliemije (10). Pri uporabi NSAR z znanim obsežnim metabolizmom prvega prehoda (npr. diklofenak) je treba le-tega prilagoditi na nižji odmerek, saj lahko povečana koncentracija NSAR deluje tudi sinergistično nefrotoksično (10).

5.3 OSTALA SINTEZNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

So zelo heterogena skupina zdravil, ki pa ne izkazujejo tako številne in klinično relevantne interakcije z drugimi zdravili kot MTX in CsA. V pregled so vključena naslednja imunomodulirajoča zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju revmatičnih obolenj: azatioprin, antimalariki (klorokin, hidroksiklorokin), leflunomid, mikofenolat mofetil, parenteralne soli zlata in sulfasalazin. Najbolj pogoste in resne so posledice medsebojnega delovanja azatioprina z drugimi zdravili. Alopurinol kot zaviralec encima ksantinoksidaze vpliva na metabolizem azatioprina, in sicer bistveno zviša plazemsko koncentracijo 6-merkaptopurina, kar povzroči depresijo kostnega mozga, ki spada med najbolj pomembne in nevarne zaplete v revmatologiji. Pri sočasni terapiji je treba zato zmanjšati odmerek azatioprina na četrtino prvotnega odmerka. Tudi salicilati (acetilsalicilna kislina, sulfasalazin in trimetoprim/sulfometoksazol) delujejo po enakem mehanizmu kot alopurinol, vendar je ta interakcija manj izražena (17).

Cepljenje z živim oslabljenim cepivom ni priporočljivo ob souporabi imunomodulirajočih zdravil, v primeru azatioprina pa je cepljenje s katerimkoli živim cepivom, še pose-

bej s cepivom BCG, celo kontraindicirano (9, 11). V Preglednici 3 je pregled ostalih klinično pomembnih interakcij azatioprina, ter tudi ostalih imunomodulirajočih zdravil z drugimi zdravili. Pri pregledu smo se osredotočili le na najbolj relevantne interakcije, ki v številnih primerih zahtevajo takojšne ukrepanje. V najmanj interakcij vstopajo soli zlata (natrijev avrotiomalat), klinično pomembna je le interakcija z zaviralci ACE, ki lahko pripelje do resnih zapletov (18).

6 BIOLOŠKA ZDRAVILA

Znotraj skupine bioloških zdravil medsebojne interakcije z drugimi zdravili nimajo pomembnejše vloge (11,13). Pri sočasni uporabi bioloških zdravil in imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil se učinki na imunski sistem lahko

Preglednica 3: Najpomembnejše interakcije med ostalimi imunomodulirajočimi zdravili in drugimi zdravili (9,11,13)
Table 3: The most important interactions of other disease-modifyng antirheumatic drugs with other drugs (9,11,13)

Imunomodulirajoče zdravilo	Kombinirano zdravilo	Posledica
Azatioprin	Alopurinol	↑ azatioprinska toksičnost
	Doksorubicin	↑ hepatotoksičnost
	Varfarin	↓ antikoagulantna aktivnost
	Trimetoprim/sulfometoksazol	↑ tveganje za nevtropenije/trombocitopenije
	Lamivudin	↑ tveganje za pankreatitis
	Mikofenolat mofetil	↑ hematološka toksičnost
	zaviralci ACE	↑ tveganje za nevtropenijo in ↑ tveganje za anemije
Klorokin	Zdravila, ki ↑ QT interval	↑ tveganje srčnih aritmij
	Magnezijev trisilikat	↓ AUC klorokina
	Kodein	↓ analgetičen učinek kodeina
	Metronidazol	Akutna distonija
	Meflokvin	↑ QT interval, ↑ tveganje za konvulzije, ↑ koncentracija meflokvina
	Prazikvantel*	↓ AUC prazikvantela za 65%
Hidroksiklorokin	Kardiotonični glikozidi	↑ maksimalne plazemske koncentracije digoksina za 4-krat
Natrijev avrotiomalat (sol zlata)	zaviralci ACE	nitritoidna reakcija (↑ nitritov v krvi)
Leflunomid	Varfarin	↑ antikoagulantna aktivnost
	Aktivno oglje/holestiramin	↓ $t_{1/2}$ aktivnega metabolita leflunomida za 10-krat
	Itrakonazol	↑ hepatotoksičnost
	Metotreksat	↑ hepatotoksičnost
	Rifampicin	↑ maksim. plazemske koncentracije aktivnega metabolita za 40%
Sulfasalazin	Digoksin	↓ AUC digoksina za 50%
	Izoniazid	↑ hepatotoksičnost
	Talinolol	↓ AUC talinolola za 90%
	Ampicilin/rifampicin	↓ AUC sulfasalazina za 60-65%
	Železove soli	↓ plazemske koncentracije sulfasalazina
Mikofenolat mofetil	Ciklosporin A	↑ AUC MK za 30% (po prekinitvi terapije s CsA)
	Rifampicin	↓ AUC MK za 18-70%
	Holestiramin	↓ AUC MK za 40%
	Antacidi, zaviralci protonske črpalke	↓ plazemske koncentracije MK

** uporaba v veterini, AUC - površina pod krivuljo, MK – mikofenolna kislina, aktivni metabolit mikofenolat mofetila, ki je odgovoren za delovanje*

okrepijo. To je bilo tudi potrjeno pri kombinaciji zaviralca TNF-alfa (velja za vsa zdravila razen etanercept) in MTX, saj se v tem primeru povečalo tveganje za infekcije. Dveh bioloških zdravil se praviloma ne kombinira, saj se poveča verjetnost okužb, učinek zdravljenja pa se ne izboljša. Tudi živih cepiv se ne uporablja sočasno z bioloških zdravilom, saj poleg zmanjšanja učinkovitosti cepljenj obstaja možnost prenosa sekundarnih okužb. Drugih podatkov o medsebojnih interakcijah bioloških zdravil z drugimi zdravili je zelo malo (12).

Tocilizumab v kombinaciji z MTX pogosteje povzroča povišanje transaminaz. Tocilizumab vpliva tudi na sistem CYP, saj ponovno aktivira delovanje metabolnih encimov, ki je zmanjšano pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi. V opisani *in vivo* študiji se je očistek simvastatina povečal za približno dvakrat v kombinaciji s tocilizumabom (19). Bolnikom je priporočljivo na začetku ali po koncu zdravljenja s tocilizumabom spremljati plazemske koncentracije nekaterih zdravil v soterapiji, ki se metabolizirajo preko CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C9 (npr. atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenitoin, ciklosporin A ali benzodiazepini) in prilagoditi odmerke za zagotavljanje terapevtskega učinka. Klinično pomembnost omenjenih potencialnih interakcij bo potrebno v prihodnje potrdili s kliničnimi študijami. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je bila ugotovljena tudi interakcija med rituksimabom in statini. V tem primeru se skrajša čas delovanja biološkega zdravila, mehanizem še ni pojasnjen, prihodnost pa bo pokazala praktični pomen te interakcije (12). Za ostala biološka zdravila (zaviralci TNF-alfa, anakinro in abatacept) ni relevantnih podatkov o interakcijah.

7 SKLEP

Posamezne skupine zdravil za zdravljenje revmatičnih bolezni vstopajo v interakcije z drugimi zdravili različno, tako po pogostosti kakor tudi po resnosti neželenih učinkov. Najštevilčnejše so interakcije s ciklosporinom A, sledijo pa interakcije z metotreksatom. Poleg NSAR imajo zmeren potencial za medsebojno delovanje tudi nekatera druga sintezna imunomodulirajoča zdravila kot so azatioprin, leflunomid ali sulfasalazin. Redko interagirajo šibki analgetiki, glukokortikoidi in še zlasti biološka zdravila. Med biološkimi zdravili izstopa le tocilizumab s potencialno relevantnimi interakcijami na nivoju metabolizma. Najpomembnejše interakcije v smislu neželenih učinkov, tudi življenjsko ogrožajočih, se pojavijo pri kombinacijah metotreksata in trimetoprim/sulfametoksazola ter azatioprina in alopurinola.

8 LITERATURA

1. *Bagatini F, Blatt CR, Maliska G et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol 2011; 51: 20-39.*
2. *Manzi SF, Shannon M. Drug interaction – a review. Clin Pediatr Emerg Med 2005; 6: 93-102.*
3. *Tatro DS. Drug interaction facts 2006; Wolters Kluwer Health, 2006: 121-124.*
4. *Locatelli I, Tršinar M, Stepanovič A. NSAR in paracetamol: izzivi in pasti?. Farm Vestn 2009; 60: 98-104.*
5. *Jančar P. Šibki opioidi: med NSAR in morfinom?. Farm Vestn 2009; 60: 105-109.*
6. *Trontelj J. Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih. Farm Vestn 2010; 61: 237-247.*
7. *Premuš Marušič A. Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki. Farm Vestn 2012; 63: 21-27.*
8. *Roškar R. Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili. Farm Vestn 2006; 57: 251-257.*
9. *Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani avgust 2013: http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do*
10. *Kruger K. Medikamentose Interaktionen in der Rheumatologie. Z Rheumatol 2012; 71: 209-216.*
11. *Baza podatkov o zdravilih, Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC), pridobljena iz spletne strani avgust 2013: http://www.zdravila.net/ ali http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/*
12. *Patane M, Ciriaco M, Chimirri S et al. Interactions among low dose of methotrexate and drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis. Adv Pharmacol Sci 2013; Article ID 313858.*
13. *van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL et al. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. Clin Ther 2009; 31: 1737-1746.*
14. *Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2010; 37: 1416-1421.*
15. *Bird P, Griffiths H, Tymms K et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2013; 40: 228-235.*
16. *Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM et al. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation in organ transplantation. Drugs 2001; 61: 1957-2016.*
17. *Warrington JS, Shaw LM. Pharmacogenetic differences and drug-drug interactions in immunosuppressive therapy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005; 1: 487-503.*
18. *Nixon J, Pandle I. Gold, nitritoid reactions and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Rheumatology 2006; 45: 118-119.*
19. *Schmitt C, Kuhn B, Zhang X et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 735-740.*

PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA – VIDIK STROKE, BOLNIKA IN PLAČNIKA

SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS – A HEALTHCARE PROFESSIONAL, A PATIENT, AND A HEALTHCARE PAYER PERSPECTIVE

AVTOR / AUTHOR:
Tomislav Laptoš, mag. farm.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-naslov: tomi.laptos@kclj.si

POVZETEK

Biološka zdravila predstavljajo pomemben del klinične prakse pri zdravljenju najtežjih oblik bolezni, predvsem rakavih in avtoimunskih. Zaradi svoje visoke cene, ki je pogojena z visokimi stroški razvoja, so v sodobne protokole zdravljenja načeloma vključena šele v kasnejših fazah, ko bolezni ni mogoče obvladati samo s klasičnimi, sinteznimi zdravili. Podobna biološka zdravila, za razliko od generičnih zdravil, niso povsem enaka svojim referenčnim, že obstoječim, zdravilom. To je posledica načina pridobivanja in kompleksne proteinske strukture molekule. Podobnost med zdraviloma se dokaže z analiznimi metodami, *in vitro* in *in vivo* testi in klinično študijo. Namen prispevka je osvetliti umestitev v klinično prakso, pojasniti dvome bolnikov zaradi konotacije »biogenerika« in razložiti, kako lahko podobna biološka zdravila ohranijo vzdržnost javnih zdravstvenih sistemov.

KLJUČNE BESEDE:
podobno biološko zdravilo, registracija, vzdržnost zdravstvenih sistemov

ABSTRACT:

Biological medicines play a key role in managing and treating several serious diseases, mainly in oncology and autoimmunity. Due to their high price dictated by research and development costs their implementation in clinical schemes is fairly late, usually when the disease cannot be controlled by small, synthetic drugs. Because of their complex protein structure and production procedures similar biological medicinal products (biosimilars) are not identical to their reference that is already existing medicines. The similarity of both medicines is proven by analytical methods, *in vitro* and *in vivo* tests and clinical studies. The aim of the article is to highlight the implementation into clinical practice, evaluate the patients' doubts due to connotation of »biogenerics« and explain how biosimilars can maintain the sustainability of public healthcare systems.

KEY WORDS:
similar biological medicinal product, biosimilar, authorisation, sustainability of public healthcare systems

1 UVOD

Za biološka zdravila po najbolj strogi zakonski definiciji veljajo tista, ki kot učinkovino vsebujejo biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme (1). Čeprav v tem smislu lahko kot biološka zdravila štejemo tudi biološka zdravila, pridobljena s sintezo in izolacijo, se v klinični praksi izraz biološka zdravila uporablja za zdravila, pridobljena po postopku genskega inženiringa, t.i. biotehnološka zdravila. Večino sodobnih bioloških zdravil predstavljajo monoklonska protitelesa na področju onkologije, zdravljenja avtoimunskih bolezni in preobčutljivostnih reakcij, kakor tudi rastni faktorji, epoetini in humane granulocitne kolonije stimulirajoči faktorji (G-CSF). Prvo monoklonsko protitelo, muromonab-CD3, se je na trgu pojavilo že leta 1986 (2), filgrastim pa leta 1991 (3). Iztek patentne zaščite za določene učinkovine v Evropski uniji je omogočil registracijo prvih podobnih bioloških zdravil med letoma 2006 in 2009, občuten porast števila novih registriranih podobnih bioloških monoklonskih protiteles pa pričakujemo v naslednjih letih, saj je bilo leta 2012 v vseh fazah kliničnih raziskav 73 podobnih bioloških monoklonskih protiteles, od tega devet v tretji fazi (4).

ALI STE VEDELI?

- Prva podobna biološka zdravila je Evropska agencija za zdravila odobrila leta 2006.
- Trenutno je v vseh fazah kliničnih raziskav 73 podobnih bioloških zdravil z monoklonskimi protitelesi.

2 VIDIK STROKE

Podobna biološka zdravila imajo na prvi pogled precej podobnosti z generičnimi zdravili, vendar z izjemo dejstva, da je njihov prihod na trg možen šele po poteku zaščite za že obstoječe zdravilo, z njimi pravzaprav nimajo veliko skupnega. Slednje je razvidno že iz definicije Evropske agencije za zdravila (EMA), ki pravi, da »je podobno biološko zdravilo biološko zdravilo, ki je razvito tako, da je podobno obstoječemu biološkemu zdravilu (»referenčnemu zdravilu«)« in da »podobna biološka zdravila ne pomenijo isto kot generična zdravila, ki imajo enostavnejšo kemično zgradbo in za katera se šteje, da so enaka svojim referenčnim zdravilom« (5). Sodobna biološka zdravila so namreč kompleksne proteinske molekule, velikostnega razreda od 18 kDa (epoetini, filgrastim) do 150 kDa (monoklonska protitelesa razreda Ig G), ki so v procesih post-translacijskih sprememb pogosto glikozilirana ali kemijsko modificirana (npr. certolizimab pegol (6)). Za razliko od malih kemijskih molekul, kjer za identifikacijo zadoščajo npr. UV, VIS in masna spektrometrija ter jedrska magnetna resonanca, je nabor metod za identifikacijo bioloških molekul širši in vključuje kompleksne metode kot so poliakrilamidna gelska elektroforeza, peptidno in glikansko mapiranje, encimskoimunski test in podobne (7). Zdravilni učinkovini v podobnem biološkem zdravilu in njegovem referenčnem zdravilu sta v osnovi enaki biološki učinkovini, med katerima pa se lahko pojavijo manjše razlike zaradi njune kompleksne narave in metod proizvodnje. Tako kot pri referenčnem zdravilu je med različnimi serijami tudi pri podobnem biološkem zdravilu prisotna določena raven naravne spremenljivosti (5).

Proizvajalec mora v postopku pridobivanja dovoljenja za promet regulatornemu organu (v Evropski uniji je to EMA) predložiti popolno dokumentacijo o kakovosti s študijo primeljivosti svojega in referenčnega zdravila (8), neklinične podatke z *in vitro* in *in vivo* testi ter klinične podatke, primerljive vlogi originatorskega izdelka z ustrezno klinično študijo (9, 10). Na področju Evropske unije je registracija možna samo preko centraliziranega postopka. Po podatkih enega od proizvajalcev traja razvoj podobnega biološkega zdravila od 7 do 8 let, ocena stroškov pa znaša med 50 in 200 milijoni € (11).

Pri Evropski agenciji za zdravila je trenutno registriranih 12 podobnih bioloških zdravil s somatropinom, filgrastimom in epoetini (Preglednica 1).

3 VIDIK BOLNIKA

Literaturni podatki kažejo, da se bolniki sicer zavedajo, da so klasična generična zdravila enako varna v primerjavi z originatorskimi ob precej nižji ceni, vendar samo dobra tretjina raje jemlje generično kot originatorsko zdravilo (12). Izkušnje, ki smo jih v Sloveniji dobili ob uvedbi medsebojno zamenljivih

Preglednica 1: Podobna biološka zdravila z dovoljenjem za promet pri Evropski agenciji za zdravila (19)
Table 1: European Medicines Agency approved biosimilars (19)

Učinkovina	Lastniško ime	Datum odobritve	Terapevtsko področje
epoetin alfa	Abseamed®	28.08.2007	Anemija Rak Kronična ledvična odpoved
	Binocrit[1]®	28.08.2007	
	Epoetin Alfa Hexal®	28.08.2007	
epoetin zeta	Retacrit®	18.12.2007	Anemija Avtologna transfuzija krvi Rak Kronična ledvična odpoved
	Silapo®	18.12.2007	
filgrastim	Biograstim®	15.09.2008	Rak Presaditev krvotvornih matičnih celic Nevtopenija
	Filgrastim Hexal®	06.02.2009	
	Nivestim®	08.06.2010	
	Ratiograstim®	15.09.2008	
	Tevagrastim®	15.09.2008	
	Zarzio®	06.02.2009	
somatropin	Omnitrope®	12.04.2006	Pritlikavost Prader-Willijev sindrom Turnerjev sindrom

[1] *Nima odobrene indikacije raka.*

zdravil, tudi kažejo, da je določen del bolnikov in splošne javnosti prepričan, da gre v primeru generičnih izdelkov za zdravila slabše kakovosti, ki so manj učinkovita in varna. Del te percepcije temelji na razliki v ceni, saj so generična zdravila, kakor tudi že registrana podobna biološka zdravila, praviloma cenejša od svojih originatorskih oziroma referenčnih zdravil. Bolniki se praviloma namreč ne zavedajo, da za kakovost, varnost in učinkovitost zdravila jamčijo regulatorni organi in proizvajalec, cena pa je povezana s stroški razvoja, zdravstveno politiko posamezne države in marketinško strategijo posameznega imetnika dovoljenja za promet.

Zaradi vpliva na kakovost življenja, ki jo prinese uvedba biološkega zdravila, npr. pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi, in visoke cene le-teh, je pričakovati, da bo uvedba podobnih bioloških zdravil z monoklonskimi protitelesi pri določenem delu bolnikov povzročila dvome in bojazni o vplivu na njihovo bolezen. Posebej bodo izpostavljeni bolniki, kjer njihove bolezni ni bilo možno obvladati z enim biološkim zdravilom ali pa je bilo po začetnem izboljšanju stanja le-to zaradi neučinkovitosti zamenjano. Vloga zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo v procesu uporabe zdravila, predvsem zdravnika ob predpisu in farmacevta ob izdaji je, da bolnika seznanijo s konceptom podobnega biološkega zdravila in mu na razumljiv način razjasnijo morebitne dvome in pomisleke. Bolniku je potrebno poudariti, da zdravilo na trg ne more vstopiti, če nima dokazane ne samo kakovosti in varnosti, ampak v primeru podobnih bioloških zdravil tudi učinkovitosti, kar se potrdi s klinično študijo (9, 10). Zanemarljiv ni niti podatek, da lahko razvoj podobnih bioloških zdravil zaradi relativno visokih stroškov financirajo samo večja farmacevtska podjetja.

ALI STE VEDELI?

- Razvoj podobnega biološkega zdravila traja od 7 do 8 let in stane med 50 in 200 milijoni €.
- Za pridobitev dovoljenja za promet mora proizvajalec izvesti primerjalno klinično študijo z referenčnim zdravilom.

Z omenjenimi pristopi je možno izboljšati zavzetost za zdravljenje (13), kar izboljša tako klinične, humanistične kot tudi ekonomske vidike zdravljenja in lahko pomembno vpliva na finančno vzdržnost zdravstvenega sistema. Posredni stroški, kot so hospitalizacije in bolniške odsotnosti, so v Sloveniji v večjem delu financirani iz istih virov kot sama terapija.

4 VIDIK PLAČNIKA

Podatki o stroških za zdravila, predpisana v breme Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) in prostovoljnih zava-

rovalnic kažejo, da se skupni izdatki za zdravila umirjajo oziroma v letih 2011 in 2012 celo padajo, narašča pa delež stroškov za draga zdravila. Ta ZZZS definira kot zdravila, pri katerih stroški na letni ravni presegajo 2000 € na osebo in vključuje predvsem sodobna biološka zdravila. V letu 2011 je delež le-teh znašal 19,2 %, v letu 2012 pa že 21,5 % oz. skoraj 96 milijonov €. Rast je posledica vstopa novih inovativnih zdravil in povečanja števila bolnikov, ki omenjena zdravila prejema (14).

Ocenjujejo, da naj bi na svetovnem nivoju poraba vseh bioloških zdravil do leta 2015 narasla na približno 190 do 200 milijard dolarjev v primerjavi s 138 milijardami v letu 2010, spremenil pa se bo tudi delež podobnih bioloških zdravil. Prodaja teh je v letu 2010 znašala 311 milijonov dolarjev, kjer so približno enake deleže dosegali epoetini, filgrastim in somatropin (42 %, 33 % in 25 %), v letu 2015 pa naj bi prodaja dosegla 2,5 milijard dolarjev, od katerih bo okoli 70 % na novo registriranih podobnih bioloških zdravil (15). Do leta 2020 naj bi bil trg podobnih bioloških zdravil vreden že okoli 20 milijard dolarjev, predvsem zaradi povečane prodaje na trgih Srednje in Južne Amerike (4).

Globalni trendi bodo imeli vpliv tudi na slovenski zdravstveni sistem, in sicer lahko pričakujemo, da se bo trend naraščanja porabe bioloških in podobnih bioloških zdravil nadaljeval. Z namenom zagotavljanja vzdržnosti zdravstvenega sistema in dostopnosti bolnikov do sodobnih zdravil bo neizbežno, da bodo tako obstoječa kot tudi prihajajoča podobna biološka zdravila zaradi nižje cene zavzela določen del trga. Primerjava cen določenih referenčnih in podobnih bioloških zdravil (Preglednica 2) namreč kaže, da so slednja pri različnih odmerkih od 10 do 30 % cenejša, temu oblikovanju cen pa bodo verjetno sledila tudi podobna biološka monoklonska protitelesa. Celltrion je tako že napovedal, da bodo njihov izdelek z infliksimabom 30 % cenejši od referenčnega biološkega zdravila (16), kar lahko ob podobnih odločitvah drugih proizvajalcev v absolutnih številkah pomeni velike prihranke za zdravstveni sistem.

ALI STE VEDELI?

- Podatki o trenutno registriranih podobnih bioloških zdravilih kažejo, da so le-ta do 30 % cenejša ob svojih referenčnih zdravil.
- Globalni trg podobnih bioloških zdravil naj bi bil leta 2020 vreden 20 milijard dolarjev.

5 IZMENIČNA UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Vprašanje, ki bo vplivalo na oblikovanje zdravstvenih politik, strokovnih smernic in ki predvsem pri bolnikih že zbuja določene pomisleke, je izmenična uporaba bioloških zdravil – podobnega biološkega in referenčnega zdravila – t.i. preklop. Enoličnega odgovora, ali je upravičeno in dopustno referenčno zamenjati s podobnim biološkim zdravilom trenutno še ni, kljub temu pa usmeritve regulatornih organov ne kažejo v prid zamenljivosti. Evropska agencija za zdravila tako navaja, da kot regulatorni organ »podobna biološka zdravila ocenjujejo za namene odobritve dovoljenja za promet in da ocene agencije ne vključujejo priporočil glede tega, ali se podobno biološko zdravilo lahko uporablja izmenično s svojim referenčnim zdravilom« (5). Podobno je stališče FDA, ki zamenljivost med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom sicer dopušča, vendar usmeritve na-

Preglednica 2: Razlike v cenah določenih podobnih bioloških in referenčnih zdravil iz Centralne baze zdravil na dan 21.07.2013 (20)
Table 2: Price difference of several biosimilars and reference medicines on Slovenian market on 21st July 2013 (20)

Referenčno zdravilo		Podobno biološko zdravilo		Razlika v ceni
Lastniško ime	Cena [€]	Lastniško ime	Cena [€]	[%]
Eprex® 3000 IE 6x[a]	110,93	Binocrit® 3000 IE 6x[a]	96,26	13
Eprex® 5000 IE 6x[a]	188,06	Binocrit® 5000 IE 6x[a]	160,11	15
Eprex® 10000 IE 6x[a]	381,93	Binocrit® 10000 IE 6x[a]	282,73	26
Eprex® 30000 IE 1x[a]	188,06	Binocrit® 30000 IE 1x[a]	141,63	25
Neupogen® 300 mcg 1x[b]	69,78	Zarzio® 30 MIE 1x[b]	54,21	22
Neupogen® 480 mcg 1x[b]	110,22	Zarzio® 48 MIE 1x[b]	85,51	22

a – epoetin alfa
b - filgrastim

rekujejo posredovanje podatkov večjega števila bolnikov v postmarketinški fazi (17, 18).

6 SKLEP

Biološka zdravila imajo pri zdravljenju za zdravstvene sisteme finančno obremenilnih bolezni, kot so rakave in avtoimunske, vedno večjo vlogo, zato ne preseneča interes velikega števila farmacevtskih družb, ki že tržijo ali imajo v različnih fazah razvoja podobna biološka zdravila. Ta se od klasičnih, sinteznih, generičnih zdravil razlikujejo predvsem v stroških razvoja, zahtevnosti analiznih metod za dokazovanje podobnosti z referenčnim zdravilom kot tudi kompleksnejšo registracijsko dokumentacijo, ki vključuje klinično primerjalno študijo na bolnikih. Zaradi naštetega je pri Evropski agenciji za zdravila možna registracija samo po t.i. centraliziranem postopku. Vloga zdravstvenih delavcev je zaradi konotacije »generičnega« biološkega zdravila pri predpisovanju in izdajanju za izboljšanje zavzetosti za zdravljenje še posebej pomembna. Podobna biološka zdravila bodo v prihodnosti zaradi nižje cene v primerjavi z referenčnimi zdravili ob rastočih stroških za vsa biološka zdravila imela pomembno vlogo pri obvladovanju izdatkov za zdravila in vzdržnosti zdravstvenega sistema kot takega.

7 LITERATURA

1. *Uradni list Republike Slovenije št. 001-22-38/06. Zakon o zdravilih. http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266. Dostop: 21-07-2103*
2. *Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. J Transpl Coord 1996; 6 (3): 109-19.*
3. *Herman AC, Boone TC, Lu HS. Characterization, formulation, and stability of Neupogen®(Filgrastim), a recombinant human granulocyte-colony stimulating factor. Formulation, Characterization, and Stability of Protein Drugs: Case Histories: Springer; 2002. p. 303-28.*
4. *Dalgaard K, Evers M, Santos da Silva J. Insight into Pharmaceuticals and Medical Products: Biosimilar seven years on: Where are we and what's next?: McKinsey&Company. 2013.*
5. *European Medicines Agency: Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf. Dostop: 22-07-2013*
6. *Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan B et al. Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNFα, improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. Int J Colorectal Disease 2008; 23 (3): 289-96.*
7. *Štrukelj B, Kos J. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. In: Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo; 2007: 4-24.*
8. *European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c -Productspecificbiosimilarguidelines. Dostop: 22-07-2013*
9. *European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c - Productspecificbiosimilarguidelines. Dostop: 22-07-2013*
10. *European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf. Dostop: 21-07-2013*
11. *Sandoz. Biosimilar Development. http://www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars/development.shtml. Dostop: 22-07-2013*
12. *Shrank WH, Cox ER, Fischer MA et al. Patients' perceptions of generic medications. Health Aff (Millwood) 2009; 28 (2): 546-56.*
13. *Antolič R, Polič M, Stanovnik L et al. Interes za zdravljenje z zdravili. Med Razgl 2012; 51 (S1):1-5.*
14. *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Poslovno poročilo za leto 2012. http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/o/B65EB118EAC3DF54C1257B1D003281DE?OpenDocument. Dostop: 02-08-2013*
15. *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015: IMS Institute for Healtcare Informatics. 2011.*
16. *EU regulators give landmark backing to Remicade biosimilars. http://www.fiercebiotech.com/story/eu-regulators-give-landmark-backing-remicade-biosimilars/2013-06-28?utm_medium=nl&utm_source=internal. Dostop: 22-07-2013*
17. *Chow S-C, Ju C. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products under the Biologics Price Competition and Innovation Act. Gabi J 2013; 2 (1): 20-5.*
18. *DiLibrerti CE. Biosimilar Interchangeability: Practical Considerations. National Biotechnology Conference 2013.*
19. *European Medicines Agency: Approved Biosimilars. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit. Dostop: 21-07-2013*
20. *Centralna baza zdravil. http://www.cbz.si/. Dostop: 21-07-2013*

UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL V REVMATOLOGIJI

USE OF BIOLOGIC DISEASE MODIFYING DRUGS IN RHEUMATOLOGY

AVTOR / AUTHOR:
Žiga Rotar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana,
SPS Interna Klinika, Klinični oddelek za revmatologijo,
Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-naslov: ziga.rotar@kclj.si

POVZETEK

Zadnjih deset let se je z dostopnostjo tarčnih bioloških zdravil zdravljenje številnih kroničnih revmatičnih bolezni bistveno spremenilo. V revmatologiji uporabljamo zaviralce TNF alfa, interlevkinov 1 in 6, ter zaviralec CD20+ celic B. Z biološkimi zdravili rutinsko zdravimo revmatoidni artritis, spondiloartritise, od nedavna pa tudi vaskulitise ANCA. Na podlagi posameznih primerov in serij primerov uporabljamo biološka zdravila za zdravljenje nekaterih sistemskih vaskulitisov, sistemskih vezivno-tkivnih bolezni in avtoinflamatornih bolezni, čeprav uradne indikacije za to še ni. Trenutno biološka zdravila niso zdravila prvega izbora za zdravljenje revmatičnih bolezni. Najočitnejša razloga sta verjetno cena ter nepoznavanje morebitnih tveganj povezanih z dolgotrajno izpostavljenostjo tem zdravilom, ki se na nizkem nivoju vpletajo v pomembne imunske procese. Največkrat biološka zdravila predpišemo, če s sinteznimi imunomodulirajočimi zdravili ne dosežemo zadovoljivega zmanjšanja aktivnosti bolezni, imajo ta neželene učinke, ali za njih obstajajo kontraindikacije.

KLJUČNE BESEDE:
biološka zdravila, revmatoidni artritis, spondiloartritis, vaskulitis

ABSTRACT

In the past ten years the availability of biologic disease modifying drugs radically changed the way we manage many rheumatic diseases. Tumor necrosis factor alpha inhibitors, interleukin 1 and 6 inhibitors, and B cell depleting agents are all used in rheumatology. Biologics are routinely used in treatment of rheumatoid arthritis, spondyloarthritides, and recently also in ANCA vasculitides. Based on case reports and open label trials the biologics are occasionally used off-label in the treatment of other systemic vasculitides, systemic connective tissue diseases and autoinflammatory conditions. Currently, the biologics are not usually recommended as first line drugs. Two most obvious reasons might be their high price and their unknown safety record after prolonged exposure as they affect fundamental immunologic processes. The biologics are usually prescribed when insufficient reduction of

1 UVOD

Etiologija kroničnih vnetnih revmatičnih bolezni ni znana. Domnevajo, da te bolezni vzniknejo pri dovzetnih posameznikih, ki so izpostavljeni določenim dejavnikom iz okolja, kar se odrazi kot neustrezen odgovor imunskega sistema, ki sebi lastna tkiva spozna za tuja, kar ima za posledico vzdrževanje vnetja in pojav trajnih okvar tkiv in organov. Do nedavnega smo za zdravljenje teh bolezni uporabljali glukokortikoide in sintezna imunomodulirajoča in citotoksična zdravila, ki neselektivno zavrejo delovanje imunskega sistema, v zadnjem desetletju pa imamo na

disease activity is achieved with synthetic immunomodulatory drugs or these drugs are contraindicated or patient experienced adverse events.

KEY WORDS:
biologics, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, vasculitis

voljo tarčna biološka imunomodulirajoča zdravila, ki se vpletajo v delovanje točno določenih posrednikov vnetja ali določenih podpopulacij celic imunskega sistema (1).

Biološka zdravila so v zadnjem desetletju pomembno spremenila način zdravljenja kroničnih revmatičnih bolezni: revmatoidnega artritisa, spondiloartritisov, juvenilnega idiopatskega artritisa, sistemskih vaskulitisov in sistemskih vezivno-tkivnih bolezni. V Sloveniji uporabljamo zaviralce TNF alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab), zaviralce interlevkinov (IL) (IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab), IL-12/23 (ustekinumab)) in zdravilo, ki zmanjša število limfocitov B (rituksimab). V tujini sta dostopna še modulator aktivacije limfocitov T abatacept in zaviralec aktivatorja limfocitov B belimumab (1).

Registrirane indikacije za zdravljenje z biološkimi zdravili so revmatoidni artritis, spondiloartritisi (ankilozirajoči spondilitis (AS), luskavični artritis (PsA), enteropatski artritis), od nedavna pa tudi vaskulitisi ANCA (protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev). Biološka zdravila praviloma uporabimo kadar s sinteznimi imunomodulirajočimi zdravili ne dosežemo zadostnega zmanjšanja aktivnosti bolezni, za zdravljenje z njimi obstajajo kontraindikacije ali je zdravljenje z njimi povezano z nesprejemljivimi neželenimi učinki (1).

Izjemoma biološka zdravila uporabljamo tudi za indikacije za katere niso registrirana. Za to se odločimo v primerih na sintezna imunomodulirajoča zdravila neodzivnih oblik sistemskih vaskulitisov (npr. krioglobulinemičnega vaskulitisa, gigantoceličnega artritisa, Takayasujevega vaskulitisa, vaskulitisa IgA (IgAV), Behçetovega sindroma), sistemskih vezivno-tkivnih bolezni (npr. sistemskega lupusa eritematozusa (SLE), Sjögrenovega sindroma, sistemske skleroze, mešane vezivno tkivne bolezni (MCTD), polimiozitisa in dermatomiozitisa) in avtoinflamatornih sindromov (npr. Stillove bolezni odraslih) (1).

Biološka zdravila pogosto uporabljamo sočasno s sinteznimi imunomodulirajočimi zdravili, če za to ni kontraindikacij. Sočasno zdravljenje je navadno učinkovitejše, poleg tega pa kaže, da zmanjša možnost odpovedi biološkega zdravila zaradi pojava nevtralizirajočih protiteles proti biološkemu zdravilu (1).

Doslej dostopni podatki kažejo, da so biološka zdravila, če jih uporabljamo v skladu s priporočili proizvajalcev, učinkovita in varna. Največ neželenih učinkov je povezanih z aplikacijo. Pri zdravilih, ki jih apliciramo subkutano so to reakcije na vbodnem mestu, pri zdravilih, ki jih apliciramo intravenozno, pa zgodnje in pozne infuzijske reakcije. Nekatera zdravila lahko vplivajo tudi na kostni mozeg in jetra, zato kazalce delovanja teh organov spremljamo po priporočilih proizvajalca.

Glede na to, da se na zelo nizkem nivoju vpletajo v delovanje imunskega sistema, ni nepričakovano, da je velika pozornost usmerjena v spremljanje pojava sistemskih okužb in vznika malignomov.

Randomizirane in postmarketinške klinične raziskave, podatki iz prospektivnih registrov bolnikov, zdravljenih z biološkimi zdravili in metanalize teh raziskav so sicer pokazale nekoliko zvečano tveganje za okužbe, ne pa tudi za nevarne okužbe (t.j. okužbe, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenozne antibiotike). Opazili so tudi nekaj več primerov okužb z oportunističnimi povzročitelji, pa tudi, da okužbe z običajnimi mikroorganizmi lahko potekajo z neznačilno klinično sliko. Zdravljenje z zaviralci TNF alfa je povezano z zvečanim tveganjem za reaktivacijo latentne tuberkuloze, zato pred predpisom teh zdravil vedno opravimo presejalne teste in po potrebi pred začetkom zdravljenja z njimi predpišemo tudi ustrezno kemoprofilakso tuberkuloze. Ob zdravljenju z zaviralci TNF alfa ali rituksimabom so opazili tudi primere reaktivacije hepatitisa B, vključno s fulminantno odpovedjo jeter in smrtjo, zato je pred začetkom zdravljenja s temi zdravili potrebno tudi presejanje za povzročitelje virusnih hepatitisov ter v primeru nosilstva virusa hepatitisa B tudi ustrezna kemoprofilaksa ves čas zdravljenja z biološkim zdravilom. Opisani so tudi redki primeri pojava neozdravljive progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) povzročene z nevrotropnim virusom JC, ob zdravljenju z rituksimabom.

Po doslej dostopnih podatkih tveganje za vznik solidnih tumorjev ob zdravljenju z biološkimi zdravili ni zvečano. Sum na zvečano tveganje za vznik limfoma pri zdravljenju revmatoidnega artritisa z zaviralci TNF alfa ni bil potrjen. Ob

zdravljenju z zaviralci TNF alfa je nekoliko zvečano tveganje za vznik nemelanomskega raka kože, podatki o zvečanju tveganja za maligni melanom pa so dvoumni, zato je potrebna ustrezna preventiva in spremljanje (1).

2 REVMATOIDNI ARTRITIS

Revmatoidni artritis (RA) je kronična bolezen, ki prizadene 0,5-1,0 % odrasle populacije. Pri ženskah je trikrat pogostejši kot pri moških. Neustrezno zdravljen RA lahko privede do nepopravljivih okvar sklepov, odpovedi notranjih organov ter trajne invalidnosti in prezgodnje smrti. Zveča tudi tveganje za srčno žilne dogodke in vznik limfoma (2).
Z dostopnostjo bioloških zdravil so se razvile tudi nove strategije zdravljenja RA s sinteznimi zdravili. Prvič si za cilj zdravljenja zastavljamo remisijo bolezni – t.j. stanja brez simptomov in znakov bolezni. Za dosego tega cilja trenutna priporočila »European League Against Rheumatism« (EULAR) poudarjajo zgodnjo prepoznavo bolezni, napovednih dejavnikov za neugoden potek bolezni in čimprejšnje agresivno zdravljenje ter pogosto ocenjevanje aktivnosti bolezni. Kadar s sinteznimi imunomodulirajočimi zdravili (zdravilo izbora je metotreksat) ne dosežemo remisije v pol leta, priporočajo poskus zdravljenja z biološkim zdravilom. Biološka zdravila prvega izbora so zaviralci TNF alfa. Če obstajajo za zaviralec TNF alfa kontraindikacije (npr. prizadetost pljuč v sklopu revmatoidnega artritisa), ali prvi zaviralec TNF alfa ni privedel do remisije, oziroma je postal neučinkovit, ga lahko zamenjamo z drugim zaviralcem TNF alfa, tocilizumabom, rituksimabom ali abataceptom. Anakinra je bistveno manj učinkovita zato je za zdravljenje RA praktično ne uporabljamo (2).

Slovenske smernice za začetek in spremljanje zdravljenja RA z biološkimi zdravili so v veliki meri skladne s priporočili EULAR. Bolnike spremljamo prvo leto vsaj na 3 mesece, nato pa vsaj na pol leta. Zdravljenje z biološkim zdravilom prekinemo, če v 6 mesecih po začetku zdravljenja ne dosežemo remisije ali nizke stopnje aktivnosti bolezni, pri napredovani bolezni pa, če ne dosežemo klinično pomembnega odgovora izmerjenega s sestavljenimi kazalci aktivnosti. Trajanje zdravljenja z biološkimi zdravili časovno ni omejeno. Navadno po prekinitvi zdravljenja pride do poslabšanja simptomov in znakov RA.

Vse bolnike z RA, ki prejemajo biološka zdravila od leta 2008 spremljamo v elektronski nacionalni evidenci bolnikov s kronično revmatično boleznijo zdravljenih z biološkimi zdravili imenovani BioRx.si. Trenutno z biološkimi zdravili zdravimo 900 bolnikov z RA. Sedeminosemdeset odstotkov jih prejema zaviralec TNF alfa, preostanek tocilizumab ali rituksimab, abatacept pa pri nas ni na voljo. Zbrane imamo podatke o okoli 2.500 bolnikovih letih zdravljenja z biološkimi zdravili (Preglednica 1). Ker ne obstaja register bolnikov z RA, prevalenca bolezni ni poznana, zato zanesljivega podatka o deležu bolnikov z RA, ki prejemajo biološka zdravila ni mogoče izračunati. Ocenjujemo, da z biološkim zdravilom zdravimo približno 4,5-9 % bolnikov z RA. V ZDA so leta 2009 z biološkimi zdravili zdravili približno 27 % bolnikov z RA, v mnogih vzhodno evropskih državah pa je dostopnost od bioloških zdravil bistveno slabša kot pri nas (3, 4).

Preglednica 1: Slovenske izkušnje zdravljenja z biološkimi zdravili (vir: BioRx.si)
Table 1: Treatment experience with biologic disease modifying drugs in Slovenian (source: BioRx.si)

	adalimumab	certolizumab	etanercept	golimumab	infliximab	rituksimab	tocilizumab	Skupaj
Revmatoidni artritis	834	104	696	44	196	306	281	2462
Ankilozirajoči spondilitis	366		304	74	242			986
Psoriatični artritis	190	1	116	50	72			430

Legenda: številke predstavljajo bolnikova leta zdravljenja s posameznim biološkim zdravilom glede na indikacijo.

3 SPONDILOARTRITISI

Spondiloartritisi so skupina kroničnih vnetnih bolezni, ki prizadene okoli 0,3 % prebivalstva. K razvoju bolezni bistveno prispeva, dedna nagnjenost, ki je povezana z nosilstvom alela HLA-B27. Osnovni patološki proces je entezitis – vnetje narastišč ligamentov na kosti. Simptomi in znaki spondiloartritisov so raznoliki. Od nedavna jih delimo na spodniloartritise s pretežno prizadetostjo aksialnega skeleta (npr. ankilozirajoči spondilitis) in spondiloartritise s pretežno prizadetostjo perifernih sklepov (npr. luskavični artritis), lahko pa so prizadete tudi ne-skeletne strukture kot so oči (sprednji uveitis), koža (luskavica), črevo (kronična vnetna črevesna bolezen), sečila (uretritis), obtočila (aortna insuficienca), itd (1).

Za zdravljenje spondiloartritisov so registrirani zaviralci TNF alfa z izjemo certolizumaba, tocilizumab in rituksimab se nista izkazala za učinkovita. Potekajo raziskave o učinkovitosti in varnosti ustekinumaba za zdravljenje luskavičnega artritisa (1).

V Sloveniji spondiloartritise zdravimo skladno s priporočili »Assessment of Spondyloarthritis international Society« (ASAS) in EULAR. Indikacije za zdravljenje z biološkim zdravilom se razlikujejo glede na prevladujočo prizadetost (1).

Pri bolnikih s pretežno aksialnim spondiloartritisom (t.j. ankilozirajočim spondilitisom) je zaviralec TNF alfa indiciran, če je bolezen zmerno ali visoko aktivna vsaj 4 mesece glede na bolnikovo samo oceno, sistemsko vnetno aktivnost in oceno revmatologa, kljub fizikalni terapiji in terapevtskem poskusu z vsaj dvema nesteroidnima antirevmatikoma v protivnetnem odmerku redno 14 dni, ali v primeru kontraindikacij za zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki. Redno zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki upočasni napredovanje ankiloze, česar pa za zaviralce TNF alfa doslej niso uspeli nedvoumno dokazati. Zdravljenje z zaviralcem TNF alfa je trajno, saj raziskave kažejo, da se pri večini bolnikov bolezen poslabša, če zdravljenje prekinemo. Sintezna imunomodulirajoča zdravila na prizadetost aksialnega skeleta nimajo učinka (1).

Za bolnike s pretežno perifernim spondiloartritisom, kot je na primer luskavični artritis, so pogoji za začetek zdravljenja z biološkim zdravilom in za nadaljevanje zdravljenja z njim praktično enaki kot za zdravljenje RA. Tudi tu biološka zdravila predpišemo šele po nezadostni učinkovitosti sinteznih imunomodulirajočih zdravil (1).

Bolnike s spondiloartritisom zdravimo z zaviralcem TNF alfa, tudi kadar imajo pogoste sprednje uveitise, če lečeči oftalmolog oceni, da so bili ostali terapevtski ukrepi izčrpani. Pri teh bolnikih izberemo adalimumab ali infliksimab, ker sta se izkazala za učinkovitejša od etanercepta za preprečevanje zagonov uveitisa (1).

Podobno pri bolnikih z enteropatskim artritisom ne predpišemo etanercepta, temveč izberemo infliksimab ali adalimumab, ker etanercept ni učinkovit za zdravljenje pridružene kronične vnetne črevesne bolezni (1).

Od leta 2010 tudi bolnike z AS in PsA spremljamo v BioRx.si. Trenutno z zaviralci TNF alfa zdravimo 400 bolnikov z AS in 200 bolnikov s PsA. Na voljo imamo podatke za več kot 1300 bolnikovih let zdravljenja (Preglednica 1).

4 VASKULITISI ANCA

Granulomatoza s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis in eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom so sistemski vaskulitisi s prisotnostjo protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev (ANCA). Njihova pojavnost je približno 20 primerov na milijon prebivalcev na leto. Pred dostopnostjo glukokortikoidov in imunomodulirajočih in citotoksičnih zdravil so bile te bolezni neozdravljive in so hitro privedle do odpovedi vitalnih organov in smrti.

Zdravljenje teh bolezni načrtujemo v dveh stopnjah. Prva je indukcija remisije, ki smo jo doslej skušali doseči z visokimi odmerki glukokortikoidov v kombinaciji s ciklofosfamidom; druga stopnja pa je vzdrževanje remisije za kar navadno uporabimo nizke odmerke glukokortikoidov in imunomodulirajoča zdravila kot so metotreksat in azatioprin. Dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi ima številne neželene učinke. Tudi ciklofosfamid je povezan s številnimi neželenimi učinki kot so vznik malignomov, neplodnost in izpostavljenost okužbam (5).

Nedavno je bilo dokazano, da je za indukcijo remisije rituksimab v kombinaciji z glukokortikoidi, katerih odmerek hitro

zmanjšujemo in jih po pol leta tudi ukinemo, primerljivo učinkovit kot kombinacija glukokortikoidov in ciklofosfamida. Učinkovit je tudi za indukcijo remisije pri bolnikih z relapsom bolezni po indukciji remisije s ciklofosfamidom. Po indukciji remisije z rituksimabom je do relapsa bolezni prišlo v povprečju 18 mesecev po začetku zdravljenja. Tudi relaps bolezni odgovori na zdravljenje z rituksimabom. Zaenkrat še ni dorečeno, kako rituksimab uporabiti za vzdrževanje remisije. Nekateri predlagajo redne aplikacije nizkih odmerkov rituksimaba v polletnih razmikih. Eden glavnih zadržkov je skrb zaradi (dasiravno izjemno redkih) primerov neozdravljive PML (6, 7).

V Sloveniji za indukcijo remisije pri bolnikih z novo odkrito boleznijo uporabimo kombinacijo glukokortikoidov in mesečnih pulzov ciklofosfamida kot to priporočajo smernice EULAR (5). Pri bolnikih, pri katerih indukcija remisije s ciklofosfamidom ni bila uspešna oziroma ni bila izvedljiva zaradi zapletov, kot so npr. sistemske okužbe, ter pri tistih bolnikih, pri katerih je prišlo do relapsa bolezni po indukcijskem zdravljenju s ciklofosfamidom, uporabimo rituksimab. Za vzdrževanje remisije rituksimab nato redno apliciramo na pol leta v zmanjšanem odmerku, če za to ni kontraindikacij.

5 UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL BREZ URADNE INDIKACIJE

Sistemski lupus eritematozus

SLE je prototip sistemske avtoimunske vezivno-tkivne bolezni, ki najpogosteje prizadene ženske v rodni dobi. V ZDA je prevalenca okoli 0,1 %. Bolezen ima zelo pestro klinično sliko. Eden najresnejših zapletov je vnetje ledvic, ki lahko vodi v končno ledvično odpoved. Trenutno za indukcijo remisije uporabljamo glukokortikoide v kombinaciji s ciklofosfamidom ali mikofenolat mofetilom. Kadar bolezni s temi zdravili ne zaustavimo lahko poskusimo z zdravljenjem z rituksimabom za katerega imamo spodbudne podatke o učinkovitosti iz odprtih, opazovalnih raziskav, randomizirani dvojno slepi klinični raziskavi EXPLORER in LUNAR pa mečeta dvom na učinkovitost tega zdravila pri tej indikaciji. Kritiki teh raziskav menijo, da razlike ni bilo mogoče zaznati, ker sta obe skupini prejemali visoke odmerke glukokortikoidov in dodatnih znano učinkovitih imunosupresivnih zdravil. EULAR v zadnjih smernicah priporoča uporabo rituksimaba v primeru, da indukcija remisije s citotoksičnimi ali imunosupresivnimi zdravili ni učinkovita (8).

Po 50 letih je ameriški Food and Drug Administration (FDA) odobril uporabo novega zdravila za zdravljenje SLE, ki je zmerno do visoko aktiven kljub klasični terapiji. Gre za zaviralec aktivacije limfocitov B belimumab, ki trenutno v Sloveniji ni na voljo. Zdravilo ni indicirano za zdravljenje lupusnega nefritisa. Njegovo mesto v terapevtski orožarni trenutno še ni jasno določeno (9).

Ostale bolezni

Za zdravljenje zunaj žleznih zapletov *Sjögrenovega sindroma* kot so vaskulitis, nevropatija, glomerulonefritis in artrtis; refraktarnega *polimiozitisa*; *intersticijske prizadetosti pljuč v sklopu sistemskih vezivno tkivnih bolezni* (npr. difuzne kožne oblike sistemske skleroze, MCTD) lahko poskusimo zdravljenje z rituksimabom (1).

Refraktartni *Takayasujev arteritis* nekateri skušajo zdraviti z infliksimabom, nekateri pa so uspešno uporabili tudi rituksimab. Za zdravljenje refraktarnega *krioglobulinemičnega vaskulitisa* s prizadetostjo notranjih organov in živčevja se je zelo izkazal rituksimab. Bolnike z *Behçetovim sindromom* z vid ogrožajočim panuveitisom ali tiste z življenje ogrožajočim meningoencefalitisom praviloma zdravimo z visokimi odmerki glukokortikoidov in adalimumabom ali infliksimabom (1).

Bolnike s Stillovo boleznijo odraslih, ki ne odgovorijo na zdravljenje z glukokortikoidi in metotreksatom, uspešno zdravimo z anakinro in tocilizumabom, pri nekaterih bolnikih pa smo uspešni tudi z zaviralci TNF alfa (1).

ALI STE VEDELI?

- Revmatoidni artritis in spondiloartritise rutinsko zdravimo z biološkimi zdravili, če poskus zdravljenja s sinteznimi imunomodulirajočimi zdravili ni uspešen.
- Rituksimab je bil nedavno registriran za zdravljenje vaskulitisov ANCA.
- Učinkovitost in varnost zdravljenja pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali psoriatičnim artritisom, ki prejemajo biološka zdravila, spremljamo v nacionalnem registru BioRx.si.

6 SKLEP

Nova patofiziološka spoznanja o delovanju imunskega sistema in njegove vloge pri patogenezi revmatičnih bolezni ter napredek mikrobioloških tehnik je omogočil razvoj tarčnih bioloških zdravil usmerjenih proti posameznim posrednikom vnetja ali določeni podpopulacij celic imunskega sistema. V zadnjem desetletju imamo tako na voljo zelo učinkovita, po dostopnih podatkih precej varna zdravila, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje različnih revmatičnih bolezni, če klasična sintezna protivnetna, imunomodulirajoča in citotoksična zdravila niso zadosti učinkovita, ali zdravljenje z njimi spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki. Širšo uporabo bioloških zdravil nedvomno omejuje njihova visoka cena, pa tudi negotovost o morebitnih posledicah dolgotrajne uporabe teh zdravil, ki je največkrat potrebna za vzdrževanje remisije ali nizke aktivnosti bolezni, saj tudi s temi zdravili kroničnih revmatičnih bolezni ne ozdravimo.

7 LITERATURA

1. *Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. Ann Rheum Dis 2012; 71: i2-i45.*
2. *Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-975.*
3. *Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Trends in the Use of Biologic Therapies among Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in the U.S. Medicare Program. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Jun 10. doi: 10.1002/acr.22055. [Epub ahead of print].*
4. *Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. Ann Rheum Dis 2013; 0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202603. [Epub ahead of print].*
5. *Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-317.*
6. *Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 221-232.*
7. *Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 211-220.*
8. *Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771-1782.*
9. *Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011; 63: 3918-3930.*

ZDRAVLJENJE REVMATIČNIH BOLEZNI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKIH

TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

AVTOR / AUTHOR:
Brigita Koren, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pediatrijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-naslov: brigita.koren@ukc-mb.si

POVZETEK
Najpogostejša kronična revmatična bolezen pri otrocih in mladostnikih je juvenilni idiopatski artritis. V prispevku so opisana diagnostična merila in zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa.

KLJUČNE BESEDE:
juvenilni idiopatski artritis, zdravljenje

ABSTRACT
Juvenile idiopathic arthritis is the most common chronic rheumatic disease in childhood and adolescence. In this article we describe the diagnostic criteria and treatment of juvenile idiopathic arthritis.

KEY WORDS:
juvenile idiopathic arthritis, treatment

1 UVOD

Mišično- skeletne težave so pri otrocih in mladostnikih pogoste. Najpogostejša kronična revmatična bolezen pri otrocih in mladostnikih je juvenilni idiopatski artritis (JIA) z incidenco 10 do 19 na100.000 otrok, starih pod 16 let (1, 2). JIA je eden glavnih vzrokov pridobljene gibalne oviranosti oziroma invalidnosti in zmanjšane kvalitete življenja v otroštvu, zato je izrednega pomena njegova zgodnja prepoznava in ustrezno zdravljenje (1).

2 JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS: MERILA ZA POSTAVITEV DIAGNOZE

V zadnjih nekaj letih se je uveljavil izraz juvenilni idiopatski artritis (JIA), v preteklosti pa so se uporabljala druga imena, kot so juvenilni revmatoidni artritis (JRA) in juvenilni kronični artritis (JCA) (1, 3).

JIA je heterogena skupina bolezni, pri katerih gre za pojav sklepnega vnetja (artritisa) pri otrocih, starih pod 16 let (1, 3). Vzrok za artritis je neznan. Sklepno vnetje se kaže s sklepno bolečino, okorelostjo in oteklino, ki traja vsaj 6 tednov (1, 2). Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in laboratorijskih preiskav, pogosto pa so potrebne tudi slikovne preiskave (1, 3).

Pri klasificiranju kroničnega artritisa trenutno uporabljamo klasifikacijo mednarodnega združenja za revmatologijo (angl. International League of Assotiations for Rheumatology- ILAR), ki razlikuje 7 podtipov bolezni (Preglednica 1) (1, 3, 5). Podtip JIA se klasificira v prvih 6 mesecih od začetka bolezni (1, 3, 5).

Preglednica 1: Klasifikacija JIA (ILAR) (1- 3)
Table 1: Classification of JIA (ILAR) (1- 3).

Sistemska
Poliartikularna RF- negativna
Poliartikularna RF- pozitivna
Oligoartikularna: perzistentna razširjena
Psoriatični artritis
Artritis, povezan z entezitisom
Neopredeljene oblike

ILAR- International League of Associations for Rheumatology;
RF- revma faktor;
entezitis- vnetje narastišč kit;
Podtip: poliartritis- vnetje 5 ali več sklepov; oligoartritis- vnetje 1 do 4 sklepov; sistemski začetek- artritis s tipično povišano telesno temperaturo in izpuščajem.

3 FARMAKOTERAPIJA

Cilj zdravljenja je ohranitev funkcije sklepa ter normalna rast in razvoj otroka ali mladostnika (1, 3). Zdravljenje je stopenjsko, potrebno je protivnetno in protibolečinsko zdravljenje (1, 3). Začetno zdravljenje mora biti dovolj agresivno, da lahko dosežemo hiter in ustrezen nadzor nad vnetnim procesom in simptomi, hkrati pa želimo čim manj neželenih učinkov zdravil (1, 6, 7).

3.1 ZDRAVILA PRVEGA IZBORA: NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI (NSAR)

Zdravljenje JIA večinoma pričnemo z NSAR, ki so zdravila prvega izbora pri bolnikih z blago boleznijo in za lajšanje simptomov (1, 6). Večinoma uporabljamo naproksen (15-20 mg/kg telesne teže, razdeljeno na 2 dnevna odmerka) ali ibuprofen (40 mg/kg telesne teže, razdeljeno na 3 dnevne odmerke), ki sta neselektivna blokatorja ciklooksigenaze 1 in 2 (COX 1 in 2) (3, 6). Uporabo selektivnih inhibitorjev COX 2 omejujejo neželeni učinki (3, 6). NSAR dosežejo polno učinkovitost znotraj dveh do treh mesecev, čeprav se učinek pokaže že v nekaj dneh (6). Bolnikom, ki na zdravljenje z začetnim NSAR ne odgovorijo v treh tednih, le- tega zamenjamo z drugim NSAR ali pa uvedemo zdravilo drugega izbora (6). NSAR so uporabni za lajšanje simptomov bolečine in okorelosti, ne morejo pa preprečiti okvare sklepov (6). Zapleti v prebavilih pri otrocih, zdravljenih z NSAR so redki (6). Raziskave pri odraslih so pokazale neželene učinke inhibitorjev COX 2 na srčno- žilni sistem, predvsem v smislu kongestivne srčne odpovedi (3, 6). Ta neželen učinek je bil dokazan pri rofekoksibu in celekoksibu (3, 6).

3.2 ZDRAVILA DRUGEGA IZBORA: IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA, BIOLOŠKA ZDRAVILA IN GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi

Sistemsko zdravljenje z glukokortikoidi uporabljamo redko zaradi tveganja za pojav neželenih učinkov, zlasti zastoja rasti in osteoporoze (6, 8). Pri težkih oblikah bolezni, ko je vnetje potrebno hitro zaustaviti, lahko kortikosteroide uporabimo kot premostitveno zdravljenje za čas, preden pričnejo delovati imunomodulirajoča zdravila (3, 6). Izjemoma uporabljamo tudi pulzno kortikosteroidno zdravljenje pri sistemski JIA (3, 6).

Pri oligoartikularni obliki JIA je uspešno intraartikularno vbrizgavanje kortikosteroida v vneti sklep (3, 6, 9).

Metotreksat

Metotreksat je najpogosteje uporabljeno zdravilo 2. izbora za zdravljenje JIA (1, 3, 6). Je antagonist folne kisline, ki je kofaktor v sintezi nukleinskih kislin. Uporablja se v odmerku 10 do 15 mg/m^2 telesne površine enkrat na teden (1, 3, 6). Zdravljenje običajno začnemo s tabletami, zdravilo pa je možno tudi vbrizgati pod kožo. Kar 80% bolnikov odgovori na zdravljenje z metotreksatom (3, 6). Učinkovati običajno začne 4 do 8 tednov po uvedbi (6). Otroci ga večinoma dobro prenašajo. Najpogostejši neželeni učinki se kažejo na prebavilih, zlasti slabost in bruhanje (3, 6). Lahko pride do okvare jeter, redkeje pljuč, pojava razjed v ustih, zavore kostnega mozga, levkopenije, trombocitopenije in pancitopenije (3, 6). Možno je povečano tveganje za pojav okužb in malignih bolezni (6). V primeru težjih neželenih učinkov je potrebno odmerek metotreksata zmanjšati ali pa zdravilo ukiniti (3, 6). Z namenom zmanjšanja nekaterih neželenih učinkov, kot so makrocitna anemija in neželeni učinki na prebavila, vsem otrokom in mladostnikom, ki so zdravljeni z metotreksatom predpišemo tudi folno kislino (6). Potrebno je kontrolirati hemogram in jetrne encime enkrat mesečno (3, 6).

Wallace s sodelavci je v raziskavi na 85 otrocih in mladostnikih s poliartikularno obliko JIA (vnetje vsaj 5 sklepov) primerjala učinkovitost metotreksata kot monoterapije in metotreksata v kombinaciji z biološkim zdravilom etanerceptom (zaviralec faktorja tumorske nekroze α) in sistemskim glukokortikoidom (10). Obe obliki zdravljenja sta bili zmerno učinkoviti, z večjo učinkovitostjo v skupini, ki je prejemala kombinacijo zdravil (10).

Sulfasalazin

Sulfasalazin se uporablja predvsem za zdravljenje spondiloartropatij (3, 6). Neželeni učinki se pojavljajo pri približno tretjini bolnikov, najpogostejši so glavobol, izpuščaji, prebavne težave, kakor tudi zavora kostnega mozga in hipoimunoglobulinemija (3, 6). Potrebne so redne kontrole hemograma in jetrnih encimov (3, 6).

Leflunomid

Leflunomid je imunomodulator, ki zavira sintezo pirimidinov (3, 6). Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih, raziskave pa kažejo, da je uspešen tudi pri otrocih (2, 3, 6). Uspešnost zdravljenja je podobna kot pri metotreksatu (3). Podobni so tudi neželeni učinki (3).

Biološka zdravila

Biološka zdravila specifično zavirajo delovanje citokinov, ki so posredniki pri sklepnem vnetju (2, 3, 6). Uporabljamo jih pri bolnikih s hujšimi oblikami nekaterih revmatičnih bolezni (2, 3, 6, 7). Večina otrok in mladostnikov z JIA je pred uvedbo bioloških zdravil zdravljena z metotreksatom (3, 6). V primerjavi z metotreksatom so biološka zdravila bolj učinkovita, začnejo pa tudi prej učinkovati (6).

Zaviralci faktorja tumorske nekroze α (TNFα)

Dokazana je bila vloga TNFα v patogenezi kroničnega vnetnega procesa pri JIA (1- 3, 6). Otroci z JIA imajo visoke vrednosti TNFα v sinovialni tekočini in perifernem obtoku (2, 3, 6). Specifična blokada TNFα zmanjša aktivnost bolezni in izboljša funkcijo sklepa (2, 3, 6).

Etanercept je dimerni, popolnoma humanizirani protein, ki deluje kot topni receptor za TNFα (2, 6). Uporabljamo ga v odmerku 0,4 mg/kg telesne teže (maksimalno 25 mg) subkutano dvakrat tedensko ali 0,8 mg/kg telesne teže subkutano enkrat tedensko (2, 6, 11). Izboljšanje kliničnega stanja lahko pričakujemo po tretjem ali četrtem odmerku (2, 3, 6). Potrebne so kontrole hemograma in jetrnih testov (3, 6). V primeru okužbe je potrebno zdravljenje z etanerceptom prekiniti (3, 6).

Infliksimab je himerno, mišje- človeško, monoklonsko anti TNFα protitelo, ki se specifično veže na človeški TNFα (2, 3, 6). Uporabljamo ga v odmerku 3- 6 mg/kg telesne teže enkrat na 4- 6 tednov v obliki intravenske infuzije (3, 6, 11). Možen je razvoj protiteles proti infliksimabu in pojav anafilaktičnih reakcij (2, 3, 6).

Adalimumab je popolnoma humanizirano monoklonsko anti- TNFα protitelo (2, 3, 6, 7). Uporablja se enkrat na dva tedna subkutano (2, 3, 6).

Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev TNFα so reakcije na mestu vbrizganja (lokalna rdečina, oteklina, bolečina) pri etanerceptu in adalimumabu ter infuzijske reakcije (anafilaktične reakcije) pri infliksimabu (2, 3, 6). Bolniki so bolj dovzetni za okužbe, pride lahko tudi do hujših sistemskih okužb kot je sepsa (2, 3, 6). V začetnih raziskavah so poročali o povečanem tveganju za maligne bolezni, ki pa jih v zadnjem času bolj pripisujejo avtoimunosti kot pa zdravilom (12). Opisane so bile demielinizacijske motnje centralnega živčnega sistema in drugi nevrološki zapleti, zlasti glavobol, motnje razpoloženja in vrtoglavica (2, 6).

Inhibitorji interlevkina (IL)- 1

IL- 1 ima pomembno vlogo pri kroničnem artritisu, saj vzpodbuja tvorbo mediatorjev vnetja, kot so prostaglandini (2, 3, 6). Zaviralci IL- 1 so uporabni predvsem pri zdravljenju sistemske oblike JIA (2, 3, 6, 13).

Anakinra je humani rekombinantni antagonist IL- 1 receptorja (2, 3, 6, 13). Uporablja se v odmerku 1- 2 mg/kg telesne teže enkrat dnevno subkutano (2, 3, 6, 10, 13). Uspešnost zdravljenja z anakinro so opisovali predvsem pri težjih oblikah sistemskega JIA (2, 6, 13). Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu vbrizgavanja, kot so lokalna rdečina, oteklina, bolečina in srbenje (6). Povečano je tveganje za pojav okužb, podobno kot pri zaviralcih TNF, zato se hkratna uporaba zaviralcev TNFα in zaviralcev IL- 1 odsvetuje (2).

Inhibitorji interlevkina IL- 6

Raziskave so pokazale, da je nivo IL- 6 v plazmi v sorazmerju z aktivnostjo bolezni JIA, zlasti pri sistemski obliki JIA (2, 6, 14).

Tocilizumab je humanizirano rekombinantno monoklonalno protitelo za receptor IL- 6. Uporablja se v odmerku 8 mg/kg telesne teže vsak drugi teden v obliki intravenske

infuzije (2, 6). Med neželenimi reakcijami so opisane anafilaktoidne reakcije, krvavitve iz prebavil, bronhitis, nevtropenija, povišani jetrni encimi in holesterol (2, 6).

ALI STE VEDELI?

- Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najpogostejša kronična revmatična bolezen pri otrocih in mladostnikih.
- Sklepno vnetje (artritis) se kaže s sklepno bolečino, okorelostjo in oteklino, ki traja vsaj 6 tednov, pri otroku, starem pod 16 let, vzrok za artritis pa je neznan.
- Zdravljenje je stopenjsko, potrebno je protivnetno in protibolečinsko zdravljenje.

4 OSTALE OBLIKE ZDRAVLJENJA

Pomemben del zdravljenja sta fizioterapija in rehabilitacija (1, 6, 15, 16). Glavni cilji so zmanjšanje simptomov, zlasti bolečine ter izboljšanje in ohranitev gibljivosti sklepov (15, 16). Izrednega pomena je vzdrževanje telesne aktivnosti. Za preprečevanje kontraktur lahko prehodno uporabimo opornice (3, 15).

Pri bolnikih s težkimi deformacijami, ki so posledica trajne okvare sklepa, pride v poštev tudi operativni poseg (1, 3). V redkih, zelo težkih primerih bolezni, ko so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja in tudi biološka zdravila niso uspela zaustaviti vnetja, je možna še avtologna presaditev zarodnih celic. Postopek je tvegan, smrtnost pa velika (2, 3, 6).

5 VPLIV ZDRAVIL IN OSNOVNE BOLEZNI NA RAST IN RAZVOJ OTROKA

Pri bolnikih z JIA sta pogosta zaostanek v rasti in zakasnjena puberteta (1, 3). Vzrokov je več. Dolgotrajno vnetje sklepa lahko posredno vpliva na rastno cono kosti in tako povzroči lokalno motnjo rasti s kasnejšo asimetrijo skeleta (3). Možna je slaba prehranjenost, kot posledica slabosti in bruhanja, ki se lahko pojavita kot neželena učinka zdravljenja, predvsem metotreksata (3). Za glukokortikoide je znano, da povzročajo zavoro rasti, prekomerno telesno težo ali celo debelost, zmanjšanje mineralne kostne gostote, ki pa je lahko tudi posledica zmanjšane telesne aktivnosti (3, 6).

6 SKLEP

Težave s strani mišično- skeletnega sistema so pri otrocih in mladostnikih pogoste. Pomembna sta zgodnja prepoznava in ustrezno zdravljenje revmatičnih bolezni, saj lahko v nasprotnem primeru pride do trajnih okvar sklepov. V zadnjih letih je prišlo do izjemnega napredka v zdravljenju JIA, zlasti z uporabo bioloških zdravil, ki specifično zavirajo vnetni proces. Pomemben del zdravljenja pa sta tudi fizioterapija in rehabilitacija.

7 LITERATURA

1. *Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier, 2011: 211- 34.*
2. *Gökce I, demirkaya E. New treatment strategies in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Turk J Rheumatol 2011; 26: 71- 85.*
3. *Toplak N, Accetto M, Avčin T. Novosti pri klasificiranju in zdravljenju juvenilnega idiopatskega artritisa. In: Izbrana poglavja iz pediatrije. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2008: 245-55.*
4. *Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 441- 70.*
5. *Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN. International League of Associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390- 2.*
6. *Ilowite NT, Laxer ML. Pharmacology and drug therapy. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier, 2011:71- 122.*
7. *Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson- Rinehart S, Cron RQ, Dewitt EM, Ilowite NT. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res 2011; 63: 929- 36.*
8. *Lehman TJA. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: management. http://www.uptodate.com. Dostopano: 24.6.2013*

9. Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier 2011: 262- 9.
10. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SY. Trial of early aggressive therapy in polyarticular idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2012; 64: 2012- 6.
11. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braum J, Breedveld FC, Burmester GR, DeBenedetti F et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2012; 72 (2): ii2-21.
12. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, Delzell E et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. Arthritis Rheum 2012; 64 (4): 1263- 71.
13. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum MA, Cortis E et al. Anakinra as first- line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty- six patients from an international multicenter series. Arthtitis Rheum 2011; 63 (2): 545- 55.
14. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H et al. Long- term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open- label extension study in Japan. Ann Rheum Dis 2013; 72 (4): 627- 8.
15. Kuchta G, Davidson I. Occupational and physical therapy for childhood rheumatic diseases. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier 2011: 198- 208.
16 Yildiz D, Fidanci BE. A holistic approach of children with JIA. Ann Paediatr Rheum 2013; 2: 14- 20.

Bogastvo zdravja

Kvalitetna oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov, zobozdravstvenih in veterinarskih ustanov po vsej Sloveniji je naša temeljna naloga.

Naše vrednote temeljijo na odzivnosti, kakovosti in zanesljivosti.

Zavedamo se potreb naših strank, zato ves čas stremimo k napredku. Tudi v prihodnosti bomo zaupanje naših kupcev upravičevali s kakovostnimi storitvami in izdelki.

Prihodnost je v zdravju.

Spremljajte nas tudi na Farmadent

FARMADENT d.o.o. Minařikova ulica 6 SI - 2000 Maribor
T: +386 2 450 28 11 F: +386 2 450 28 89 E: info@farmadent.si W: www.farmadent.si

FD FARMADENT

ZAVZETOST ZA ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI – ZAKAJ JE TAKO NIZKA IN KAJ LAHKO STORIMO?

MEDICATION INTEREST – WHY IS IT SO LOW AND WHAT CAN WE DO ABOUT IT?

AVTOR / AUTHOR:
mag. Rok Antolič, mag. farm.

Lekarna Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
rok.antolic@kclj.si

POVZETEK

Po podatkih iz literature povprečno le polovica bolnikov jemlje zdravila tako, kot so jim bila predpisana. Avtorji v novejših člankih odsvetujejo uporabljati povprečje. Predlagajo uporabljati podatke za posamezne bolezni. Izraz zavzetost za zdravljenje z zdravili (ZZZ) v ospredje postavlja bolnika, obenem pa ponudi tudi načine, kako ZZZ izboljšati. Za akutne bolezni je ZZZ običajno višja, za kronične bolezni nižja, za preventivno jemanje pa še nižja. Nizka zavzetost za zdravljenje z zdravili vodi v več zapletov bolezni, več hospitalizacij in, ironično, k večjemu predpisovanju zdravil. Na ZZZ vplivajo medicinski, psihološki in okoljski dejavniki, ki se med seboj prepletajo. Podatki v slovenskem prostoru so omejeni le na posamezne manjše skupine bolnikov, raziskave z večjim številom bolnikov niso bile narejene. Za merjenje ZZZ poleg obstoječih (bolnikova samoocena, anketiranje, pogovor z zdravnikom oziroma svojci; invazivne metode) potrebujemo nove pristope. O ZZZ veliko izvemo s pravilnim postavljanjem vprašanj, povezanih z jemanjem zdravil. Tako ugotovimo, kateri od dejavnikov je pri posameznem bolniku vzrok nizke ZZZ, ter nato usmerjeno delujemo.

KLJUČNE BESEDE:
zavzetost za zdravljenje z zdravili, dejavniki, sodelovanje, bolnikova odgovornost za zdravljenje, merjenje zavzetosti za zdravljenje, motivacija, primerna komunikacija

ABSTRACT

Regarding the literature data only about half of patients are taking medicine as prescribed. Authors of recent articles do not recommend using average values. They propose to use the data for a particular disease. The term medication interest (ZZZ) puts the patient in the centre and offers modes of improving ZZZ. The medication interest is highest for acute diseases, somewhat lower for chronic diseases and the lowest for disease prevention. Low medication interest leads to more complications, more hospitalizations, and ironically, to more prescribing of drugs. The factors that influence medication interest are medical, psychological and environmental and are intertwined. In Slovenia, the

data are known only for smaller groups of patients; studies with more patients were not performed. To measure ZZZ we need newer approaches besides the existing ones (self-evaluation, questionnaires and interview with physician or family; invasive methods). We get much information about ZZZ by putting questions regarding drug taking in the right way. Thus we find out which of many possible reasons is the cause for low ZZZ in the individual patient, and are able to act in appropriate manner.

KEY WORDS:
medication interest, factors, collaboration, patient's responsibility for treatment, measurement of medication interest, motivation, appropriate communication

1 UVOD

Izraz »zavzetost za zdravljenje z zdravili *(medication interest)*« (ZZZ) obsega precej več kot samo upoštevanje navodil. Strokovnjaki na tem področju menijo, da je treba izraza komplianca in adherenca za zdravila opustiti, ker »preveč poudarjata vlogo zdravnika, obnašanje opisujeta nenatančno in ne osvetlita dovolj motivacij (1)«. V Farmacevtskem terminološkem slovarju (2) je vodljivost (angl.: *compliance*) opisana kot pacientovo upoštevanje navodil zdravstvenega delavca, npr. za jemanje zdravil, sinonimi: adherenca, komplianca, voljnost. Sodelovalnost (angl.: *concordance*) je opisana kot ravnanje pacienta v skladu s partnerskim dogovorom med njim in zdravstvenim delavcem, npr. glede uporabe zdravil, sinonim: konkordanca. V Slovarju slovenskega knjižnega jezika (SSKJ) (3, 4) je motiviranje opisano kot navajanje vzroka kakega ravnanja, čeprav motivacijo največkrat razumemo kot navdušenje (tudi navedeno v SSKJ). Zavzetost pa je opisana kot velika stopnja duševne pripravljenosti, volje, zanimanja za uresničitev česa. Zavezništvo med bolnikom, zdravnikom in farmacevtom (ter bolnikovo družino, medicinskimi sestrami, socialnimi delavci in drugimi) je potrebno opisati v pozitivnem smislu. Izraz *interes za zdravljenje z zdravili* tem zahtevam zadosti, še bolj slovensko pa se sliši *zavzetost za zdravljenje z zdravili* (5, 6). Upam, da je to izraz, ki se bo uveljavil v slovenskem prostoru, predvsem pa filozofija, ki je za tem izrazom, in način, kako to doseči. Izraz sam pove, da morajo bolniki prevzeti svoj del odgovornosti za pravilno jemanje zdravil in da so v središču dogajanja. Nizka zavzetost za zdravljenje z zdravili vodi v več zapletov bolezni, več hospitalizacij in k še večjemu predpisovanju zdravil. Zaradi nizke ZZZ lahko pride do kopičenja zalog zdravil doma, kar je potencialno nevarno in tudi neracionalno.
Za merjenje ZZZ potrebujemo nove pristope (7, 8, 9). Kjer pa so citirani članki, v katerih so uporabili izraz adherenca, je tudi v tem besedilu uporabljen izraz adherenca. Adherenca za zdravljenje z zdravili je na splošno nizka, saj je po podatkih iz literature povprečno le okrog petdeset odstotna (10, 11, 12). To pomeni, da le povprečno polovica bolnikov jemlje zdravila v pravilnem odmerku, v pravilnih časovnih intervalih in predpisano dolgo. Avtorji v novejših člankih odsvetujejo uporabljati povprečje. Predlagajo uporabljati podatke za posamezne bolezni (13). Raziskovalci se zavedajo, da so podatki o adherenci, pridobljeni na različne administrativne načine preko baz podatkov, najverjetneje precenjeni (14). Kljub temu pa so dober pokazatelj področja, kjer moramo ukrepati. Približno polovica vseh bolnikov s kronično terapijo preneha jemati zdravila v roku enega leta. Po oceni skoraj tretjina bolnikov na ta način resno ogroža svoje zdravje (15).

Adherenca je kot samostojen najbolj pomemben spremenljiv dejavnik, ki določa izid, strošek in učinkovitost zdravljenja (16).

Priporočljivo je torej, da ob izdaji zdravila pomislimo tudi na bolnikovo zavzetost za zdravljenje, kajti to ima, po mnenju avtorja, zelo velik pomen za uspešnost zdravljenja.

2 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA ZAVZETOST ZA ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Na zavzetost za zdravljenje z zdravili vplivajo medicinski, psihološki in okoljski dejavniki, ki se prepletajo. Medicinski dejavniki so številni: neželeni učinki zdravil, teža bolezni, zdravstveno stanje, dolgotrajno zdravljenje in drugi.

Med psihološkimi razlogi so predvsem enostavna pozabljivost, kompleksna pozabljivost zaradi odpora proti zdravilom (bolnik nezavedno ne želi jemati zdravil in jih zato »pozablja«), strah pred neželenimi učinki zdravil, slaba motivacija, zapleteno jemanje zdravil, zanikanje bolezni, za-

menjava vzroka in posledice (bolnik na primer misli, da se mu vrti zaradi zdravil, v resnici pa ima vrtoglavico, ker zdravil ne jemlje redno), strah pred smrtjo, strah pred staranjem (bolnika vsakič, ko vzame zdravilo, to opomni, da je bolan in da se stara), pasivnost bolnika, sramežljivost bolnika, bolnikovo drugačno dojemanje bolezni in zdravljenja, sporočanje v za bolnika tujem jeziku, prepreke različnih izvorov med zdravnikom in bolnikom, vplivi sorodnikov, znancev in sobolnikov, stresne življenjske okoliščine, jemanje zdravil moti bolnikov življenjski slog in dnevne aktivnosti.

Med okoljske dejavnike uvrščamo časovno stisko, slabo dostopnost, visoko ceno, dejstvo, da ni kontinuitete zdravstvene skrbi med ambulantnim in bolnišničnim zdravljenjem, izgled ovojnine, težko odpiranje ovojnine in druge razloge. Moramo se zavedati, da gibalno ovirani ali starejši včasih težko pridejo do lekarne; tudi čakanje v vrsti v lekarni je za nekatere težje bolnike lahko zelo neprijetno.

Nekateri avtorji pa delijo dejavnike, ki vplivajo na adherenco, na tiste, povezane z bolnikom, z zdravljenjem, z odnosom do tistega, ki nudi zdravljenje, z zdravstvenim sistemom, ter tiste, povezane s težavo oziroma boleznijo (17).

Ponekod v tujini plačevanje predstavlja pomemben dejavnik pri odločanju za zdravljenje ali proti njemu. Pri nas bolniki večinoma želijo dobiti zdravilo, ki so ga do tedaj jemali, in čutijo kot krivico, če jim farmacevt ponudi generično zdravilo. Podatkov za to, kako doplačevanje ali plačevanje zdravil v Sloveniji vpliva na ZZZ, po podatkih, ki jih ima avtor na razpolago, ni. Neučinkovitost generičnih zdravil v primerjavi z originalnimi lahko tako včasih pripišemo psihološkim razlogom: bolniki so si ustvarili negativno mnenje o generičnem zdravilu in preprosto zavračajo, da bi delovalo. Nasprotno, pa je v tujini to ena izmed rešitev za znižanje izdatka za bolnika. V slovenskem sistemu je to rešitev za znižanje stroškov za zdravstvo in ne za posameznega bolnika.

V stroške zdravljenja je potrebno poleg neposrednih stroškov predpisanih zdravil prišteti tudi stroške zaradi nizke zavzetosti. Ne smemo predpostavljati, da v Sloveniji tega problema ni, saj recimo samo v skupini prebivalcev nad 65 let kar 9000 ljudi jemlje po 10 zdravil, 2000 ljudi pa več kot 15 zdravil, in te številke strmo naraščajo (18). Kako jemanje večjega števila zdravil vpliva na ZZZ v Sloveniji, avtor nima podatkov.

Podatek, da je ena tretjina receptov predpisana za starostnike, ki predstavljajo le eno osmino populacije, nas mora posebej spomniti, da je to skupina, katerim se je tudi zaradi ZZZ treba posebej posvečati. Starostniki imajo že zaradi spremenjenih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti, ki so posledica fizioloških sprememb staranja, večjo verjetnost za nastanek interakcije (19). Včasih za starejše skrbi večje število oseb, ki si morajo natančno predajati informacijo, ali je bolnik zdravilo že dobil ali ne.

3 KAKO MERIMO ZAVZETOST ZA ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Za merjenje zavzetosti za zdravljenje z zdravili so potrebni novi pristopi poleg že obstoječih. Najbolj pogosto uporabljane so subjektivne metode, kot so intervjuji z bolnikom in izpolnjevanje vprašalnikov, samoporočanje bolnika in bolnikovih bližnjih ter bolnikov dnevnik.

Določanje koncentracije zdravila v krvi je invazivna in relativno draga metoda. Sicer je na prvi pogled objektivna, vendar pa lahko bolnik jemlje zdravilo le zadnjih nekaj dni pred pregledom. Tako je koncentracija zdravila v mejah normalnih vrednosti, vendar ni nujno, da je bolnik zdravilo pravilno jemal skozi daljše obdobje. Neposredne metode bolniki slabo sprejemajo (20).

Pri posrednih metodah moramo upoštevati pristranskost poročanja. Taki metodi sta na primer štetje tablet v pakiranju v določenem času ter elektronski nadzor nad odpiranjem škatlice z zdravili, kjer vsako odpiranje pomeni (potencialno) vzet odmerek.

Kadar za merjenje uporabljamo samooceno bolnika, je potrebno vprašati na pravilen način (9). Včasih utegnejo že majhne razlike v vprašanju razkriti resnico. Če bolnika vprašamo: »ali jemljete zdravila, kot so vam bila predpisana?«, lahko pravzaprav odgovori le eno: »Da, seveda.« Bolje je, da bolniku ne vzbujamo občutka, da se ne drži navodil. Zato najprej sami povemo, da je pozabljanje jemanja zdravil nekaj normalnega. »Drugi bolniki mi povedo, da včasih pozabijo vzeti zdravilo. Rad bi našel način, da bo za vas jemanje enostavno in da se boste spomnili vzeti zdravilo«. Nato postavimo časovni okvir, da se bolnik lažje spomni: »Odkar se nisva videla od novega leta, kolikokrat ste povprečno pozabili vzeti odmerke zdravil?«

Bolnik pogosto preceni svojo zavzetost za zdravljenje z zdravili. Vzrok je v spremenjeni sposobnosti bolnika za pomnjenje preteklih dogodkov in pa oklevanje pri priznanju nizke zavzetosti. Bolnik dvigne zdravilo, ker želi biti dober bolnik in meni, da bo tako ustregel zdravniku. V državah, kjer mora za zdravila plačati, se nizka zavzetost za zdravljenje pokaže že v tem trenutku, ko zdravila ne dvigne. Za slovenske razmere pa velja, da dvig zdravila v lekarni ne pomeni, da bo bolnik zdravilo tudi jemal (20).

4 REŠITVE

Bolniku je običajno težko sprejeti na novo diagnosticirano bolezen. Sprejemanje pri različnih osebah traja različno dolgo, nekateri svoje bolezni ne sprejmejo nikoli. Že samo zavedanje in sprejetje diagnoze bolezni je ustrezen korak k dobri ZZZ. Za nadaljevanje zdravljenja je pomembno, da bolnik prevzame odgovornost za nadzor bolezni. Bolniki običajno ne prenehajo jemati zdravil samo zaradi neželenega učinka, ampak zaradi zaznave, da je neželeni učinek preveč neprijeten v primerjavi z učinkovitostjo zdravila (21). Bolniki lahko začnejo dvomiti o zdravilu, če so iz okolice dobili negativna mnenja. Prav tako bolniki ne zaupajo razlagi farmacevta glede jemanja zdravil, če se le-ta razlikuje od navodil zdravnika.

Farmacevt v lekarni se pozanima, kaj bolnik o zdravilu in jemanju zdravila že ve, in kaj bi ga še zanimalo. Bolnika povpraša, kakšen sistem ima, da pravilno jemlje zdravila oziroma, če ima težave s katerim koli od zdravil, ki jih jemlje. Glede na odgovore bolniku nato svetuje. Za to pogosto potrebuje dodaten čas in ločen prostor za svetovanje.

Sodelovanje bolnika, zdravnika in farmacevta je pomembno, saj je tako lažje izbrati način jemanja, ki je za bolnika osebno najbolj ugoden, sistematičen in razumljiv. Sodelovanje dosežemo z osebnim stikom, kljub temu da je komunikacijska tehnologija visoko razvita. Le v osebnem stiku lahko preverimo odziv. Ko gledamo sogovornika v oči, se gradi empatija. Na ta način bolniku lahko tudi pokažemo, da nam je mar zanj.

Običajno smo prekomerno natančni pri administraciji, premalo pa se posvečamo bolniku samemu. Kot primerjavo si predstavljajmo, kako natančno izdajamo in kontroliramo izdajo vsake škatlice in, na drugi strani, kako zdravila jemljejo bolniki. Ugotovimo, da naša natančnost ni v sorazmerju s tem, kako bolniki nato doma jemljejo zdravila. Zato je izjemno pomembno svetovanje o jemanju zdravil ob prvi in ob vseh ponovnih izdajah zdravil.

Posebej pomembno se je posvetiti času prehoda iz bolnišnice v domače okolje (brezšivna skrb). Bolnik dobi nova zdravila, obenem pa lahko pride do ukinitve prejšnjih zdravil med hospitalizacijo, ali pa se le spremeni lastniško ime iste učinkovine. Če bolniku ne razložimo dovolj natančno, je v stiski in ne ve, katero zdravilo naj jemlje še naprej in katero naj opusti. Prav tako tudi družinski zdravnik ne more vedeti, katera zdravila mora bolnik jemati po odpustu iz bolnišnice, če odpustnica ni natančno napisana ali pride po pošti šele čez nekaj dni. Smiselno je, da zdravnik v odpustnici iz bolnišnice napiše, katera zdravila so ukinjena in zakaj, da družinski zdravnik ve, kako ukrepati naprej. Sicer se lahko zgodi, da bolnik po prihodu iz bolnišnice nekatera zdravila podvaja, nekatera pa izpusti. Bolnik naj dobi v roke jasno napisano, kaj je bilo ukinjeno, naveden naj bo razlog ukinitve, kaj je bilo dodano, in razlog zakaj je bilo dodano ter dokončna skupna terapija, natančno napisana (ure, odmerki, prepovedi itd). Tak seznam je pomemben tudi za svojce, ki za bolnika skrbijo.

V času, ko se izdaja že precej obnovljivih receptov, pa je lahko farmacevt v daljšem obdobju edini, ki lahko vpliva na višjo ZZZ.

5 SKLEP

V Sloveniji je farmacevtov in zdravnikov na število prebivalcev manj kot v drugih državah Evropske unije. Tako je tudi manj časa za razlago o zdravilih ter o nujni in stalni motivaciji za jemanje zdravil pri kroničnih boleznih in pri preventivnem jemanju zdravil. To vodi v začaran krog. Namreč, več je obiskov pri zdravniku, še manj časa za razlago, zdravljenje je še bolj neučinkovito in ponovno sledi obisk pri zdravniku. Zaradi nejemanja zdravil se bolezen lahko poslabša in je potrebna hospitalizacija. S pravilnim pristopom, o katerem nas uči filozofija ZZZ, bolniki spoznajo, da je njihovo lastno prizadevanje pri reševanju problemov zelo pomembno. S pomočjo zdravstvenih delavcev lahko spremenijo svoje obnašanje pri jemanju zdravil. ZZZ lahko

najbolj izboljšamo s spremembo dejavnikov, na katere lahko vplivamo. Starosti in spola ne moremo spremeniti, socialnega okolja in izobrazbe ne moremo spremeniti hitro. Lahko pa povečamo zavzetost bolnika z dobro komunikacijo, da razume zakaj naj jemlje zdravilo, se sooči s težavo in želi zavzeto sodelovati pri zdravljenju.

Razlogi za nizko ZZZ so navedeni in na podlagi le-teh ukrepajmo na primeren način. Ne smemo pozabiti na vidik cene pri ZZZ, kar bo v prihodnosti tudi v Sloveniji problem, tako kot je ponekod v tujini že sedaj. Zdravila pomenijo velik delež v zdravstveni blagajni. Visoka ZZZ lahko pomeni prihranek pri zdravilih.

Pomembno je opravljati prospektivne raziskave na področju ZZZ. Ko bo vpeljan elektronski recept, bo zelo pomembno sprotno analizirati dogajanje.

Zaenkrat se zavzetosti za zdravljenje z zdravili premalo posvečamo. To je zelo zanimivo in neraziskano področje, prav zaradi tega lahko naredimo še veliko koristnega. Nujno je torej preusmeriti pozornost od zdravila k bolniku – da le ta postane središče našega delovanja.

ALI STE VEDELI?

- da le okrog polovica bolnikov pravilno jemlje predpisana zdravila?
- da je nizka zavzetost za zdravljenje z zdravili kot samostojen najbolj pomemben spremenljiv dejavnik, ki določa izid, strošek in učinkovitost zdravljenja?
- da približno polovica kroničnih bolnikov preneha jemati zdravila v roku enega leta? Po oceni skoraj tretjina bolnikov na ta način resno ogroža svoje zdravje.
- da visoka zavzetost za zdravljenje lahko vodi v velik prihranek denarja?
- da je po eni od novejših raziskav glede na diagnozo najnižja zavzetost pri diabetesu (51%) in astmi (33%), kar pomeni, da je prostor za izboljšanje ZZZ ravno tu? Ugotovili so tudi, da je ZZZ nižja, če ima bolnik več zdravil zoper kronične bolezni.
- da bo zaradi staranja prebivalstva in več kroničnih bolezni ZZZ v prihodnosti vedno večji izziv za zdravstvene sisteme.

6 LITERATURA

1. *Steiner J, Earnest M. Lingua medica: the language of medication - taking. Ann Intern Med 2000; 132(11): 926-930.*
2. *Humar M, Šmid-Korbar J, Obreza A (eds). Farmacevtski terminološki slovar. SRC SAZU 2011, str 226 in 260.*
3. *SAZU (ed). Slovar slovenskega knjižnega jezika. DZS druga knjiga 1975, str 850.*
4. *SAZU (ed). Slovar slovenskega knjižnega jezika. DZS peta knjiga 1991, str 824.*
5. *Petek D. Ovire sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. Med Razgl 2002; 41: 321-327.*
6. *Ahčin J. Zavzetost bolnikov z arterijsko hipertenzijo za zdravljenje. Zdrav Vest 2004; 73: 69-72.*
7. *Antolič R, Polič M, Stanovnik L, Novak Antolič Ž. Medication interest in pregnant women. Zdrav Vest 2011; 80: 899-906.*
8. *Antolič R, Polič M, Stanovnik L, Novak Antolič Ž. Interes za zdravljenje z zdravili. Med Razgl 2012; 51: S1:1-5.*
9. *Antolič R. Zavzetost za zdravljenje z zdravili. Zbornik 1. slovenskega srečanja o klinični farmakologiji: Varna uporaba zdravil. Ljubljana, 25.1.2013: 128-133.*
10. *Berg J, Dischler J, Wagner D, Raia J, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. Ann Pharmacother 1993; 27(Suppl): S1-S24.*
11. *Cooper JK, Love DW, Raffoul PR. Intentional prescription non-adherence (noncompliance) by the elderly. J Amer Geriatr Soc 1982; 30(5): 329-333.*
12. *Levine AJ, Hinkin CH, Marion S. Adherence to antiretroviral medications in HIV: differences in data collected via self-report and electronic monitoring. Health Psychol 2006; 25(3): 329-335.*
13. *Mathes T, Pieper D, Antoine S-L, Eikermann M. 50 % adherence of patients suffering chronic conditions – where is the evidence? Ger Med Sci 2012; 10: Doc16.*
14. *Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient Characteristics Associated with Medication Adherence. Clin Med Res 2013; 11(2): 54-65.*
15. *Wahl C, Gregoire J, Teo K, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: Closing gaps and improving outcomes. Healthcare Quaterly 2005; 8: 65-70.*
16. *WHO. Adherence to long-term therapies-evidence for action. 2003. http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf / Dostop: 13.8.2013.*
17. *Ickovics JR, Meisler A. Adherence in AIDS clinical trials: A framework clinical research and clinical care. J Clin Epidem 1997; 50: 385-391.*
18. *Fürst J. Predpisovanje zdravil na recept starejšim od 65 let. Recept 2009; 7: 75.*
19. *Vovk T. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili. Farm Vestn 2010; 61(4): 221-226.*
20. *Petek Šter M. Adherenca pri zdravljenju kroničnih bolnikov. Med Razgl 2010; 49: S157-S61.*
21. *Conrad P. The meaning of medication: another look at compliance. Soc Sci Med 1985; 20: 29–37.*

FIZIOTERAPIJA PRI BOLNIKIH Z REVMATIČNIMI BOLEZNIMI

PHYSIOTHERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

AVTOR / AUTHOR:
Helena Vinšek, dipl. fiziot.

Terme Dolenjske Toplice, Zdraviliški trg 7, 8350 Dolenjske Toplice

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: helena.vinsek@gmail.com

POVZETEK

Namen fizioterapije in vadbe pri rehabilitaciji revmatičnega bolnika je razvijati, vzdrževati ali ponovno vzpostavljati optimalne gibalne in funkcijske sposobnosti v vseh življenjskih obdobjih ter tako ohranjati čim boljšo kakovost življenja. Program zdravljenja določi zdravnik specialist rehabilitacijske in fizikalne medicine. Fizioterapevt na podlagi fizioterapevtske ocene izdela individualen fizioterapevtski program, postavi kratkoročne in dolgoročne cilje zdravljenja glede na trenutno aktivnost bolezni. Cilji fizioterapije so zmanjšanje vnetja in bolečine, ohranjanje in izboljšanje obsega gibljivosti prizadetih sklepov, preprečevanje kontraktur in deformacij, vzdrževanje in povečevanje mišične moči, ohranjanje telesne zmogljivosti, psihološka podpora in edukacija. Pomembna je tudi delovna terapija, ki pomaga revmatičnemu bolniku, da z učenjem in pridobivanjem izkušenj razvije spretnosti, ki so potrebne za vsakdanje življenje. Izobraževanje in spodbujanje bolnika, da redno izvaja ustrezno telesno vadbo in zdravo živi, je tudi del uspešne rehabilitacije. Rezultate zdravljenja fiziater (fizioterapevt) ovrednoti in dokumentira na začetku in koncu zdravljenja. Različni fizioterapevtski postopki, ki potekajo sočasno z zdravljenjem z zdravili in trajajo ves čas bolezni, bistveno izboljšajo funkcijske sposobnosti revmatičnega bolnika in preprečujejo oz. zavirajo napredovanje bolezni.

KLJUČNE BESEDE:
revmatične bolezni, fizioterapija, fizioterapevtski pristopi

ABSTRACT

The purpose of physiotherapy and exercise during the rehabilitation of patients with rheumatic disease is to develop, maintain or restore the optimal motive and functional abilities in all periods of life and thus sustaining the best possible quality of life. A doctor specialist for rehabilitation and physical medicine selects the programme while a physiotherapist with regard to a physiotherapeutic assessment prepares an individual physiotherapeutic programme, sets short and long term goals of treatment regarding the present ilness' activity. The goals of physiotherapy are: reducing the inflammation and pain, main-

1 UVOD

Fizioterapija s svojimi fizioterapevtskimi postopki zagotavlja vzdrževanje, izboljšanje in povrnitev gibalnih funkcij revmatičnemu bolniku v vseh starostnih obdobjih. Zaradi sistemske vnetne avtoimunske narave bolezni in možnih resnih posledic na gibalnem sistemu, je celovita rehabilitacija pri revmatičnemu bolniku pravočasna, kontinuirana in prilagojena vsakemu bolniku posebej (1). Pričeti se mora že ob postavitvi diagnoze (2, 3). Poleg farmakološkega zdravljenja so različni postopki rehabilitacijske in fizikalne medicine pri teh bolnikih ključnega pomena (3, 4). Program fizioterapije individualno za vsakega bolnika pripravi zdravnik

taining and improving the extent of mobility of the affected joints, preventing contractures and deformities, maintaining and building muscle strength, maintain bodily efficiency, psychological support and education. Furthermore, we must not forget the importance of occupational therapy which helps the patient with rheumatic disease to develop skills needed for everyday life. Educating and stimulating the patient with rheumatic disease to perform suitable physical activity regularly and to live healthily is also another part of a successful rehabilitation. The doctor specialist (or physiotherapist) evaluates and documents the state at the beginning and the state and results at the end of the treatment. Various physiotherapy procedures during the course of medical treatment and continuing throughout the illness thus essentially improve the functional abilities of the patient with rheumatic disease and prevent or obstruct the illness development.

KEY WORDS:
rheumatic diseases, physiotherapy, physiotherapy procedures

specialist rehabilitacijske in fizikalne medicine v sodelovanju s fizioterapevtom. V tem procesu, ki se na začetku največkrat izvaja v fizioterapevtskih enotah, fizioterapevt na podlagi fizioterapevtske ocene bolniku določi cilje zdravljenja glede na trenutno aktivnost bolezni, starost ter psihofizično sposobnost ter poudari, da mora kasneje redno vaditi tudi doma (3–5). Na začetku in koncu se rezultate zdravljenja dokumentira in vrednoti. S pravilno in pravočasno rehabilitacijo ter fizioterapijo lahko preprečimo ali omilimo posledice teh dolgotrajnih, kroničnih, predvsem vnetnih revmatskih bolezni (4, 5).

2 FIZIOTERAPEVTSKO OCENJEVANJE

Na začetku in koncu zdravljenja se opravi fizioterapevtska ocena ter dokumentira funkcijsko stanje, s katerimi se objektivizira rezultate zdravljenja (5–7). Med samo obravnavo se sproti preverja učinke posameznih terapevtskih postopkov in temu primerno tudi ukrepa.

2.1 FIZIOTERAPEVTSKA OCENA BOLNIKOVEGA STANJA

Fizioterapevtska ocena bolnikovega stanja vključuje:

- anamnezo (sedanje težave, dosedanji potek bolezni itd.),
- inšpekcijo (opazovanje in ogledovanje: sklepna oteklina, pordela koža nad sklepom, mišična atrofija, očitne nepravilnosti drže ali položajev ekstremitet, kontrakture in deformacije sklepa itd.),
- palpacijo (otipavanje: temperatura kože, mišični tonus in sklepna špranja v mirovanju in med gibom, sklepni izliv, kostna zadebelina, spremembe ob sklepu, občutljivost kitnih narastišč, občutljivost na dotik itd.),
- oceno pasivne in aktivne gibljivosti sklepov (bolečina in njeno poslabšanje med aktivno izvedbo giba, obseg pasivno izvedenega giba, omejena gibljivost, krepitacije v sklepu itd.),
- meritve obsega sklepa in dolžine udov (spodnje ekstremitete),
- obvezno primerjavo z nasprotno stranjo,
- pregled hrbtenice (potek krivin, razpršena in omejena bolečina na pritisk, obseg gibljivosti, posebni testi – respiratorni indeks, Schobrov test, lateralna fleksija),
- pregled mišic (občutljivost mišic na otip, opazovanje bolnika pri vstajanju, sedanju, dviganju rok, določitev stopnje oslabljenosti mišic, atrofija posameznih mišičnih skupin),
- ocenjevanje vezivno tkivnih in mišičnih skrajšav (fibrozne adhezije, neaktivnost, mišično neravnovesje, sklepna disfunkcija itd.),
- ocenitev telesne drže (slaba drža, nadzor drže telesa pri sedenju, stoji, hoji – korekcija protibolečinskega položaja itd.),
- oceno dihalnih funkcij (vitalna kapaciteta) in,
- funkcionalno ocenitev (zmožnost opravljanja dnevnih aktivnosti).

3 CILJI FIZIOTERAPIJE

Glede na oceno bolnikovega stanja se določijo cilji fizioterapije, ki vključujejo poznavanje revmatičnih bolezni in specifičnosti fizioterapevtskih postopkov. Cilji se vedno predstavijo bolniku, saj je z njegovim aktivnim sodelovanjem uspeh rehabilitacije večji (4, 5, 7). V procesu fizioterapevtske obravnave se določi kratkoročne in dolgoročne cilje.

3.1 KRATKOROČNI CILJI FIZIOTERAPIJE

Kratkoročni cilji fizioterapije so:

- zmanjšanje sklepnega vnetja (otekline in bolečine),
- varovanje prizadetih sklepov z zaščitnimi položaji, v katerih so sklepi najmanj obremenjeni,
- vzdrževanje in izboljšanje mišične moči,
- odpravljanje kontraktur v prizadetem sklepu, preprečevanje mišičnega neravnovesja, ki vodi v skrajšave, kontrakture ali deformacije in,
- vzdrževanje in povečevanje sklepne gibljivosti ter izboljševanje že okrnjene gibljivosti.

3.2 DOLGOROČNI CILJI FIZIOTERAPIJE

Dolgoročni cilji so:

- vzdrževanje pridobljenega izboljšanja,
- upočasnitev napredovanja sprememb prizadetih sklepov in drugih delov gibal,
- ohranjanje in izboljšanje mišične moči hrbtnih, trebušnih mišic ter mišic nog in rok,
- ohranjanje primerne telesne zmogljivosti ter povečevanje aerobne sposobnosti,
- vaje za kardio-respiratorni sistem,
- preprečevanje padcev (vaje za ravnotežje, stabilizacijo ter koordinacijo),
- raztezne in sprostitvene vaje,
- vzpostavljanje pravilne drže s specifičnimi vajami za aktivacijo ustreznih mišic, ki korigirajo položaj hrbtenice in perifernih sklepov,
- učenje različnih spretnosti za samostojno življenje,
- psihološka podpora ter socialno svetovanje,
- oblikovanje, izvajanje in preverjanje preventivno-vzgojnih programov in,
- ohranjanje kakovosti življenja.

Vsakemu bolniku posebej se izdela program rehabilitacije, ki se ga po potrebi med zdravljenjem tudi spreminja in prilagaja (1, 4). Fizikalna terapija s terapevtskimi metodami in pristopi zmanjšuje bolečine, upočasni napredovanje bolezenskih sprememb, zagotavlja izboljšanje, vzdrževanje in povrnitev gibalnih ter funkcijskih sposobnosti, krepi mišično moč ter ohranja kondicijo bolniku v vseh starostnih obdobjih.

Telesna vadba je tudi pomembna metoda rehabilitacije revmatičnega bolnika, vse druge metode fizioterapije so predpriprava na vadbo. Na voljo so različni fizioterapevtski postopki in načini vadbe. To so pasivno gibanje, postopki za izboljšanje gibljivosti (raztezanje), aktivno-asistirano gibanje, proste aktivne vaje (izotonične, koncentrične ali ekscentrične kontrakcije), vadba proti uporu za mišično zmogljivost (jakost, moč in vzdržljivost), aerobna vadba za vzdržljivost kardio-respiratornega sistema, funkcijska vadba za spodbujanje motoričnega nadzora in reedukacija živčno-mišičnega sistema (vadba za koordinacijo in ravnotežje). Pri tem se uporablja ročna terapija mehkih tkiv (globoka prečno-frikcijska masaža, terapevtska obravnava miofascialnih prožilnih točk, mišično energetske ročne tehnike, terapevtska masaža), limfna drenaža ter sklepna mobilizacija perifernih sklepov in hrbtenice (5, 8).

4 AKTIVNO VNETJE

Za umirjanje artritisa in zmanjšanje bolečin v obdobju aktivnega vnetja se izvaja hlajenje prizadetih sklepov v obliki kopeli, ledu (kriomasaže, kriopaka, hladnih obkladkov ali v obliki razpršila). Zaradi enostavnega postopka ob morebitnem poslabšanju bolezni, lahko hlajenje izvaja bolnik sam doma. O postopku ga ustrezno poučimo (1–4). Kontrakture in deformacije se preprečujejo v ustreznem protibolečinskem položaju sklepov med počitkom in z uporabo različnih opornic (4, 5). V tem obdobju so primerne izometrične oz. statične mišične kontrakcije, pri tem se vzpostavi napetost v mišici, giba v prizadetem sklepu pa bolnik ne izvede (6). Prav tako je v tem času primerna redna vadba za krepitev kardio-respiratornega sistema. Za zmanjšanje in umiritev bolečin se vse več uporabljajo tudi elastični lepilni trakovi (8). Po umiritvi aktivnega vnetja je priporočljiva postopna telesna aktivnost z vmesnimi počitki (3, 4).

5 UMIRJENO VNETJE

Tudi po umiritvi sklepnega vnetja, ko je povsem umirjena ali nizko aktivna bolezen, moramo preprečevati morebitne dodatne okvare in lajšati bolečine. V terapevtske namene se s pridom uporablja hidroterapija. To so kopeli celega telesa (bazeni, Hubbardova kad) ali samo delne kopeli (4, 8). Za revmatičnega bolnika je najbolje, da je voda enaka telesni temperaturi, kjer se izkorišča njen toplotni učinek, hi-

drostatični učinek in upor, ki ga voda ustvarja pri različnih hitrostih izvajanja gibov (1).

Strokovno vodene vaje ali hidrokinezioterapija izboljšajo prožnost in gibljivost sklepov, moč in vzdržljivost mišic. Hkrati pa se izboljša tudi sklepna propriocepcija, koordinacija ter aerobna sposobnost bolnika. Vadba poteka v obliki skupinskih ali individualnih vaj, hoje v bazenu, kot prosto kopanje ali plavanje. Za sproščanje in dobro počutje se uporabljajo hidromasaže, biserne kopeli in zeliščne kopeli (1, 5, 9).

Uporaba površinske, zmerne toplote je primerna pri bolečih sklepih brez znakov vnetja. Možno je lokalno segrevanje (kopeli, parafin, termopak, IR- obsevanje, fluidoterapija). Za zmanjšanje mišične napetosti in bolečin se uporabljajo različni postopki elektroterapije, kot so npr. visokovoltažni, diadinamski, intreferenčni tokovi, ultrazvok, laser, biološka povratna zanka, elektrostimulacija hipotrofičnih mišic, magnetoterapija (1, 4, 8).

S fizioterapevtskimi postopki pripravimo bolnika na izvajanje terapevtskih vaj, ki so najpomembnejše za ohranjanje in optimalno izboljšanje gibljivosti prizadetih sklepov, za pridobivanje mišične moči ter splošne telesne kondicije. Fizioterapevtski postopki se izvajajo in prilagajajo, da bi dosegli načrtovane cilje fizioterapije (7, 8). Za vsakega revmatičnega bolnika, ne glede na to, kako resno poteka in v kateri fazi je trenutno obolenje (v aktivni ali umirjeni), obstajajo prilagojene vaje glede na njegove zmožnosti. Vadba se sproti prilagaja z obveznimi vmesnimi prekinitvami. Bolnik mora vadbo izvajati redno vsak dan, sicer ne dosežemo ustreznega učinka (3–5). Kakršnokoli telesno aktivnost bolnik izvaja samo do bolečine in krajši čas, saj lahko z dolgotrajno, intenzivnejšo vadbo izzove poslabšanje bolezni (4, 5, 7).

6 RAZPRAVA

Fizioterapija ima odločilni pomen pri rehabilitaciji revmatičnega bolnika. Upoštevamo splošna načela fizioterapevtske doktrine, vendar so pri revmatičnemu bolniku postopki v marsičem tudi specifični. Pri izbiri ustrezne in primerne telesne aktivnosti je potrebna kritičnost, saj je treba strokovno oceniti tako slabosti kot prednosti, ki vplivajo na določen fizioterapevtski postopek (4, 5, 9). Za uspešno izvajanje fizioterapevtskega programa je potrebno redno strokovno izobraževanje za tehnike in metode v fizioterapiji, ki se uporabljajo pri delu z bolnikom. Dobro, vzajemno sodelovanje med zdravnikom, fizioterapevtom, bolnikom, ostalimi zdravstvenimi strokovnjaki in družino je pomembno za celovito rehabilitacijo bolnika (4, 8).

Kratkoročni cilji rehabilitacije bolnika so zmanjševanje bolečine in otekline ter izboljšanje gibljivosti prizadetih sklepov. Precej pogosto je, predvsem pri vnetnih revmatičnih boleznih, prizadet npr. kolenski sklep (3, 5, 9). Fizioterapevtski postopki so tedaj usmerjeni v pridobivanje in vzdrževanje aktivne ekstenzije, dobre funkcije in stabilnosti kolenskega sklepa (5, 7).

Z dolgoročnimi cilji želimo predvsem vzdrževati doseženo izboljšanje (že pridobljene cilje) in zagotavljati nenehno napredovanje in izboljšanje stanja, da bi dosegli čim boljšo biomehanično funkcijo prizadetih sklepov (5).

Sklepno gibljivost bolnik ohranja s pasivnim ali aktivnim gibanjem v polnem obsegu giba, lahko tudi večkrat na dan v obremenjenem položaju (proti sili gravitacije) ali v razbremenjenem položaju (5, 9).

Z ustrezno rekreacijo večkrat na teden, ki vključuje izometrične, izotonične in vzdržljivostne vaje (hitrejša hoja, kolesarjenje, plavanje) se vzdržuje primerna telesna kondicija (4, 5, 9). Posameznik vadi do zmerne utrujenosti in zadihanosti. Pri tovrstni aerobni vadbi imajo mišične celice stalno zadostno količino kisika za presnovo (5, 9).

Možne škodljive posledice revmatičnih bolezni najuspešnejše preprečuje vsak posameznik z načrtno telesno vadbo, zavestnim nadzorovanjem telesne drže in prizadetih sklepov med vsakodnevno aktivnostjo. Če se po telesni vadbi pojavi bolečina, ki traja dlje časa (dve uri ali več), pomeni, da so bile vaje prenaporne (5, 7, 9). V tem primeru je potreben počitek in nato postopno nadaljevanje s telesno dejavnostjo.

Vnetje sklepov pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom v času rasti pomembno vpliva na rast in razvoj. V času, ko je vnetje sklepa aktivno, prizadeti ud raste hitreje. V končni fazi vnetja pa se lahko sklepna špranja zapre. Zaradi prizadetosti sklepnega hrustanca je rast okrnjena tako, da je prizadeta okončina v kasni fazi vnetja krajša, če se vnetja ne uspe zaustaviti. Mišice prizadetega uda zelo hitro atro-

firajo, zato je za povrnitev mišične mase potrebna dolgotrajna načrtovana telesna vadba. Treningi otroka morajo biti vedno pod nadzorom fizioterapevta in otrokovih staršev.

Za psihofizično sprostitev in boljše splošno počutje je pomemben protibolečinski in sprostitveni učinek vode (5, 10). Uporaba vode v terapevtske namene je priljubljena in varna oblika vadbe, v kolikor ne pride do poslabšanja bolezni (10). Izkorišča se hidrostatični vzgon vode, saj je telo v vodi lažje, obremenitev nosilnih sklepov je manjša, gibanje je lažje tudi pri oslabljeni mišični moči (1, 7, 10). Ker je voda viskoznejša od zraka, nudi upor, kar omogoča pridobivanje mišične moči, zlasti pri hitrejšem izvajanju gibanja.
V povsem umirjeni ali nizko aktivni bolezni, ob njenem poslabšanju oz. operativnem posegu (npr. po vstavljeni kolčni, kolenski ali ramenski endoprotezi, po drugih korekcijskih posegih) je primerno zdravljenje v naravnem zdravilišču. Tu vzporedno poteka izobraževanje in spodbujanje bolnika, da tudi doma nadaljuje z redno telesno aktivnostjo ter zdravim načinom življenja (4, 5).

Cilj delovne terapije je pomagati revmatičnemu bolniku, da z učenjem in pridobivanjem izkušenj razvijajo spretnosti, ki so potrebne pri teh kroničnih boleznih (4, 5, 7). Bolnikom so na voljo sklepne opornice kot pomoč pri izvajanju posameznih gibov ter dejavnosti in pripomočki, ki olajšajo vsakodnevna opravila (oblačenje, slačenje, vstajanje in sedanje na straniščno školjko ali kopalno kad, obuvanje nogavic, ročaji za prijemanje predmetov) in ortoze za zaščito sklepov (4).

7 SKLEP

Celovita rehabilitacija in fizioterapija pri revmatičnemu bolniku mora biti skrbno načrtovana, primerna ter kontinuirana takoj po ugotovljeni diagnozi. Zelo pomembno je poučevanje bolnika, saj imajo ustrezno poučeni revmatični bolniki pravilen odnos do bolezni, aktivno se vključujejo v zdravljenje in rehabilitacijo ter uspešno rešujejo težave v življenju. Potrebno je tudi stalno spremljanje aktivnosti bolezni v okviru bolnišnične ali ambulantne dejavnosti. Glede na zakonske možnosti je priporočljivo zdravljenje v naravnem zdravilišču, kjer se izvaja kompleksen program balneorehabilitacije, in sicer sodobna fizioterapija in celovita rehabilitacija, ki je prilagojena bolnikom z različnimi revmatskimi obolenji. Bolniku še svetujemo, da se vključi v Društvo revmatikov Slovenije in postane njihov aktivni član.

ALI STE VEDELI?

- Za ohranitev funkcije sklepa je pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi potrebno farmakološko zdravljenje nadgraditi s fizioterapijo.
- Program telesne vadbe je individualen in mora biti prilagojen bolniku.
- Program vadbe je odvisen od aktivnosti bolezni.
- V času aktivnega vnetja je potrebno hlajenje sklepa.
- V času, ko je vnetje umirjeno, je potrebna hidroterapija; temperatura vode mora biti enaka telesni temperaturi.
- Hidrokinezioterapija je strokovno vodena vadba v vodi.
- Potrebno je ojačati moč mišic, ki omogočajo gibljivost in stabilnost sklepa.
- Bolnik mora z vajami za ohranitev funkcije sklepa vsakodnevno vaditi doma.

8 LITERATURA

1. *Radošević D. 9. Krkini rehabilitacijski dnevi. Krka Zdravilišča, d.o.o. Otočec: Tiskarstvo Opara, 2003; 9: 40–42.*
2. *Golja-Kos M. Revmatične bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. 1 izdaja. Ljubljana: EWO, d.o.o., 1993: 879–946.*
3. *Nicholas J. Rehabilitation of Patients with Rheumatological Disorders. In: Braddom RL. Phyisical Medicine & Rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 743–761.*
4. *Golja -Kos M. Kako živeti z revmatizmom. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2005: 70–87.*
5. *Kisner C, Colbby L.A. Therapeutic Exercise foundations and Techniques. 4 th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 34–279.*
6. *Jakovljević M, Hlebš S. Manualno testiranje mišic. Visoka šola za zdravstvo. Ljubljana: Studio Print, 1998: 5–188.*
7. *Tomšič M, Perdan Pirkmajer K. Praktični napotki za obravnavanje revmatičnega bolnika. In: Tomšič M, Praprotnik S, eds. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. 4. izd. Ljubljana: Inštitut za revmatologijo, 2012: 9–26.*
8. *Puh U. Opis poklica fizioterapevt. Fizioterapija. Rev 2013; 21(1): 64–71.*
9. *American Phyisical Therapy Association. Guide to Physical Therapist Practise. 2 nd ED. Phys Ther 2001; 8: 9–744.*
10. *Gyurcsik NC, Estabrooks PA, Frahm-Templar MJ . Exercise-related goals and self-efficacy as correlates of aquatic exercise in individuals with arthritis. Arthritis Rheum 2003; 49 (3): 306–313.*

PROBLEMATIKA PRI IZDAJI ZDRAVIL NA OBNOVLJIVE RECEPTE

PROBLEMS IN DISPENSING MEDICINES PRESCRIBED ON THE REPEAT PRESCRIPTIONS

AVTOR / AUTHOR:
mag. Nina Pisk, mag. farm.[1],
Ana Banović, mag. farm.[2]

[1] *JZ Gorenjske lekarne, Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri SFD*
[2] *JZ Goriške lekarne, Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri SFD*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
nina.pisk@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

Raziskava na 550 bolnikih oziroma 1429 zdravilih, izdanih na obnovljive recepte (ORp) kaže, da se v Sloveniji precejšen delež zdravil na ORp predpiše tudi starejšim bolnikom (povprečna starost anketiranih je bila 61 let). Bolniki s strani zdravnika ob prvi izdaji s tem niso vedno seznanjeni (80,2 % anketiranih), čeprav koncept ORp bolniki praviloma razumejo in se s tem tudi strinjajo. V 78,5 % je ORp predpisal izbrani zdravnik. Velika večina bolnikov ima pravilno ORp shranjene le v eni lekarni. Četrtina anketiranih je imelo na ORp predpisano 4 ali več zdravil. Le 70,7 % bolnikov ima celotno kronično terapijo predpisano na ORp, med njimi jih ima 82,5 % to terapijo uvedeno sočasno. Med bolniki, ki so ponovno prišli dvignit zdravila, predpisana na ORp, jih je le 76,7 % dvignilo vso količino zdravil. Pri 91,8 % anketiranih so zdravniki pri predpisu zdravil na ORp predpisali količino zdravil, ki ustreza odmerjanju za predpisano obdobje. 6 % bolnikov je imelo vsaj eno zdravilo hkrati predpisano na ORp in običajni recept. Pri 4,1 % bolnikov je prišlo do spremembe terapije, informacijo o tem pa je v večini primerov (68,2 %) lekarniškemu farmacevtu sporočil bolnik.

KLJUČNE BESEDE:
obnovljivi recept, stabilen kronični bolnik, kronična terapija

ABSTRACT

A study on 550 patients and 1429 medicines dispensed on repeat prescriptions shows that in Slovenia a big proportion of repeat prescriptions are prescribed to elderly patients (mean age of patients was 61 years). Physicians do not always inform patients about repeat prescriptions (80.2 % of the patients at the first dispensing) although its concept is generally understood and agreed by patients. 78.5 % of the repeated prescriptions are prescribed by the general practitioners. The vast majority of patients have the repeat prescriptions stored correctly in only one pharmacy. A quarter of patients had 4 or more medicines prescribed on repeat prescriptions. Only 70.7 % of patients had the whole chronic therapy prescribed on repeat prescriptions, and the whole therapy was introduced simultaneously only to 82.5 % of them. Moreover, only 76.7

% of patients who undergo consecutive dispensing regimen lifted all prescribed medicines simultaneously. In 91.8 % of cases physicians prescribed the medicines on repeat prescriptions in quantity which corresponds to appropriate therapeutic regime for prescribed period. 6 % of patients had prescribed contemporary at least one medicine on repeat prescriptions as well as on regular prescription. The therapy was changed to 4.1 % of the patients, and this information was in most cases (68.2 %) delivered to pharmacist by the patient.

KEY WORDS:
repeat prescription, stable chronic patient, chronic therapy

1 UVOD

1.1 KAJ JE OBNOVLJIVI RECEPT?

Obnovljivi recept (ORp) je tisti, na katerega se sme zdravilo izdati večkrat. Zdravnik mora na obnovljivem receptu označiti "repetatur" ali "ponovi", hkrati pa mora s številko in besedo označiti število želenih ponovitev. ORp se uporablja za predpisovanje zdravil, namenjenih za dolgotrajno zdravljenje stabilnih kroničnih bolnikov, ki jih zavarovanim osebam predpisujejo izbrani zdravniki, ginekologi in pediatri. Izjemoma lahko predpiše ORp tudi zdravnik druge stroke, kadar je zavarovana oseba v njegovi redni oskrbi in če ima vpogled v vsa izdana zdravila (na primer diabetolog) (1-4).

Za predpis ORp naj se zdravniki odločijo le v primerih, ko gre za urejeno terapijo in je tveganje za pojav neželenih učinkov majhno. ORp naj bi se, po priporočilih slovenskih in tujih navodil za predpisovanje ORp, predpisovali le bolnikom, pri katerih so izpolnjeni naslednji pogoji (1-5):

- imajo urejeno kronično terapijo,
- razumejo pojem obnovljivi recept,
- v nekem določenem časovnem obdobju se ne pričakuje večjih odstopanj od terapije,
- so srednjih let,
- spremljajo svoje zdravstveno stanje in
- je tveganje za pojav neželenih učinkov majhno.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je s 1. januarjem 2009 uvedel ORp v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) za področje hormonske kontracepcije. Postopoma se je razširilo predpisovanje ORp tudi na druga terapevtska področja. Od junija 2011 so se lahko na obnovljiv recept predpisovala zdravila za zdravljenje diabetesa, s 1. septembrom tudi zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja. 1. januarja 2012 je sledila vključitev vseh ostalih terapevtskih skupin za zdravljenje kroničnih bolezni. V primerih daljšega zdravljenja je možno predpisati ORp tudi za magistralna zdravila z mesečnimi izdajami v trajanju največ enega leta in tudi za živila za posebne zdravstvene namene (1, 2). Od takrat naprej v lekarnah izdajamo na obnovljive recepte vsa zdravila, namenjena zdravljenju kroničnih ali ponavljajočih se motenj ali bolezni, razen za zdravila, ki imajo poseben režim predpisovanja in izdajanja (H, ZZ) ter zdravila, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi iz skupine II, IIIa, IIIb in IIIc (3, 4).

Z uvedbo obnovljivega recepta se želi predvsem razbremeniti zdravnika v tistih primerih, ko je potreben le predpis recepta brez pregleda. Seveda se želi tudi zavarovanim osebam prihraniti čas in odvečno pot k zdravniku, zmanjša pa se tudi tveganje za okužbe kroničnih bolnikov.

1.2 IZDAJANJE NA OBNOVLJIV RECEPT

Na en ORp je mogoče izdati več izdaj, enkratna izdaja pa ne sme presegati količine, ki zadostuje za obdobje treh mesecev oziroma enega meseca pri magistralnih zdravilih. ORp velja le za obdobje enega leta od predpisa zdravila oziroma do zadnje izdaje. Po tem obdobju mora zavarovana oseba ponovno k zdravniku, tudi če na ORp ni bila izdana celotna količina zdravila. V skladu s Pravili obveznega zdravstvenega zavarovanja mora prvo količino zdravila dvigniti v roku enega meseca od predpisa zdravila. Po navodilih ZZZS obdrži farmacevt ob prvi izdaji recept v lekarni. To pomeni, da mora bolnik po zdravila, predpisana na ORp, vedno v isto lekarno. Če zdravnik zamenja zdravilo, predpisano na ORp, še pred pretekom njegove veljavnosti, v strokovnem delu recepta za novo zdravilo zapiše, da preklicuje izdajo predhodno predpisanega zdravila na ORp skupaj z navedbo, na katero zdravilo se preklic nanaša. Ob tem zavarovani osebi naroči, da dvigne zdravila, predpisana na nov recept, v isti lekarni, ali pa o ukinitvi obnovljivega recepta sam obvesti lekarno. Farmacevt v lekarni mora predhodni recept predčasno zaključiti. Vzporedno dvigovanje dveh vrst zdravil pomeni zlorabo,

hkratno jemanje dveh različnih zdravil pa bi lahko resno ogrozilo zdravstveno stanje zavarovane osebe (1).

Uvedba ORp je prinesla številne prednosti, vendar lekarniški farmacevti že od uvedbe ORp ocenjujemo, da je bil projekt izpeljan prehitro, brez ustrezne informacijske podpore, brez sodelovanja ustreznih strok in komunikacije med njimi ter s premajhno obveščenostjo bolnikov. V okviru Sekcije farmacevtov javnih lekarn smo se zato odločili, da pridobimo podatke o tej problematiki in na to še posebej opozorimo tudi zaradi predvidene uvedbe terapevtskih skupin, saj menimo, da bi se z dobro pripravljenim projektom izognili marsikateri problematiki, še posebej pa vplivali na pravilno in varno uporabo zdravil pri bolnikih.

Ali veste? Nemčija je leta 1989 prva na svetu uvedla sistem najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil. Ali veste? Hrvaška je julija 2010 uvedla predpisovanje zdravil na ORp, januarja 2011 pa še predpisovanje na e-recept.

2 NAMEN

Namen raziskave je pridobiti podatke o problematiki v zvezi z izdajo zdravil na ORp, z ugotovitvami seznaniti tako strokovno kot laično javnost in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije ter izpostaviti predloge, ki bi še izboljšali tovrsten način preskrbe prebivalcev z zdravili.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 RAZVOJ ANKETNEGA VPRAŠALNIKA

Raziskavo smo izvedli s pomočjo anketnega vprašalnika, ki smo ga v ta namen razvili sami.

Za oceno problematike smo želeli pridobiti naslednje podatke:

- starost bolnikov, ki prejemajo zdravila na ORp,
- število zdravil, predpisanih na ORp, ki jih ima en bolnik,
- katera zdravila se najpogosteje predpisuje na ORp,
- ali zdravnik bolnika seznani s predpisom zdravil na ORp,
- ali bolnik razume koncept ORp,
- ali se bolnik strinja s predpisom zdravil na ORp,
- kdo je predpisal zdravilo na ORp – izbrani zdravnik, zdravnik specialist druge stroke,
- ali imajo bolniki ORp v eni ali v več lekarnah,
- ali imajo bolniki celotno kronično terapijo predpisano na ORp,
- koliko bolnikom sočasno uvedejo celotno kronično terapijo na ORp,
- ali količina zdravil, predpisanih na ORp, ustreza glede na odmerjanje,
- koliko je bolnikov, ki imajo sočasno predpisano isto zdravilo na ORp in običajni recept in
- pri koliko bolnikih je prišlo do spremembe terapije pri zdravilih na ORp, koliko bolnikov je bilo s tem seznanjenih in kje je informacijo o spremembi terapije pri zdravilih na ORp dobil lekarniški farmacevt.

Za izvajanje raziskave smo pripravili tudi navodila za izpolnjevanje anketnega lista za magistra farmacije.

3.2 TESTIRANJE RAZUMLJIVOSTI VPRAŠALNIKA IN NAVODIL

Razumljivost anketnega vprašalnika in navodil za izpolnjevanje anketnega lista za magistra farmacije smo s pomočjo lekarniških farmacevtov predhodno testirali na manjšem številu bolnikov. Sodelovalo je 5 lekarniških farmacevtov, ki so testiranje opravili na 3 do 5 bolnikih. Na podlagi povratnih informacij smo natančneje opredelili, kdaj se uporabijo podatki, dostopni preko bolnikove kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ), ter katero obdobje upoštevamo v primeru, ko iščemo podatke, ali so ista zdravila predpisana na običajni recept in ORp. Za lažje razumevanje nekaterih vprašanj, smo dodatno navedli tudi opombe s primeri iz prakse.

3.3 IZVEDBA RAZISKAVE

V raziskavi, ki je potekala od 6. do 17. maja 2013, je sodelovalo 37 slovenskih javnih lekarn iz javnih lekarniških zavodov: Lekarne Ptuj, Celjske lekarne, Gorenjske lekarne, Goriške lekarne, Velenjske lekarne, Lekarna Ljubljana, Dolenjske lekarne, Mariborske lekarne, Pomurske lekarne in zasebna lekarna WTC Ljubljana. V večjih lekarnah, kjer so

zaposleni vsaj trije magistri farmacije, smo izvedli 75,1 % vseh anketiranj.

Magister farmacije je izvedel anketo pri desetih zaporednih bolnikih, ki jim je izdal zdravilo/a na ORp, in podatke vnašal v anketni vprašalnik. Če je bilo treba, je anketo izvajal v dveh zaporednih dneh. Nekatere podatke je magister farmacije pridobil preko ORp oziroma preko dostopa s pomočjo bolnikove KZZ, nekatera pa z zastavljanjem vprašanj bolniku.

Primere izdaje zdravil, ko je zdravila na ORp dvignila druga oseba in ne bolnik sam, nismo vključili v anketiranje, razen pri zdravilih, predpisanim otrokom.

3.4 METODE ANALIZE PODATKOV

Pridobljene podatke smo vnesli v MS Excel ter statistični program SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL; USA) in jih analizirali z metodami deskriptivne statistike.

4 REZULTATI

Vključili smo 550 bolnikov (40,7 % moških in 59,3 % žensk) oziroma izdajo 1429 zdravil, ki so bila predpisana na ORp.

Prvič je po zdravila na ORp prišlo 44,4 % (244 anketiranih) v anketo vključenih bolnikov. Ponovni dvig zdravil na ORp je opravilo 54,0 % (297 anketiranih) bolnikov. V anketo je bilo vključenih tudi 1,6 % (9 anketiranih) bolnikov, ki so prišli v lekarno po zdravilo, ki ni bilo predpisano na ORp, ob tem pa smo ugotovili, da imajo predpisana tudi zdravila na ORp, ki pa jih niso potrebovali (praviloma še ni bil čas ponovnega dviga zdravila na ORp).

4.1 UGOTOVITVE RAZISKAVE

Kakšna je starost bolnikov, ki prejemajo zdravila na ORp?
V raziskavo smo vključili bolnike v starosti od 2 let do 91 let, povprečna starost pa je bila 60,9 let (SD ± 16,5).

Kakšno je število zdravil, predpisanih na ORp, ki jih ima en bolnik?
Bolnikom je bilo na ORp predpisano od 1 do 11 zdravil, v povprečju pa 2,61 zdravil (SD ± 1, 9).

V večjem deležu, skupaj 75,1 % anketiranih, so imeli bolniki na ORp predpisano eno zdravilo (37,6 %), dve zdravili (23,3 %) ali tri zdravila (14,2 % anketiranih). Delež bolnikov, ki so imeli predpisanih od 4 do 7 zdravil, je bil 20,6 %, s sedmimi ali več zdravili pa je bilo 4,3 % anketiranih.

Katera zdravila se najpogosteje predpisuje na ORp?
Glede na razvrstitev zdravil v anatomsko terapevtske skupine zdravil je bilo na ORp predpisanih največ, polovica (50,6 %) zdravil iz skupine zdravil za zdravljenje bolezni srca in ožilja (C), sledijo zdravila za zdravljenje bolezni in presnove z 12,2 % (A), zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov z 9,4 % (B) in zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni z 9,4 % (G). Pogosto so bila na ORp izdana tudi zdravila z delovanjem na živčevje s 7,1 % (N). Ostale skupine zdravil: zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje – razen spolnih hormonov, zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema, zdravila za bolezni dihal in zdravila za bolezni čutil so redkeje predpisana na ORp.

Kdo predpisuje zdravila na ORp – izbrani zdravnik, zdravnik specialist druge stroke ali oba hkrati?
V 78,5 % (432 anketiranih) je bolniku zdravila na ORp predpisal izbrani zdravnik, v 19,3 % (106 anketiranih) specialist druge stroke, v 2,2 % pa hkrati oba.

Ali zdravnik bolnika seznani s predpisom zdravil na ORp?
Pri bolnikih, ki so imeli vsaj eno zdravilo prvič predpisano na ORp, smo ugotovili, da je delež bolnikov, ki jih je zdravnik seznanil s predpisom zdravil na ORp, 80,2 %.

Ali bolnik razume koncept ORp?
Po mnenju lekarniških farmacevtov večina bolnikov 92,4 % (508 anketiranih) razume koncept ORp ne glede na to ali gre za prvo ali naslednjo izdajo, le 5,3 % bolnikov (29 anketiranih) tega načina predpisovanja, izdajanja in preskrbe z zdravili ne razume.
Pri 2,3 % (13 anketiranih) od vseh anketiranih tega podatka nimamo.

Ali se bolnik strinja s predpisom zdravil na ORp?
Izmed tistih bolnikov, ki so imeli vsaj eno zdravilo prvič predpisano na ORp, se jih 95,0 % (265 anketiranih) strinja, 1,8 % (5 anketiranih) pa se jih ne strinja s tem načinom predpisovanja zdravil. Bolniki, ki se niso strinjali, pri zdrav-

niku niso bili seznanjeni s predpisom zdravil na ORp in tudi niso razumeli koncepta ORp.
Pri 1,6 % vseh anketiranih tega podatka nimamo.

Ali imajo bolniki obnovljivi recept v eni ali v več lekarnah?
Velika večina bolnikov, 98,5 % (542 anketiranih), vsa zdravila, predpisana na ORp, dviga le v eni lekarni. 1,5 % (8 anketiranih) imajo ORp deponirane v več različnih lekarnah.

Ali imajo bolniki celotno kronično terapijo predpisano na ORp in koliko bolnikom jo uvedejo sočasno?
70,7 % bolnikov (389 anketirancev) ima celotno kronično terapijo na ORp, med njimi jih ima 82,5 % (321 anketirancev) to terapijo uvedeno sočasno, nesočasno 13,4 % (52 anketirancev), pri 4,1 % (16 anketirancev) pa ni bilo podatka.

Med bolniki, ki so ponovno prišli dvignit zdravila, predpisana na ORp, jih je 76,8 % (228 anketiranih) dvignilo vso količino predpisanih zdravil.

Med ostalimi bolniki, 23,2 % oz. 69 anketiranih, ki so ponovno prišli dvignit zdravila, predpisana na ORp, pa je:

- 49,3 % (34 anketiranih) bolnikov navedlo, da vsaj enega izmed zdravil, predpisanih na ORp, ne potrebujejo (na primer zaradi ukinitve ali zaloge doma), pri čemer tem bolnikom niso uvedli novega zdravila.
- 18,8 % (13 anketiranih) bolnikom so poleg zdravil, ki so jih že imeli predpisana na ORp in so jih dvignili v celoti, uvedli še vsaj eno dodatno zdravilo na ORp, drugih sprememb v terapiji ni bilo.
- pri 31,9 % (22 anketiranih) bolnikov, ki so imeli predpisan ORp, so uvedli še vsaj eno dodatno zdravilo na ORp, pri čemer pa vsaj enega že predpisanega zdravila na ORp niso dvignili (zaradi ukinitve ali zaloge).

Ali količina zdravil, predpisanih na ORp, ustreza glede na odmerjanje?
Pri 91,8 % bolnikov (505 anketiranih) so zdravniki pri predpisu zdravil na ORp predpisali količino, ki ustreza odmerjanju za predpisano obdobje. Pri 3,5 % bolnikov (19 anketiranih) količina zdravil ni pri nobenem zdravilu ustrezala glede na odmerjanje. Pri 4,7 % bolnikov (26 anketiranih) pa je količina pri nekaterih zdravilih ustrezala, pri nekaterih zdravilih pa ne.

Koliko je bolnikov, ki imajo sočasno predpisano isto zdravilo na ORp in običajen recept?
Pri 6 % bolnikov (33 anketiranih) je bilo vsaj eno zdravilo predpisano hkrati na ORp in na običajni recept, pri 92,9 % bolnikov (511 anketiranih) pa so bila zdravila predpisana le na ORp. Pri 1,1 % vseh anketiranih tega podatka nimamo.

Pri koliko bolnikih je prišlo do spremembe terapije pri zdravilih na ORp, koliko bolnikov je bilo s tem seznanjenih in kje je informacijo o spremembi terapije dobil lekarniški farmacevt?
Pri 4,1 % bolnikov (22 anketiranih) je prišlo do spremembe terapije. Na novo je bilo uvedeno vsaj eno zdravilo pri 0,7 % bolnikov, vsaj eno zdravilo predpisano na ORp je bilo ukinjeno pri 1,8 % bolnikov, odmerek so spremenili pri vsaj enem zdravilu pri 0,9 % bolnikov, sprememba odmerka pri vsaj enem zdravilu in hkrati ukinitev vsaj enega zdravila pa je bila izvedena pri 0,5 % bolnikov.
S spremembo terapije je bilo seznanjenih 77,3 % (17 bolnikov).
Pri teh bolnikih je v 68,2 % (15 anketiranih) informacijo o spremembi farmacevtu sporočil bolnik, v 4,6 % (1 anketiranec) je farmacevt dobil informacijo od zdravnika, ki je to označil na recept, v 9,1 % (2 anketiranca) pa farmacevt ni dobil informacije, temveč je to opazil pri pregledu terapije na bolnikovi kartici zdravstvenega zavarovanja, saj bolnik zdravila ni več dvigoval. Pri 18,2 % (4 anketirani) bolnikov na anketah podatek, na kakšen način je bil farmacevt seznanjen, ni bil označen.

5 RAZPRAVA

Obnovljivi recept je namenjen zavarovanim osebam, za katere zdravnik presodi, da odgovorno in zavzeto sodelujejo pri zdravljenju z zdravili, izdanimi na obnovljivi recept. Bolniki morajo biti seznanjeni z režimom izdaje obnovljivega recepta in se z njim strinjati (2). Kot je pokazala tudi naša raziskava, ki je pokazatelj stanja leto in pol od začetka izdajanja ORp za vse kronične bolezni, bi morali precej več pozornosti nameniti izboru bolnikov, ki se jim predpiše ORp oziroma odločitvi, kateri bolniki bodo sposobni prevzeti svoj del odgovornosti v sistemu ORp. Pomembna je tudi dobra informiranost bolnika, ki mu je potrebno na razumljiv način podati informacije o konceptu ORp. Hkrati moramo preveriti tudi, ali bolnik posredovana navodila res razume in se z njimi tudi strinja. Opažamo, da je v večini primerov odzivnost veliko boljša, če bolnik informacijo o ORp prejme že v ambulanti izbranega zdravnika. Žal slovenski zdravniki ne seznanijo vseh bolnikov s predpisom zdravil na način ORp,

kar potrjuje tudi naša raziskava. Bolniki, ki se v raziskavi niso strinjali s tem načinom preskrbe z zdravili, pri zdravniku niso bili seznanjeni in tudi niso razumeli koncepta ORp. V praksi pa se pojavljajo tudi primeri, ko bolniki v ambulanti prejmejo informacijo oziroma mislijo, da jim je zdravnik predpisal ORp, dejansko pa na receptu ponovitve niso zabeležene. Lekarniški farmacevti v vseh primerih izdaje zdravil na ORp bolniku natančno razložimo, kaj pomeni režim izdaje ORp. V izogib težavam pričakujemo, da bo ZZZS ustrezno in pravočasno obvestil bolnike o načrtovani uvedbi terapevtskih skupin.

Naša raziskava je potrdila, da se v Sloveniji precejšen delež zdravil na ORp predpiše tudi starejšim bolnikom. V lekarni večkrat naletimo tudi na primere, ko so ORp predpisani starejšim bolnikom in to takim, ki imajo težave s spominom, so zmedeni in slabo spremljajo svoje zdravstveno stanje. Sodelovanje takih bolnikov je po naših izkušnjah precej slabo, zato bi bilo po našem mnenju potrebno individualno presoditi ali je tem bolnikom smiselno predpisati ORp. Lekarniški farmacevti imamo zelo dobre izkušnje glede izdajanja manjšega števila sočasno predpisanih zdravil na ORp pri stabilnih kroničnih bolnikih, ki tudi sami izražajo zadovoljstvo nad takim načinom preskrbe z zdravili. Kar četrtina vključenih v našo raziskavo pa je imela na ORp predpisanih 4 ali več zdravil. Praksa je v določenih primerih zelo dobra tudi pri predpisovanju magistralno pripravljenih zdravil za kronično zdravljenje (na primer predpis ORp za negovalno mazilo pri bolnikih z atopijskim dermatitisom).

Dobro je, da bolnika že zdravnik spodbuja, da vsa zdravila, tako na ORp kot na običajne recepte, bolnik dviguje v isti lekarni. S tem se bistveno poveča varnost zdravljenja z zdravili, saj tudi lekarniški farmacevt bolnika bolje pozna. Tako ta raziskava kot druge raziskave (6) potrjujejo, da imajo slovenski bolniki navado, da obiskujejo vedno isto lekarno, kar je še zlasti pomembno pri izdajanju zdravil na ORp. K varnosti zdravljenja z zdravili veliko pripomore tudi koncept izbrane lekarne in osebna kartica zdravil. Ne gre le za preskrbo in informiranje o zdravilih, predpisanih na ORp in običajni recept za kronične bolezni, pač pa tudi za akutno zdravljenje, uporabo zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil.

Bolnik naj bi vsa zdravila za kronično terapijo, ki jih ima predpisana na ORp, prejemal hkrati in to v ustrezni količini za predvideno obdobje veljavnosti ORp. Na ta način dosežemo osnovni namen režima izdaje na ORp - zmanjšamo število obiskov pri zdravniku. Hkrati zmanjšamo verjetnost, da bo bolnik pozabil dvigniti določeno zdravilo v lekarni in ga zato tudi ne bo redno jemal. Po naših izkušnjah tudi ni ustrezno delno predpisovanje kronične terapije na ORp, delno pa na običajni recept, kjer morajo bolniki zdravila dvigovati najmanj vsake 3 mesece. Če se zdravnik odloči za novo zdravilo, katerega bo predpisal na ORp, je smiselno, da se predpis sklada s periodiko predhodno predpisanih ORp. Glede na ugotovitve raziskave, da je imelo le 70,7 % anketiranih celotno kronično terapijo uvedeno na ORp, med njimi pa 82,5 % uvedeno sočasno ter da je le 76,8 % anketiranih dvignilo celotno količino zdravil, lahko upravičeno trdimo, da se tovrsten režim predpisovanja zdravil lahko še izboljša.

Precejšen problem pri izdaji zdravil na ORp predstavljajo različna pakiranja posameznih zdravil (na primer pakiranje po 28 in 30 tablet), na kar nas pogosto opozarjajo tako zdravniki kot bolniki. Potrebna bi bila ustrezna rešitev oziroma pooblastilo lekarniškemu farmacevtu za optimiziranje izdajanja zdravil z različnim pakiranjem (28 tablet, 30 tablet) pri kroničnih bolnikih, na primer znotraj enega leta. Bolniki pa bi morali imeti ob vsakem obisku lekarne zapisano količino zdravil, ki jih še imajo doma. Tako bi spremljali bolnikovo sodelovalnost pri zdravljenju z zdravili, hkrati pa tudi preprečili kopičenje zalog zdravil v domačem okolju.

Po drugi strani pa bi sistem ORp lahko izkoristili pri tistih zdravljenjih kroničnih bolnikov, ki potrebujejo zdravilo, ki je na primer zelo drago in je čas jemanja tega zdravila nepredvidljiv (primer paliativno obdobje) ali v času čakanja na specialistični pregled, saj omogoča po eni strani preskrbo z zdravili za krajše obdobje (na primer 1 mesec), po drugi strani pa se lahko to obdobje s strani zdravnika z določenim številom ponovitev tudi podaljšuje.

Večjo skrb je treba nameniti tudi usklajenosti pri predpisovanju zdravil med izbranim zdravnikom in drugimi specialisti, ki predpisujejo zdravila na ORp (na primer diabetologi), čeprav opažamo, da se evidenca s strani zdravnikov od uvedbe ORp precej izboljšuje. Bolniki se vračajo v lekarno z na novo predpisanimi ORp za zdravila, katera še niso v celoti dvignili na predhodno predpisan ORp (na primer zdravniki predpisujejo ORp za isto zdravilo vsake tri mesece, izbrani zdravnik in diabetolog hkrati predpisujeta ista zdravila). S sočasnim predpisovanjem istih zdravil pri zdravniku specialistu splošne medicine in drugih zdravnikih specialistih se poveča tveganje za podvajanje terapije, nastopijo motnje pri preskrbi zdravil in dvigovanju zdravil na ORp. To lahko prispeva tudi h kopičenju zdravil doma

in k večji količini odpadnih zdravil. Do problema bi še zlasti lahko prišlo, če bi imel bolnik hkrati odprte ORp v različnih lekarnah oziroma ne bi dvigoval vseh zdravil v isti lekarni. Predlagamo ustrezno sledljivost pri predpisovanju zdravil, tako na običajni recept kot na ORp, možen dostop do podatkov je tudi preko bolnikove KZZ. Na dejstvo, da on-line sistem omogoča vpogled v vsa izdana zdravila in živila, posebej opozarja tudi Okrožnica ZZZS (1).

Nujno bo potrebno natančno definirati in izboljšati tudi način komunikacije med zdravnikom in lekarniškim farmacevtom ob predhodni zaključitvi ORp oziroma spremembi terapije, čeprav je to že opredeljeno v Okrožnici ZZZS (1). Kot kažejo tudi ugotovitve naše raziskave, lekarniški farmacevt praviloma s strani zdravnika ni obveščen o predčasni zaključitvi ORp ali spremembi terapije; to informacijo mu pove bolnik ob izdaji zdravil ali se opazi šele kasneje pri pregledu terapije na bolnikovi KZZ. Zdravniki specialisti splošne medicine tako v Sloveniji kot v tujini (8) izpostavljajo prav problematiko, ko bolnik obišče druge zdravnike specialiste, ki mu lahko spremenijo ali uvedejo novo terapijo, s katerim pa tudi zdravniki specialisti splošne medicine niso pravočasno seznanjeni. Tudi v teh primerih obstaja večja verjetnost podvajanja terapije, nepravilnega odmerjanja zdravil, kopičenja zdravil v domačem okolju … Pričakujemo, da bo k rešitvi tega problema veliko doprinesla uvedba e-recepta. Bolnik ne bo imel več hkrati odprtih ORp v različnih lekarnah, lekarniški farmacevt pa bo imel ob izdajanju popoln pregled nad predpisanimi recepti. S tem se bo racionaliziralo predpisovanje in izdajanje zdravil, zagotovljena bo tudi večja varnost bolnikov. Če bo komunikacijska pot preko e-recepta optimalno vzpostavljena, bo omogočeno komuniciranje v obe smeri, kar pomeni, da bo tudi farmacevt lahko sporočal zdravniku svoje ugotovitve. Pomembno je, da bo vse tudi dokumentirano.

Z izdajanjem zdravil na ORp bi se morala še bolj krepiti tudi svetovalna vloga lekarniškega farmacevta o pravilni in varni uporabi zdravil, z vpogledom v celotno bolnikovo terapijo, pregledom terapije in interakcij ter spremljanjem bolnikovega stanja. S tem se ne samo izboljšajo klinični izidi zdravljenja, pač pa se vpliva tudi na zmanjševanje količine odpadnih zdravil. Svetovalna vloga je še zlasti pomembna na področjih preprečevanja morebitnih težav, povezanih z zdravili in tudi spremljanja izidov zdravljenja; na primer: spremljanje vrednosti krvnega tlaka pri osebah, ki zdravijo povišan krvni tlak; nadzor nad urejenostjo astme s pomočjo mednarodno validiranih vprašalnikov in porabe bronhodilatatorjev (olajševalcev); nastop morebitnih neželenih učinkov zdravil ob dolgotrajni uporabi … Že v tujini (8, 9) so pri razvoju koncepta ORp prišli do ugotovitev, da naj izdaja zdravil na ORp ne pomeni le preskrbe z zdravili, temveč naj obvezno vključuje tudi elemente farmacevtske skrbi, zato bi bilo treba tudi pri nas še bolj razviti in nadgraditi protokole za izdajanje zdravil na ORp, tudi z ustrezno računalniško podporo.

Na osnovi naših ugotovitev lahko zaključimo, da tudi pri nas opažamo podobno problematiko v zvezi z ORp kot v tujini (8):

1) neustrezno predpisovanje: manj primeren izbor bolnika; nepotrebna polifarmakoterapija; preveč ali premalo predpisanih zdravil; neustrezno trajanje terapije z zdravili; premajhna pozornost glede varnosti zdravil brez spremljanja potencialnih neželenih učinkov in interakcij med zdravili
2) neustrezna uporaba zdravil pri bolnikih: slaba sodelovalnost pri predpisanem režimu odmerjanja; prenehanje uporabe zdravil brez posveta z zdravnikom
3) neoptimalna učinkovitost koncepta ORp: predpisovanje dražjih zdravil, kot so potrebna; nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, ki ne sodeluje oziroma ne potrebuje več zdravila; uporaba višjih odmerkov zdravil, kot je treba.

5.1 IZKUŠNJE IZ TUJINE

Največ objavljenih raziskav ter izkušenj predpisovanja in izdajanja na ORp prihaja iz Anglije. Kot prednosti storitve ORp navajajo zmanjšanje obremenitve zdravnikov, zgodnje odkrivanje težav, povezanih z zdravili in zmanjšanje količine odpadnih zdravil. Za bolnike pa poenostavljen postopek in boljšo dostopnost do zdravil kot tudi reden stik s farmacevtom, ki je vedno na voljo za vsa vprašanja, povezana s pravilno uporabo zdravil. Ugotovljene so bile tudi nekatere ovire v klinični praksi in sicer slabo sodelovanje med zdravniki in farmacevti, zamudno administrativno delo pri obdelavi recepta, pomanjkanje zaupanja s strani zdravnikov in včasih neustrezen izbor bolnikov, ki so jim bili ORp predpisani (5, 8).

V Angliji so leta 2004 ocenili, da bi morali v povprečju na 5 zdravnikov splošne medicine zaposliti dodatnega zdravnika splošne medicine, v primeru, da bi vse izdaje zdravil na ORp nadomestili z obiski zdravnikov (8). Za Slovenijo ta ocena ni poznana.

Pri izdajanju zdravil na ORp imajo lekarniški farmacevti v Angliji zelo pomembno svetovalno vlogo o pravilni in varni uporabi zdravil. Več objavljenih raziskav izpostavlja potrebo po sočasnem kliničnem pregledu zdravil pri izdaji na ORp. Farmacevtska intervencija bi lahko zmanjšala pojavnost težav, povezanih z zdravili in okrepila sodelovanje med bolnikom, zdravnikom in farmacevtom. Izdaja zdravil na ORp pa naj bi poleg preskrbe z zdravili vključevala tudi elemente farmacevtske skrbi. Potrebno je razviti in nadgraditi tudi računalniško podporo za izdajo zdravil na ORp, s pomočjo katere se na primer ugotovi, da bolnik ne jemlje več določenega zdravila za kronično zdravljenje, prehitro ponovno prihaja po določena zdravila, dviga le določena zdravila (na primer le bronhodilatatorje in ne tudi inhalacijskih kortikosteroidov pri zdravljenju astme) ... (7 - 9).

V kontrolirani randomizirani študiji, ki so jo izvedli Zermansky in sodelavci, so ugotavljali vpliv farmacevtovega pregleda uporabe zdravil, predpisanih na obnovljive recepte v 12- mesečnem obdobju. Primarni izid študije, ki so ga spremljali v tem obdobju je bilo število spremenjenih zdravil oz. terapij na bolnika. Med 2000 bolniki, ki so jim bila predpisana zdravila na ORp (2927), jih je 1188 privolilo k sodelovanju. Vsi bolniki so bili naključno razdeljeni v intervencijsko (608) in kontrolno skupino (580). V študijo so bili razdeljeni glede na starost (65 - 74 let ter 75 let in več) in število ponovitev zdravila (1 - 4 in pet ali več). Povprečna starost bolnikov je bila 73,5 let (razpon 65 - 97 let) in 58 % sodelujočih so bile ženske. V povprečju so bili izdani štirje obnovljivi recepti (razpon 0 - 22), čeprav je pri manj kot 5 % bolnikov bilo predpisano več kot deset ORp. Najpogosteje so bila predpisana zdravila za bolezni srca in ožilja (1161, 40 %), sledila so zdravila za bolezni centralnega živčnega sistema (402, 14 %), zdravila za gastrointestinalne bolezni (373, 13 %), zdravila za respiratorne bolezni (252, 9 %) in zdravila bolezni mišično-skeletnega sistema (242,8 %). V intervencijski skupini bolnikov so farmacevti naredili pregled uporabe zdravil. 79 % pregledanih terapij ni zahtevalo intervencijo. V raziskavi je bilo predlaganih 118 intervencij, najpogosteje (34 %) zaradi neveljavne ali neobstoječe indikacije (29 %). Drugi navedeni razlogi intervencij so podvojena terapija (18 %), neželeni učinki zdravil (5 %), slabo sodelovanje bolnikov (5 %), režim doziranja (2 %), kontraindikacija (2 %) in interakcije med zdravili (1 %). Predlagane intervencije farmacevta so bile v 86 % upoštevane.V študiji so ugotovili, da je število sprememb terapije na bolnika v povprečju 2,2 v intervencijski skupini in 1,9 v kontrolni skupini; razlika je 0,31 (95 % interval zaupanja 0,06-0,57) (7).

6 SKLEP

ORp so ob upoštevanju navodil za predpisovanje primeren način preskrbe z zdravili in prinašajo številne prednosti. Za večjo varnost in kakovost zdravljenja z zdravili, predpisanih na ORp, je zelo pomembna ustrezna informiranost bolnika, izbor bolnika, sodelovanje bolnika ter komunikacija med zdravstvenimi delavci. Predpisovanje zdravil na ORp naj za določenega bolnika in zdravstveni sistem pomeni prednost in ne povečuje tveganja za zaplete pri zdravljenju. Znanje in čas, ki ga lekarniški farmacevti namenimo podpori za varno in pravilno zdravljenje z zdravili, izdanimi na ORp bi morala biti ustrezneje prepoznana kot dodana farmacevtova vrednost in farmacevtova storitev. Izdaja zdravil na ORp mora poleg preskrbe z zdravili vključevati tudi elemente farmacevtske skrbi, zato bi bilo potrebno še bolj razviti in nadgraditi protokole za izdajo zdravil na ORp, tudi z ustrezno računalniško podporo. Smiselno bi bilo izvesti tudi raziskavo o zadovoljstvu bolnikov z ORp.

7 ZAHVALA

Pri pripravi raziskave smo sodelovale: Ana Banović, mag. farm., Goriške lekarne; Damjana Hrastel, mag. farm. Velenjske lekarne; Irena Martinčič, mag. farm., Celjske lekarne; Darja Potočnik Benčič, mag. farm., spec., Lekarne Ptuj in mag. Nina Pisk, mag. farm., Gorenjske lekarne, ki se v imenu Sekcije farmacevtov javnih lekarn najlepše zahvaljujemo vsem sodelujočim v raziskavi.

8 LITERATURA

1. *ZZZS portal, Elektronska gradiva, Okrožnice za obračun, Okrožnica ZAE 8/11. http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/o/C5DAB5FE46F7FB44C125789200383D01OpenDocument. Dostop 9.7.2013.*

2. *ZZZS portal, Informacije in storitve za zavarovane osebe https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/obn_recept/!ut/p/b0/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfGjzOLNDHwdPTwNDD3cDQ2dDTy9nC1MjIPDjA0MzfQLsh0VAXi_PtM!/# Dostop 9.7.2013.*
3. *Uradni list Republike Slovenije št. 38/2012. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. http://www.uradni-list.si/1/content?id=108679# Dostop 9.7.2013.*
4. *Uradni list Republike Slovenije št. 59/2003. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. http://www.uradni-list.si/1/content?id=43803#!/ Dostop 9.7.2013.*
5. *NHS Employers. Guidance for the implementation of repeat dispensing. 2009. http://www.nhsemployers.org/SiteCollectionDocuments/Repeat_dispensing_guidance_CD_090209.pdf.Dostop 9.7.2013.*
6. *Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. Farm Vestn 2010; 61: 213 – 221.*
7. *Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Lowe CJ, Freemantle N, Vail A. Clinical medication review by a pharmacist of patients on repeat prescriptions in general practice: a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2002; 6 (20): 10-28.*
8. *A.G.M. De Smet P., Dautzenberg M., Repeat Prescribing. Scale, Problems and Quality Management in Ambulatory care Patients. Drugs 2004; 64 (16): 1779-1800.*
9. *Bond. C. etal. Repeat prescribing: a role for community pharmacists in controlling and monitoring repeat prescriptions. Br J Gen Pract 2000; 50 (453): 271–275.*

OBRAVNAVA REVMATIČNEGA BOLNIKA OB UVEDENI BIOLOŠKI TERAPIJI – KLINIČNA PRIMERA IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

RHEUMATIC PATIENTS TREATMENT AFTER THE INTRODUCTION OF BIOLOGICAL THERAPY - CLINICAL CASES IN PHARMACY PRACTICE

AVTOR / AUTHOR:
Darja Ogulin, mag. farm., mag. ekon. in posl. ved

Dolenjske lekarne Novo mesto, Kandijska cesta 1, 8000 Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: darjamuc1@gmail.com

1 UVOD

Revmatični bolniki imajo v Sloveniji na voljo biološka zdravila iz različnih skupin. Za zdravljenje revmatičnih bolezni se najpogosteje uporabljajo biološka zdravila iz skupine tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α) (1).

TNF-α je ključni mediator vnetja in imunskega sistema. Direktna vezava in nevtralizacija TNF-α zavira in ima vpliv na številne specifične poti in odzive imunskega sistema, zato lahko zaviralci TNF-α prispevajo k oslabljenemu imunskemu sistemu organizma in povečani občutljivosti za okužbe. Posledično lahko pričakujemo pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce TNF-α, večjo pojavnost nalezljivih okužb (2, 3, 4).

V prispevku se bomo osredotočili na obravnavo revmatičnega bolnika v lekarni ob uvedeni biološki terapiji z zaviralci TNF-α in problematiko krepitve imunskega sistema ter pojavljanja potencialnih okužb pri biološki terapiji revmatičnih bolezni.

2 KLINIČNA PRIMERA IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

2.1 PRIMER 1

2.1.1 OPIS PRIMERA

Gospa, stara 37 let, je dobila zdravilo, ki ga je predpisal zdravnik specialist:
- *golimumab 50 mg.*

Iz pogovora smo izvedeli, da ima gospa psoriatični artritis in je nekaj odmerkov golimumaba prejela v specialistični ambulanti. Gospo je zanimalo, na kaj mora biti pozorna pri jemanju zdravila.

Svetovanje bolniku v lekarni:
Bolnici smo pojasnili, kako pravilno in varno uporabljati predpisano zdravilo (odmerjanje, časovni okvir jemanja, način aplikacije in ostalo). Razložili smo ji, da se pri aplikaciji

zdravila lahko pojavijo rdečina in druge lokalne reakcije. Opozorili smo jo, da mora zdravilo prenesti domov čim hitreje in v ustrezni hladilni torbici ter ga shranjevati v hladilniku pri 2-8°C, zaščiteno pred svetlobo, paziti mora, da ne zamrzne. Prav tako smo jo opozorili, da zdravilo golimumab lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj se lahko pojavi omotičnost. Svetovali smo ji, da naj bo pozorna ob kakršnikoli okužbi, saj se pri uporabi golimumaba lahko razvijejo tudi hujše okužbe. Gospo smo opozorili, da naj se v primeru težav, kot so na primer dolgotrajen kašelj ali/in povišana temperatura, obrne na osebnega zdravnika ali zdravnika specialista.

Po petih mesecih terapije z golimumabom je bolnica prišla v lekarno in želela kupiti za dvig odpornosti naslednje zdravilo:
- *suhi sok, izstisnjen iz ameriškega slamnika, 80 mg, v obliki tablet.*

Iz pogovora smo izvedeli, da je imela zadnjo okužbo pred dvema tednoma.

Svetovanje bolniku v lekarni:
Bolnico smo opozorili, da je pojav zmanjšane imunske odpornosti verjetno posledica uporabe biološkega zdravila golimumaba. Povedala je, da se ji prehladi ponavljajo in da se zelo hitro prehladi, zato bi rada okrepila imunski sistem. Glede na njeno diagnozo in terapijo smo ji odsvetovali uporabo omenjenega pripravka ameriškega slamnika, saj smo ob pregledu interakcij med golimumabom in suhim iztisnjenim sokom ameriškega slamnika zaznali interakcijo stopnje D. Iz previdnosti smo ji odsvetovali uporabo ostalih zdravil in pripravkov, ki vplivajo na imunski sistem, in ji priporočili okrepitev imunskega sistema z nefarmakološkimi ukrepi, kot je način življenja z manj stresa, zmerna telesna dejavnost in podobno.

2.1.2 DISKUSIJA

Pri svetovanju bolniku ob prvi izdaji golimumaba in drugih zaviralcev TNF-α lekarniški farmacevt opozori bolnika na najbolj pogoste neželene učinke zdravila in načine ukrepanja ob pojavu le-teh.

Pri subkutani administraciji zaviralcev TNF-α na mestu vboda bolniki najpogosteje doživijo zbadanje, draženje in/ali eritem na mestu injiciranja. Večina revmatičnih pacientov aplikacijo zaviralcev TNF-α sicer dobro prenaša, vendar izvedene študije kažejo, da 2 do 11 odstotkov bolnikov pri aplikaciji golimumaba doživi omenjene neželene učinke (3, 5). V primeru, da pride do lokalne reakcije pri subkutani uporabi biološkega zdravila, svetujemo bolnici hlajenje in počitek, v primeru večjih težav pa uporabo antihistaminika v obliki gela ali tablet. Bolnica si lahko sama injicira golimumab enkrat na mesec, na isti datum vsak mesec, po ustreznem usposabljanju iz tehnike subkutanega injiciranja. Injicira si celotno količino zdravila v skladu z obsežnimi navodili za injiciranje (6). Po subkutani aplikaciji golimumaba se lahko pojavi omotica, po uporabi adalimumaba pa se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida, zato v kolikor se omenjeni učinki pojavijo, odsvetujemo vožnjo in upravljanje s stroji (6, 7). Zaradi problematike z vidika okužb pri terapiji z zaviralci TNF-α (3, 4) bolnico opozorimo tudi, da spremlja pojav kakršnekoli okužbe. Pri golimumabu in certolizumab pegolu, ki sta novejša predstavnika zaviralcev TNF-α, so informacije o povečanem tveganju za infekcije omejene in večinoma temeljijo na podlagi randominiziranih kontroliranih študij (8), zato je smiselno, da bolnico opozorimo, da sporoči farmacevtu ali zdravniku kakršen koli neželen učinek, ki se pojavi ob terapiji z golimumabom.

Ker je terapija z biološkimi zdravili iz skupine zaviralcev TNF-α lahko problematična z vidika okužb (3, 4), bolniki poskušajo dvigniti odpornost z različnimi pripravki. Pri uporabi zaviralcev TNF-α lahko pride do interakcij z zdravili, dostopnimi brez recepta, prehranskimi dopolnili in drugimi pripravki. Posledice interakcij so lahko spremembe kliničnega učinka biološkega zdravila in večje tveganje za pojav neželenih učinkov (9). Pripravki ameriškega slamnika vplivajo na delovanje imunskega sistema, mehanizem imunostimulativnega delovanja ameriškega slamnika je zapleten in ga še niso povsem pojasnili (10). Na podlagi študij imajo pripravki iz ameriškega slamnika imunostimulativno delovanje, zato lahko zmanjšajo terapevtski učinek golimumaba in drugih imunosupresivov. V tem primeru omenjeni pripravki niso priporočeni (10, 11). Tudi nekateri vitamini (A, B, C, D, E) vplivajo na delovanje imunskega sistema (12). Pri revmatičnih bolnikih z uvedeno terapijo z zaviralci TNF-α zaradi previdnosti in pomanjkanja študij, ki bi nakazovale varnost uporabe, odsvetujemo uporabo zdravil, prehranskih dopolnil in drugih pripravkov, ki imajo vpliv na imunski sistem. Poleg tega je revmatoidni artritis kronična, vnetna, sistemska avtoimunska bolezen neznane etiologije (13), pri kateri je v skladu s strokovnimi podatki iz literature ameriški slamnik kontraindiciran (10). Tudi pripravki, ki vsebujejo kurkumin in katehine iz zelenega čaja lahko vplivajo na delovanje zaviralcev TNF-α, zato uporabo

le-teh prav tako odsvetujemo, saj se v nasprotnem primeru lahko zveča možnost pojava tuberkuloze ali pospeši aktiviranje latentne okužbe (9).

ALI STE VEDELI?
Revmatičnim bolnikom z uvedenim zaviralcem TNF-α odsvetujemo uporabo zdravil, prehranskih dopolnil in drugih pripravkov, ki vplivajo na imunski sistem.

V tem primeru je smiselno, da bolnici za dvig odpornosti svetujemo nefarmakološke ukrepe. Najpomembnejši ukrep pri krepitvi imunskega sistema je zmanjšanje stresa. Akutni stres stimulira imunski sistem, medtem ko ga kronični zavira. Neobvladovanje stresa dalj časa lahko vodi v kronični stres in oslabitev imunskega sistema (14). Bolnici zato svetujemo, da se izogiba dolgotrajnemu stresu in uporablja različne načine za zmanjšanje stresa, kot so zmerna telesna dejavnost, ustrezna prehrana, uporaba različnih sprostitvenih tehnik in podobno.

2.2 PRIMER 2

2.2.1 OPIS PRIMERA

Bolnica, stara 43 let, pride v lekarno od osebnega zdravnika z naslednjimi recepti:
- paracetamol 500 mg,
- tobramicin 3mg/ml kapljice za oko,
- terbinafin 10mg/g krema.

Pove, da ima že en teden povišano telesno temperaturo in nekaj dni vnete oči. Ima konjunktivitis. Težave s kožo med prsti na nogah ima že dlje časa, saj se ji okužbe ponavljajo. Prav tako ima pogosto herpes na ustnicah.

Svetovanje bolniku v lekarni:
Bolnici izdamo predpisana zdravila in svetujemo o uporabi zdravil. Pri pregledu terapije preko kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ) opazimo, da bolnica prejema tudi zaviralec TNF-α, adalimumab. Bolnica tega podatka v lekarni ne pove. Po pogovoru ugotovimo, da uporablja biološko zdravilo dve leti, in sicer za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Opozorimo jo na možnost pogostejšega in hitrejšega pojava okužb pri terapiji z biološkim zdravilom. Bolnici razložimo, da so omenjene okužbe (bakterijske, glivične in virusne okužbe) lahko posledica uporabe biološkega zdravila in naj se v primeru večjih težav obrne na revmatologa ali osebnega zdravnika. Opozorimo, da se zapleti zaradi okužb lahko pojavijo še daljši čas po ukinitvi biološkega zdravila. Svetujemo ji tudi preventivne ukrepe za preprečevanje možnih okužb, na primer umivanje rok, izogibanje povzročiteljem okužb, ipd.

2.2.2 DISKUSIJA
Iz pregleda terapije je razvidno, da bolnica prejema biološko zdravilo zaviralec TNF-α adalimumab, kar nakazuje na problematiko z vidika okužb pri terapiji z zaviralci TNF-α. V nadaljevanju podajamo podrobnejšo obrazložitev o pridobljenih podatkih glede pojavljanja okužb pri terapiji z zaviralci TNF-α in tveganjih pri uporabi le-teh pri revmatičnih bolnikih.

V smislu zagotavljanja varnosti terapij z biološkimi zdravili so tveganja za okužbe, tudi reaktivacije latentnih, pomemben dejavnik (3). Zaviralci TNF-α bistveno zmanjšajo invalidnost pri bolnikih s hujšo obliko revmatoidnega artritisa, po drugi strani je potrebna previdnost pri uporabi zaradi tveganj za okužbe (4).

Iz pregleda terapije in po pogovoru z gospo je razvidno, da se pri bolnici pojavljajo baterijske, glivične in virusne okužbe. V literaturi so dobro dokumentirane tako virusne, bakterijske, glivične kot tudi okužbe s preživalmi pri pacientih, ki so prejemali zaviralce TNF-α, ne glede, če so jih uporabljali kot monoterapijo ali kot kombinacijo z drugimi imunosupresivnimi učinkovinami (2). Biološka terapija je povezana s povečanim tveganjem za okužbe, zato je potrebno preprečevati okužbe, še posebej resne ter aktivne okužbe (3, 4, 6, 7, 15). Okužbe in zapleti okužb se lahko pojavijo še nekaj mesecev po ukinitvi zaviralca TNF-α, v primeru adalimumaba tudi do 4 mesece po ukinitvi zdravila (6, 7). V eni od študij so ugotovili, da so klinično pomembne invazivne glivične okužbe relativno običajne pri pacientih, ki prejemajo terapijo z zaviralci TNF-α. Pri tem so ugotovili, da se največ okužb pojavlja pri uporabi infliksimaba, sledi etanercept in nekaj primerov omenjenih glivičnih okužb je bilo opisanih tudi pri terapiji z adalimumabom (2).

ALI STE VEDELI?

Bolniki, ki uporabljajo zaviralce TNF-α, so bolj dovzetni za resne okužbe. Tudi več mesecev po ukinitvi zdravila je večja možnost pojava resne okužbe in zapletov.

Neželeni učinki omenjene skupine zdravil vključujejo tudi zvečano možnost pojava virusnih infekcij in reaktivacije virusov. Tovrstne infekcije imajo pogosto atipično klinično sliko, kar ovira hitro postavitev diagnoze in zdravljenja ter posledično klinični izid okužbe (8). Pacienti, ki prejemajo terapijo z omenjenimi biološkimi zdravili, imajo večjo možnost okužb z virusom herpes simplex in legionelo (3). Pacienti, ki prejemajo terapijo z zaviralci TNF-α (adalimumab, etanercept, infliksimab) imajo 3-krat večjo verjetnost za pojav okužbe z virusom herpes zoster v primerjavi z ostalo populacijo (8). Prav tako imajo pacienti z revmatoidnim artritisom večje tveganje za okužbo z virusom herpes zoster kot tisti, ki revmatoidnega artritisa nimajo. Iz literature je razvidno, da se z uporabo bioloških zdravil poveča tveganje za okužbe z virusom herpes zoster (3). Pri pacientih, ki prejemajo biološko terapijo, je zelo pomembno zgodnje odkritje znakov in simptomov okužbe z virusom herpes zoster in zgodnje zdravljenje ter preprečitev možnih komplikacij in zapletov, kot so postherpetična nevralgija, optični nevritis, aseptični meningitis in meningoencefalitis (8).
Farmacevt v lekarni naj bi prepoznal in ocenil resnost znakov in simptomov, ki mu jih bolnik pove. Ključnega pomena je pravočasno prepoznavanje okužbe in pravočasno zdravljenje, da ne pride do resnejših okužb in zapletov. Pri omenjenih bolnikih se namreč lahko pojavijo zapleti, ki so lahko v nekaj urah tudi usodni. Sprva se pojavljajo običajne bakterijske okužbe ran, zgornjih dihal in urinske infekcije, nato se po nekaj mesecih zdravljenja lahko pojavijo oportunistične okužbe (9). Pri uporabi zaviralcev TNF-α, ki so nekaj časa že v uporabi (adalimumab, etanercept, infliksimab), so resne bakterijske okužbe dobro dokumentirane v številnih registrih in bazah podatkov. Povečano tveganje je ugotovljeno pri vseh treh omenjenih zaviralcih TNF-α, zlasti v prvih šestih mesecih od začetka zdravljenja, in sicer poročajo o povečani stopnji pljučnic in resnih okužb kože ter mehkih tkiv (3). Pljučnica je ena od najpogosteje dokumentiranih resnih infekcij (2, 3). Pri tem je pomembno, da ob pojavu suhega neproduktivnega kašlja, ki se poslabša po aplikaciji adalimumaba, bolnik obišče zdravnika, da se izključi intersticijska pljučnica. V primeru pojava omenjene infekcije je potrebno čim hitreje ukrepati, da preprečimo neželene zaplete, vključno s smrtjo. Poročali so že o pojavu intersticijske pljučnice pri infliksimabu, etanerceptu in tudi adalimumabu, zato je potrebna večja previdnost pri njihovi uporabi (15). Če se pojavijo znaki okužbe, kot so povišana telesna temperatura, kašelj, hripavost, bolečine v spodnjem delu hrbta, boleče in oteženo uriniranje, podplutbe ali krvavitve ter slabo počutje, je nujen posvet z zdravnikom (9).

ALI STE VEDELI?

Pri bolnikih, ki uporabljajo zaviralce TNF-α, in imajo resno okužbo se lahko pojavijo zapleti, ki so lahko v nekaj urah tudi usodni.

Na področju varne uporabe nekaterih bioloških zdravil, ki so starejši predstavniki zaviralcev TNF-α (etanercept, infliksimab in adalimumab), so izvedene številne raziskave (randominizirane, retrospektivne) in metaanalize, obstajajo nacionalni registri bolnikov in opisi primerov pojavljanja okužb in njihovih zapletov, s katerimi zagotavljamo dragocen vir informacij za varnost terapije z biološkimi zdravili (3). Preprečevanje in opozarjanje na večje tveganje za okužbe ter poročanje o pojavu omenjenih neželenih učinkov, predvsem pri novejših bioloških zdravilih, je poglavitna skrb vseh zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo pri obravnavi bolnika, ki prejema biološka zdravila.
V primeru pojava hujše okužbe bolniku specialist prekine terapijo z biološkim zdravilom dokler se le-ta ne pozdravi. Možna je ponovna uvedba zdravila, ko ni prisotnih kontraindikacij. Ko je bolnik brez okužb, lahko specialist ponovno uvede biološko zdravilo (4).

Revmatičnim bolnikom, ki prejemajo biološko zdravilo, je smiselno svetovati preventivne ukrepe za preprečevanje okužb, in sicer pogosto umivanje rok, izogibanje in preprečevanje stikov z ljudmi, ki imajo okužbe in cepljenje svojcev (9). Hkrati je bistvenega pomena, da lekarniški farmacevti prepoznajo simptome in znake spremljajočih neželenih učinkov zdravil in posledice oslabljenega imunskega sistema (prehladna obolenja, gripi podobni simptomi in znaki, okužbe zgornjih dihal, ipd.), kjer lahko svetujejo samozdravljenje. Zelo pomembno je, da bolniki in njihovi skrbniki znajo prepoznati resnejše okužbe in kako pri tem ukrepati. Pomembno je tudi, da znajo bolniki preprečiti potencialne okužbe s preventivnimi ukrepi. Terapijo z biološkim zdravilom morajo dobro poznati ter razumeti pomen pravočasnega zdravljenja okužb.

3 SKLEP

V določenih primerih so okužbe bolnikov z revmatičnimi boleznimi, ki so uporabljali zaviralce TNF-α, povzročile hude, celo usodne zaplete, zato svetujemo revmatičnim bolnikom z omenjeno terapijo, da so pozorni na pojav neželenih učinkov, zlasti prvih šest mesecev po uvedbi terapije, v primeru povečanja odmerka ali pri uvedbi kombinacije z drugimi imunosupresivi. Revmatičnim bolnikom, ki prejemajo zaviralce TNF-α, zaradi pomanjkanja informacij odsvetujemo uporabo zdravil, prehranskih dopolnil in drugih pripravkov, ki vplivajo na imunski sistem.

Pri blažjih in kratek čas trajajočih okužbah lahko lekarniški farmacevt svetuje samozdravljenje po izdelanih protokolih samozdravljenja. V kolikor lekarniški farmacevt prepozna znake in simptome, ki nakazujejo na hujše okužbe ali ugotovi dalj časa trajajočo okužbo, pacienta napoti na posvet k zdravniku oziroma specialistu. S preprečevanjem okužb in njihovih zapletov vsi vključeni zdravstveni delavci prispevamo k varni uporabi bioloških zdravil pri bolnikih z revmatičnimi obolenji.

4 LITERATURA

1. *Tayar JH, Lopez-Olivo MA in Suarez-Almazor ME. Adalimumab: 8 years of experience in rheumatoid arthritis 2013; 8(2): 165-184.*
2. *Tsiodras S, Saminis G, Boumpas DT et al. Fungal Infections Complicating Tumor Necrosis Factor α Blockade Therapy. Mayo Clin Proc 2008; 83 (2): 181-194.*
3. *Horton SC, Nam JL, Buch MH. Safety of biologics in rheumatoid arthritis. Int J Clin Rheumatol 2012; 7(4): 425-451.*
4. *Lama A, Saikia H. Targeted therapies for rheumatoid arthritis: A review. IJPSR 2011; 2 (5): 1116-1134.*
5. *Jeffrey RC, Jasvinder AS. Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. Clin Ther 2011; 33 (6): 679-707.*
6. *European Medicines Agency. SmPC zdravila Simponi. http://www.emea.europa.eu/ dostopano: 24. 06. 2013.*
7. *European Medicines Agency. SmPC zdravila Humira. http://www.emea.europa.eu/ dostopano: 26. 06. 2013.*
8. *Di Constanzo L, Ayala F, Megna M et al. The risk of herpes zoster in the anti-TNF-α era: a case report and review of the literaature. J Dermatol Case Rep 2013; 7 (1): 1-4.*
9. *Rathee P, Chaudhary H, Rathee S et al. Immunosuppressant: A Review The Pharma Innovation Journal 2012; 1 (12): 90-101.*
10. *Kreft S, Kočevar Glavač N. et al. Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin, Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2013.*
11. *LEXI.COMP. Interakcije golimumaba (Simponi) in suhi, izstisnjeni sok ameriškega slamnika 80 mg (Immunal): http://online.lexi.com/lco/action/interact. Dostopano: 28.06.2013.*
12. *Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Immunol 2008; 8: 685-698.*
13. *Lukas C, Combe B, Morel J. Rheumatoid arthritis and the evollution of therapy: from symptomatic to bench-to-bedside biological drugs Future Rheumatol 2007; 2(2): 143-152.*
14. *Niess JH, Mönnikes H, Dignass AU et al. Review on the Influence of Stress on Immune Mediators, Neuropeptides and Hormones with Relevance for Inflammatory Bowel Disease. Digestion 2002; 65: 131-140.*
15. *Jamazaki H, Isogai S, Sekurai T et al. A case of adalimumab-associated interstitial pneumonia with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2010; 20: 518-521.*

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI PRI REVMATIČNIH TEŽAVAH

NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN RHEUMATIC DISORDERS

AVTOR / AUTHOR:
Tjaša Abram mag.farm., spec.

Zasavske lekarne Trbovlje, Lekarna Zagorje, Ulica talcev 4c, 1410 Zagorje ob Savi

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
tjasa.abram@zasavske-lekarne.si

1 UVOD

Samozdravljenje v ožjem pomenu besede pomeni uporabo zdravil brez recepta, ki ga bolniki izvajajo na lastno pobudo in odgovornost. V širšem pomenu pa zajema še druge dejavnosti, ki ohranjajo zdravje in odpravljajo manjše zdravstvene težave (1). Tudi pri revmatičnih boleznih so farmakološki in nefarmakološki ukrepi pomembni za ohranjanje kakovosti življenja.

Revmatične težave, ki vključujejo bolečine v sklepih, mišicah ali hrbtenici, so med najpogostejšimi vzroki zaradi katerih ljudje obiščejo osebnega zdravnika. Pogosto jih povzroča nezdrav način življenja s sedečim delom, prisilnimi držami, prevelikimi obremenitvami in telesno nedejavnostjo, katere posledica je pogosto debelost. Težave lahko povzroča tudi pretirana športna dejavnost. Ponavljanje revmatičnih težav lahko vodi v nastanek revmatične bolezni (2). Simptomi se pri različnih revmatičnih boleznih med seboj razlikujejo, skupni simptom pa je bolečina. Zelo značilni simptomi so še otekline, jutranja okorelost, deformacije sklepov in hrbtenice ter določeni sistemski znaki (utrujenost in hujšanje) (3).

V javni lekarni se srečujemo z dvema skupinama bolnikov:
- bolniki, ki imajo revmatične težave (predvsem bolečine) in
- bolniki, ki imajo ugotovljeno ali neugotovljeno revmatično obolenje.

Nefarmakološki ukrepi pri revmatičnih težavah vključujejo spremembo načina življenja s prilagoditvijo telesne dejavnosti, zmanjšanjem telesne teže, uporabo pravilnih položajev pri delu in pravilno telesno držo. Pri revmatičnih boleznih pa vključujejo tudi fizioterapijo, delovno terapijo, zdraviliško zdravljenje, izobraževanje o bolezni in psihološko podporo. Poleg tega so za dobro počutje revmatika pomembni še drugi dejavniki: bivalni pogoji, primerna obleka in obutev ter higienski pogoji.

2 OPIS PRIMEROV

2.1 PRIMER 1

Gospa stara 53 let je pred dvema letoma prvič obiskala lekarno zaradi bolečin v zapestju. Pri vožnji s kolesom po klancu navzdol naenkrat ni mogla stisniti zavor. Imela je občutek, kot da so se ji v zapestju in dlaneh »zaskočili« sklepi, ob tem je čutila bolečine. Slabše je bilo na levi roki. Težave je pripisala povečani telesni aktivnosti. V lekarni je kupila gel z diklofenakom, katerega je uporabljala nekaj dni.
Čez nekaj tednov so se težave ponovno pojavile. Pričelo ji je zategovati palec in mezinec na desni roki, čutila je, da ji otekajo sklepi, imela je bolečine. Zaradi teh težav smo ji svetovali obisk pri osebnem zdravniku, ki ji je predpisal zdravilo meloksikam. Po 10 dneh ni bilo bistvenega izboljšanja, zato se je zdravnik kljub težavam z želodcem v preteklosti (ulkus) odločil za zamenjavo nesteroidnega antirevmatika (NSAR) in predpisal ketoprofen. Po približno tednu dni so otekline izginile, bolečine so se zmanjšale, pojavili so se gastrointestinalni neželeni učinki, zato je bilo po-

trebno ketoprofen ukiniti. Gospa je še vedno težko stisnila pest, čutila je zategovanje. Osebni zdravnik jo je napotil k specialistu ortopedu, ki je ugotovil ukleščen živec v zapestju in svetoval ustrezen poseg za sprostitev živca, ki je bil kasneje tudi izveden. Ob tem je gospa ponovno prejela NSAR in težave z želodcem so se ponovile.
Po posegu se je stanje izboljšalo, vendar so bile bolečine še prisotne. Čez nekaj mesecev so se pojavile otekline sklepov na obeh dlaneh, sklepi so bili vijolične barve in topli. Ob obisku lekarne smo gospe najprej svetovali hlajenje sklepov z ledom, nato še lokalno uporabo NSAR in obisk zdravnika. Ta jo je napotil k specialistu revmatologu, ki je ugotovil povišane vnetne faktorje, revmatoidni faktor pa je imel mejno vrednost. Po dodatnih opravljenih preiskavah je bilo ugotovljeno, da gre verjetno za simptome revmatoidnega artritisa. Gospa je vsake 4 tedne v sklepe dobivala injekcije metilprednizolona, ki so ji za krajši čas zmanjšale bolečino in otekline. Po tretjem ciklusu ni bilo več izboljšanja, počutila se je šibko, tresla se je in imela povišan srčni utrip.

Spomladi je imela povišano vrednost revmatoidnega faktorja in povišane vnetne parametre. Zdravnik ji je predlagal zdravljenje z enim od imunomodulirajočih zdravil - metotreksatom. Zaradi težav z želodcem v preteklosti tega zdravila ni želela. Predlagal ji je možnost uvedbe biološkega zdravila, vendar samoplačniško, ker še niso bili izvedeni vsi diagnostični postopki in konziliarni posvet. Gospa tega finančno ni zmogla. Zdravnik se je ob uvedbi etorikoksiba odločil za sočasno fizioterapijo in delovno terapijo. Jeseni je ponovno naročena na preiskave.

Še vedno ima otrdele in otekle sklepe, večkrat so ti vijolične barve, posebno na levi roki. Zaradi tega ima težave pri vsakodnevnih opravilih, oblačenju in negi. Ponoči ima hude bolečine, zato slabo spi. Zdravil ne jemlje redno zaradi neželenih učinkov.

V lekarni smo ji svetovali ohranjanje telesne aktivnosti za krepitev mišic, ustrezno prehrano, bogato z vitaminom D in kalcijem, ter povečan vnos omega-3 maščobnih kislin, ki imajo močan protivnetni učinek in lahko pripomorejo k zmanjšanju vnetja pri revmatoidnem artritisu (4). Gospa je zelo vitka, v času bolezni je tudi izgubila nekaj kilogramov, zato smo jo še posebej opozorili na ohranjanje mišične mase in ukrepe za preprečevanje osteoporoze. Ob toplih in oteklih sklepih naj izvaja masažo z ledom, kadar pa čuti otrdele sklepe, lahko pred spanjem uporabi tople parafinske obloge. Za izboljšanje spanja naj pred spanjem poskusi s toplo kopeljo ali prho in ogrevanjem postelje z električno blazino.

ALI STE VEDELI?

- Da je redna telesna vadba pomembna za ohranjanje gibljivosti sklepov, mišične mase in kostne gostote.
- Da se med nosečnostjo lahko simptomi nekaterih revmatičnih bolezni izboljšajo.
- Da številni bolniki z revmatičnimi boleznimi doživijo ob deževnem in vlažnem vremenu poslabšanje bolezni.
- Da lahko nekateri bolniki z revmatoidnim artritisom zmanjšajo simptome bolezni s pomočjo vegetarijanske prehrane.

2.2 PRIMER 2

Mlada mamica z diagnozo psoriaze je nekaj mesecev po prvem porodu začela čutiti bolečine v hrbtenici. Pripisovala jih je naporom ob negi otroka. Bolečine so se stopnjevale, zato ji je zdravnik po prenehanju dojenja predpisal diklofenak. Ker je čez nekaj mesecev ponovno zanosila, zdravila ni več jemala, težave z bolečinami v hrbtenici pa so minile. Nekaj mesecev po drugem porodu so se bolečine ponovno pojavile v hrbtenici in tudi medenici. Zjutraj se je težko razgibala. Ob hujših bolečinah je obiskala zdravnika, ki ji je občasno predpisal diklofenak. Po tretjem porodu pa so bile bolečine vse hujše, laboratorijski testi so pokazali prisotnost kazalcev vnetja, zato jo je osebni zdravnik napotil k revmatologu, ki je postavil diagnozo psoriatičnega artritisa. Po izvedenih preiskavah, ki so pokazale spremembe na hrbtenici, je zdravnik najprej predpisal zdravilo sulfasalazin, ki je bolnici povzročalo hude slabosti, zato ga je zamenjal za metotreksat v kombinaciji s folno kislino. Zdravilo gospa zadovoljivo prenaša, jemlje ga skoraj tri mesece. V tem času so se bolečine zmanjšale, zadovoljivo jih obvladuje s paracetamolom.

Vzporedno z obiski zdravnika je gospa obiskovala lekarno, kjer smo ji svetovali paracetamol, če bolečine niso hude, povečanje telesne dejavnosti za krepitev mišic in zmanjšanje telesne mase, saj je po dveh porodih pridobila kar nekaj kilogramov. S temi ukrepi je bolečino in gibljivost zadovoljivo obvladovala. Po tretjem porodu in uvedbi terapije smo ji svetovali zmanjšanje telesne mase s pomočjo povečane

telesne aktivnosti in ustrezne prehrane, saj je gospa tudi po tretji nosečnosti pridobila nekaj kilogramov. Pri teh prizadevanjih jo podpira in sodeluje vsa družina.

3 RAZPRAVA

Oba primera kažeta, da je pot od prvih revmatičnih težav do postavitve diagnoze in zdravljenja lahko zelo dolga. V prvem primeru je imela bolnica najprej težave z ukleščenim živcem, šele nato so se pokazali bolj izraziti znaki revmatičnega obolenja. V drugem primeru so verjetno h kasnejši diagnozi prispevale nosečnosti, saj je v tem času prišlo do izboljšanja bolezni. To se zgodi pri približno 80% bolnic z nekaterimi revmatičnimi boleznimi (2). Obe bolnici sta vzporedno z obiski zdravnika iskali še druge načine za lajšanje težav. Z nasveti za izvajanje nefarmakoloških ukrepov smo obema pomagali pri lajšanju bolečin in izboljšanju kakovosti življenja.

4 SKLEP

Nefarmakološki ukrepi lahko izboljšajo kvaliteto življenja pri bolnikih ki imajo revmatične bolezni, opozoriti pa jih je potrebno, da ob tem ne opuščajo predpisanega zdravljenja z zdravili.

5 LITERATURA

1. *Pisk N. Samozdravljenje: priročnik za bolnike. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana 2011: 14-18.*
2. *Spletni priročnik za revmatike. http://revma.net Dostopano: 22-6-2013.*
3. *Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics 5th edition. Churchill Livingstone Elsevier, London 2012.*
4. *Arthritis Research UK. http://arthritisresearchuk.org Dostopano: 24-6-2013.*

KLINIČNI PRIMERI REVMATIČNIH BOLNIKOV V SPECIALISTIČNI AMBULANTNI OBRAVNAVI: POTEK BOLEZNI IN IZZIVI PRI SVETOVANJU

RHEUMATIC PATIENT IN OUT-PATIENT HOSPITAL SETTING – CLINICAL CASE: DISEASE PROGRESS AND COUNSELLING CHALLENGES

AVTOR / AUTHOR:
Tomislav Laptoš, mag. farm.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
tomi.laptos@kclj.si

1 UVOD

Farmakološko obvladovanje revmatičnih bolezni zaradi še ne povsem poznane etiologije vključuje uporabo enega ali več temeljnih sinteznih zdravil (DMARD), ki jih v zadnjem času dopolnjujejo temeljna biološka zdravila iz skupin zaviralcev tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), interlevkina-6 ali rituksimab, ki deluje proti limfocitom B (1). Pridružene bolezni ali obvladovanje neželenih učinkov, kot je na primer osteoporoza zaradi uporabe glukokortikoidov (2), pogosto privedejo do polifarmakoterapije. Rezultati ene od študij kažejo, da se ta pojavlja pri 95 % bolnikov z revmatoidnim artritisom (3).

Lekarniški farmacevt ima pri obravnavi revmatičnega bolnika pomembno vlogo. Zagotavljanje visoke zavzetosti za zdravljenje, ki je ključna za uspehe zdravljenja, je odvisna tudi od načina svetovanja ob uvedbi terapije (4, 5). Bolniki so praviloma zelo motivirani za zdravljenje v začetnem obdobju bolezni, ko so prisotne bolečine, jutranja okorelost in splošno slabo počutje. Ko težave izzvenijo, pa zavzetost za zdravljenje popusti (6). Posledice nepravilne uporabe zdravil zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij, slabe biološke uporabnosti zdravil in zapletenih shem odmerjanja (npr. v primeru metilprednizolona) posredno ali neposredno vplivajo na izide zdravljenja.

2 OPIS

Bolnica, stara 75, se od leta 2007 vodi v revmatološki ambulanti zaradi serološko negativnega revmatoidnega artritisa. Ob postavitvi diagnoze je navajala znatne bolečine in otekline malih sklepov okončin, zapestij in ramen, stopnjo bolečino je po vizualno analogni skali (VAS) ocenila na vrednost med 6 in 7 od 10. V temeljni terapiji je prejemala metotreksat v odmerku 15 mg/teden in tekom celotnega zdravljenja metilprednizolon v vzdrževalnem odmerku med 4 in 6 mg enkrat dnevno. Zaradi neučinkovitosti je bil odmerek metotreksata kasneje povišan na 20 mg/teden, temu je bil naknadno dodan še sulfasalazin.

Metotreksatu in sulfasalazinu je bil v letu 2008 dodan klorokin, ki je primarno antimalarik z imunomodulatornim de-

lovanjem. Ta v Sloveniji nima dovoljenja za promet in se ga uporablja kot interventno uvoženo zdravilo za potrebe posamičnega zdravljenja na predlog klinike ali kliničnega oddelka (1). Kombinacija vseh treh zdravil je bila kasneje zamenjana za leflunomid. Tudi ob odmerku leflunomida 20 mg in metilprednizolona 6 mg enkrat dnevno je bolnica leto kasneje navajala oteklost sklepov in slabšo moč v rokah, bolečino po VAS pa ocenila na 7,5 od 10. Revmatolog se je na podlagi laboratorijskih vrednosti odločil za ponovno uvedbo metotreksata v odmerku 12,5 mg/tedensko, v primeru neučinkovitosti terapije pa predlagal uvedbo biološkega zdravila.

Gospe je bil spomladi 2010 uveden zaviralec TNF-α adalimumab v odmerku 40 mg enkrat na 14 dni subkutano. Še vedno je prejemala metilprednizolon v odmerku 6 mg in leflunomid 20 mg enkrat dnevno. Bolečinska simptomatika se je sprva izboljšala, saj je ocena po VAS znašala 6 od 10, vendar je na tej vrednosti vztrajala, slabša je bila tudi jutranja okorelost, ki je trajala tudi do popoldneva. Poleti 2011 je bil adalimumab zaradi neučinkovitosti ukinjen.

Biološko zdravilo je bilo ob nespremenjeni terapiji z leflunomidom in metilprednizolonom pozimi 2011 zamenjano za zaviralec interlevkina-6 tocilizumab, ki ga gospa v obliki infuzije prejema v odmerku 8 mg/kg telesne mase na 28 dni v okviru specialistične ambulantne obravnave. Po 28. aplikaciji tocilizumaba v avgustu 2013 je bolezen umirjena, saj gospa navaja dobro splošno počutje, jutranjo okorelost, ki traja do nekaj ur, bolečino pa VAS pa ocenjuje na 3 od 10. Trenutno ima poleg biološke terapije predpisana naslednja zdravila:

- Leflunomid tbl. 20 mg enkrat dnevno
- Metilprednizolon tbl. 4 mg enkrat dnevno
- Kalcijev karbonat tbl. 1 g enkrat dnevno
- Alfakalcidol caps. 1 µg enkrat dnevno
- Naproksen tbl. 375 mg 1 tbl. po potrebi
- Tramadol tbl. 100 mg 1 tbl. po potrebi
- Ibandronska kislina tbl. 150 mg enkrat mesečno
- Furosemid tbl. 40 mg enkrat dnevno
- Omeprazol caps. 20 mg enkrat dnevno
- Izosorbidmononitrat tbl. 40 mg dvakrat dnevno
- Lacidipin tbl. 4 mg enkrat dnevno
- Rosuvastatin tbl. 20 mg enkrat dnevno

Gospa ima navedene med drugimi naslednje diagnoze:

- RF (revmatoidni faktor) in ACPA (protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu) negativni erozivni revmatoidni artritis
- Poliartroza
- Esencialna (primarna) arterijska hipertenzija
- Postmenopavzalna osteoporoza
- Neopredeljena hiperlipidemija

3 DISKUSIJA

Opisani primer kaže, da je za doseganje želenih kliničnih učinkov pri revmatičnih bolnikih pogosto potrebna uporaba več imunomodulirajočih sinteznih zdravil, ob njihovi neučinkovitosti pa tudi bioloških zdravil. Večina slednjih, predvsem iz skupine zaviralcev TNF-α, je na voljo v obliki farmacevtskih oblik za subkutano uporabo, ki si jih bolnik po opravljeni edukaciji s strani medicinske sestre v specialistični ambulanti lahko aplicira sam (1). V primeru neučinkovitosti ali slabe prenosljivosti t.i. prve biološke linije, imajo specialisti v Sloveniji na voljo tudi monoklonski protitelesi tocilizumab, ki deluje na vnetni mediator interlevkin-6, in rituksimab, ki deluje na limfocite B (7, 8). Ker sta zdravili v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in se dajeta po intravenski poti, njuna aplikacija poteka v obliki specialističnih ambulantnih obravnav v okviru kliničnih oddelkov. Na enak način poteka tudi uporaba zaviralca TNF-a infliksimaba, ki se sicer lahko uporablja kot biološko zdravilo prve linije, vendar je zaradi poti dajanja primernejše za bolnike, ki si sami ne želijo aplicirati podkožnih oblik ali tiste, pri katerih gre zaradi nizke zavzetosti za zdravljenje pričakovati, da zdravila ne bodo uporabljali v skladu z navodili. Čeprav je v skladu z Aneksom št. 2 k Splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010 za vse tri omenjene učinkovine potrebno beleženje porabe na posamičnega bolnika (9), se ta podatek ne zapisuje na kartico zdravstvenega zavarovanja (KZZ) in lekarniškemu farmacevtu ni viden.

Dolgotrajna uporaba glukokortikoidov povečuje tveganje za razvoj ali poslabšanje osteoporoze (10) in po slovenskih smernicah za zdravljenje osteoporoze predstavlja dejavnik tveganja, ki ob potrjeni zmanjšani kostni gostoti zahteva farmakološko zdravljenje (2, 11). Najpogosteje se uporablja kombinacija difosfonata, kalcijevega karbonata in aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol in kalcitriol). Uporaba holekalciferola zaradi slabše absorpcije iz gastrointestinalnega trakta in slabše ledvične funkcije pri glukokortikoidni osteoporozi ni indicirana (2). Prav uvedba kalcijevega karbonata predstavlja pri načrtovanju ustreznega zdravljenja zaradi

pogostih in številnih farmakokinetičnih in redkeje farmakodinamičnih interakcij svojevrsten izziv. Iz literaturnih podatkov je razvidno, da kalcijev karbonat, kot tudi ostale kalcijeve soli, pri dolgotrajni uporabi vpliva na plazemske koncentracije zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), difosfonatov, določenih protimikrobnih učinkovin (cefuroksima, kinolonov in tetraciklinov), ščitničnih hormonov, glukokortikoidov, statinov, alopurinola in klorokina. Prav tako se lahko preko farmakodinamičnih interakcij zmanjšajo učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Največkrat zadošča eno do dvourni razmik med zdraviloma, razen v primeru klorokina, kjer se priporoča štiriurni razmik med odmerkoma slednjega in kalcijevega karbonata (12).

Previdnost pri umeščanju v načrt zdravljenja je potrebna tudi pri difosfonatih. Zaradi njihove slabe biološke uporabnosti po peroralni aplikaciji, ki ne presega 5 % (13), jih morajo bolniki jemati vsaj eno uro pred ostalimi zdravili in slediti ostalim priporočilom proizvajalca. Zmedo, predvsem pri starejših bolnikih, lahko povzroča sočasno jemanje ostalih zdravil, ki se prav tako odmerjajo na prazen želodec, kot so recimo ščitnični hormoni in starejši inhibitorji protonske črpalke. Pri bolnikih s polifarmakoterapijo je smiselna uporaba ibandronske kisline, ki se odmerja samo enkrat mesečno (14). Bolnik lahko glede na življenjski slog sam izbere določen dan (recimo prvo nedeljo) ali datum (recimo 1.) v mesecu.

Trenutna zakonodaja ne omogoča, da bi bolnika ob predpisu terapije oz. obravnavi v specialistični ambulanti, ki večinoma poteka v okviru kliničnih oddelkov bolnišnic, z zdravili za začetno zdravljenje oskrbela bolnišnična lekarna, zato odgovornost za pravilno svetovanje prevzema lekarniški farmacevt na primarnem nivoju. Ta pri svojem delu velikokrat nima ustreznih podatkov o terapiji, ki jo bolnik prejema, recimo v primeru zdravil z bolnišnične liste, ki se aplicirajo znotraj specialistične ambulantne obravnave (1) ali neregistriranih zdravil. Sistemsko rešitev, ki bi omenjene težave lahko odpravila, nakazuje uvedba elektronske izmenjave podatkov med izvajalci v okviru projekta eZdravje.

Svetovanje revmatičnemu bolniku s polifarmakoterapijo je zaradi naštetih dejavnikov kompleksen proces, ki ga dodatno otežuje dejstvo, da je bolniku naenkrat predpisano večje število novih zdravil. Priporočljivo je, da lekarniški farmacevt za bolnika izdela pisni načrt farmakoterapije, ki ga prilagodi priporočilom, predvidljivim interakcijam in če je možno, bolnikovim željam. V primeru metilprednizolona, kjer odmerjanje pogosto poteka po shemi z zniževanjem odmerkov, mu lahko izdela tudi časovni načrt s predvidenimi odmerki. Pozoren mora biti tudi na dejstvo, da bolnika opozori, da mu je bil zvišan ali znižan odmerek določenega zdravila, kar je pogosto pri metotreksatu ali metilprednizolonu, in na zdravila, ki mu jih je specialist zaradi neučinkovitosti ukinil. Slednje je zaradi neurejenega dostopa do bolnikove dokumentacije žal večkrat izjemno težko. Ker ti podatki niso zabeleženi na KZZ, je potrebno tudi, da bolnika povpraša po vseh zdravilih, ki jih prejema v okviru ambulantne obravnave (intravenska in neregistrirana zdravila).

4 SKLEP

Zaradi pogosto prisotne polifarmakoterapije, včasih pomanjkljivih podatkov o vseh zdravilih, ki jih bolnik prejema, in številnih interakcij med njimi, je svetovanje revmatičnim bolnikom zahteven proces. Lekarniški farmacevt lahko s pripravo načrta zdravljenja izboljša bolnikovo zavzetost za zdravljenje in tako doda svoj del v mozaik doseganja kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov zdravljenja.

ALI STE VEDELI?

- Da se polifarmakoterapija pojavlja pri 95 % bolnikov z revmatoidnim artritisom.
- Da pri revmatičnih bolnikih zavzetost za zdravljenje popusti, ko izzvenijo bolečine, jutranja okorelost in slabo počutje.
- Da lekarniški farmacevt nima ustreznega dostopa o zdravljenju na različnih ravneh zdravstva, čeprav ZZZS te podatke zbira.

5 LITERATURA

1. *Zavod za zdravstveno zavarovanje. Centralna baza zdravil. http://www.cbz.si/. Dostop: 02-09-2013.*
2. *Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Zdrav Vestn 2002; 71: 571-3.*
3. *Bagatini F, Blatt CR, et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol 2011; 51: 29-39.*
4. *Antolič R, Polič M, Stanovnik L et al. Interes za zdravljenje z zdravili. Med Razgl 2012; 51 (S1): 1-5.*

5. *Petek D. Ovire sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. Med Razgl 2002; 41: 321-7.*
6. *Medicina danes. Revmatoidni artritis: precejšnje možnosti za optimizacijo zdravljenja. http://www.medicina-danes.si. Dostop: 03-09-2013.*
7. *European Medicines Agency. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila RoActemra. http://www.ema.europa.eu/ema/. Dostop: 03-09-2013.*
8. *European Medicines Agency. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila MabThera. http://www.ema.europa.eu/ema/. Dostop: 03-09-2013.*
9. *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Aneks št. 2 k Splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010. http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/o/FF709F5DFC514F38C12578140028C543?OpenDocument. Dostop: 20-08-2013.*
10. *Solomon DH, Katz JN, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. Arthritis & Rheumatism 2002; 46 (12): 3136-42.*
11. *Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. Zdrav Vestn 2008; 77: 43-8.*
12. *Lexicomp. Interactions. online.lexi.com. Dostop: 03-09-2013.*
13. *Conte P, Guarneri V. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing Regimens. The Oncologist 2004; 9 (suppl 4): 28-37.*
14. *European Medicines Agency. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Bonviva. http://www.ema.europa.eu/ema/. Dostop: 03-09-2013.*

PREBRALI SMO ZA VAS

SHORT PHARMA NEWS

UREDILA:
prof. dr. Borut Štrukelj; Lidija Gerzej, mag. farm.
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

FLUKONAZOL IN NOSEČNOST: VEČJA VERJETNOST NEPRAVILNOSTI PRI NOVOROJENČKIH ZARADI TETROLOGIJE FALLOT

V procesu organogeneze se srce zarodka dokončno razvije v osmem tednu nosečnosti. Vsaka nepravilnost razvoja v tem obdobju vodi do prirojenih srčnih napak. Incidenca prirojenih srčnih napak je 0,8%, pri čemer je pojavnost tetralogije Fallot razmeroma redka, saj se med vsemi prirojenimi srčnimi napakami pojavi v 6%. Tetralogija Fallot je kombinacija napak v prekatnem pretinu, napačnega mesta aorte, zaradi česar teče oksigenirana kri iz desnega prekata v aorto, zoženja pljučne zaklopke in zadebelitve stene desnega prekata. Ker gre za štiri različne anomalije, govorimo o tetralogiji. Vzroki za nastanek prirojenih srčnih napak so zelo različni, v avgustovski številki ene od vodilnih znanstvenih revij na področju medicine, revije »New England Journal of Medicine« pa so raziskovalci objavili študijo, ki so jo preučevali od leta 1996 do 2011. V študijo so vključili 976.300 porodov in ugotavljali prirojene poškodbe plodu. Ugotovili so, da je med 7352 materami, ki so sistemsko jemale flukonazol v prvih treh mesecih nosečnosti (ne glede na odmerek) zabeleženo 210 fiziološko anatomskih nepravilnosti (2,86%), pri 968.236 materah, ki flukonazola med nosečnostjo niso jemale, pa 25.159 vseh nepravilnosti pri plodu (2,60%). Kljub statistično značilni razliki pa, celokupno gledano, bistvenih razlik med skupinama ni. Ko pa so raziskovalci podrobneje preučili vrsto prirojenih napak, so ugotovili kar trikrat večjo verjetnost nastanka prirojene srčne napake tetralogije Fallot pri sistemski uporabi flukonazola v prvem tromesečju nosečnosti, medtem, ko te nevarnosti pri itrakonazolu in ketokonazolu niso zasledili.

Vir: *Molgaard-Nielsen D et al: N Engl J Med 2013, 369: 830-839.*

METFORMIN USPEŠNO ZDRAVI KRONIČNI PERIODONTITIS PRI KADILCIH

Metformin je najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina iz skupine bigvanidnih antidiabetikov, ki se že dobrih šestdeset let uporablja za simptomatično zdravljenje sladkorne bolezni tipa II.

Med dolgoletno uporabo so diabetologi ugotovili, da je manj zlomov kosti pri tistih diabetikih, ki uporabljajo metformin. Omenjeni učinek so dokazali tudi na celičnih kulturah v pogojih »in vitro«, zato so se raziskovalci iz Oddelka za periodontične bolezni stomatološkega Instituta v Bangaloru, Indija, odločili za raziskavo, ki so jo objavili v avgustovski številki znanstvene revije« Journal of Periodontology«. Z namenom testirati učinek metformina na zdravljenje kroničnega periodontitisa, so izbrali 50 kadilcev, ki so imeli napredovano obzobno vnetje. Bolnike so razdelili v dve skupini. Po šestih mesecih je študijo uspešno končalo 45 bolnikov (23 bolnikov placebo skupine in 22 bolnikov, ki so prejemali metformin). Vsem so v obzobne žepke vbrizgali 1% metforminski gel (zdravljena skupina) oziorma gel brez zdravilne učinkovine (kontrolna skupina) in jim po šestih mesecih izmerili odstotek zmanjšanja napredovanja periodontitisa. Ugotovili so, da se je pri skupini, ki so ji vbrizgali 1% metforminski gel, umik dlesni zmanjšal za 3,17 mm, primerjalno s kontrolno skupino, kjer so zasledili le 0,87 mm zmanjšanje napredovanja umikanja dlesni zaradi kroničnega periodontitisa. Na osnovi teh spodbudnih rezultatov so se raziskovalci odločili za izpeljavo obširnejše, dvojno slepe, s placebom kontrolirane multicentrične klinične študije.

Vir: *Rao N.S. et al: J Periodontol 2013, 84: 1165-1171*

DEPRESIJA NI TIPIČNO ŽENSKA BOLEZEN

Raziskovalci iz Univerze v Michiganu so pod vodstvom dr. Lise A Martin v ugledni medicinski znanstveni reviji JAMA Psychiatry objavili raziskavo o pojavnosti depresivnih stanj, v katero so vključili 3310 žensk in 2382 moških, angleško govorečih odraslih prebivalcev iz ZDA, povprečne starosti 45,2 let, od tega 51,6% s srednješolsko izobrazbo ali višjo. V študiji so upoštevali dve lestvici za kvalitativno in kvantitativno merjenje depresije. Poleg splošne običajne lestvice, ki vključuje sedem tradicionalnih simptomov depresije, ki so žalost, pomanjkanje energije, utrujenost, nihanje razpoloženja, tesnoba, nezadovoljnost in splošni neprijetni občutki, so upoštevali še alternativno lestvico, v katero so vključili simptome depresivnosti, ki so bolj značilni za moške in jih doslej niso dovolj upoštevali. Ti simptomi se kažejo v povečani agresivnosti, povečani razdražljivosti, motnjah spanja, povečani zlorabi alkohola ali zdravil, povečanem izpostavljanju nevarnosti, hiperaktivnosti in povečanem nagnjenju k stresu ter neodzivnosti oziroma izgubi interesa do aktivnosti, ki so sicer v preteklosti prinašale sprostitev in veselje. Ob upoštevanju alternativne lestvice so raziskovalci ugotovili, da je pri moških nagnjenost k depresiji celo višja (26,3%) kot pri ženskah (21,9%), pri čemer je bilo pri moških več alternativnih znakov depresije, pri ženskah pa tradicionalnih znakov. Prav zaradi nepoznavanja alternativnih znakov, ki prav tako kažejo na depresivna stanja in so značilna za moške, je bilo do sedaj v veljavi zmotno prepričanje, da je depresija tipično ženska bolezen. V kolikor pa so raziskovalci v študijo vključili seštevek obeh lestvic, so ugotovili, da med spoloma ni razlik, saj so pri 30,6% moških in 33,3 odstotka žensk ugotovili znake, ki nakazujejo nastanek depresivnih motenj. Raziskovalci poudarjajo, da bi bil odstotek moških, ki so nagnjeni k depresiji, verjetno še višji, če bi upoštevali še simptome, kot so pretirano igranje iger na srečo, prekomerno delo, spremembe v spolnosti in prekomerna telesna aktivnost (fitnes, tek in ostale športne aktivnosti).

Vir: *Martin L.A. te al: JAMA Psychiatry, 2013 Aug 28. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1985*

DA BO PRI ZOBOZDRAVNIKU MANJ BOLELO: KOMBINACIJA IBUPROFENA IN PARACETAMOLA

Boleče posege v zobozdravstvu, predvsem za preprečevanje postoperativnih bolečin pri ekstrakcijah zob in ostalih resnejših dentalnih posegih lajšamo z uporabo protibolečinskih zdravilnih učinkovin, ki lahko vključujejo tudi kombinacijo paracetamola in opioidnega analgetika (predvsem hidrokodon in oksikodon). V študiji, ki so jo izvedli na univerzi Pittsburgh v Pensivaniji, so ugotovili, da je protibolečinsko najbolj uspešna kombinacija ibuprofena in paracetamola. Ibuprofen deluje protivnetno in protibolečinsko z zaviranjem sinteze prostaglandinov, medtem ko deluje paracetamol v setu kompleksnih mehanizmov, kar vodi do sinergistično zmanjšanega občutka za bolečino. Med vsemi kombinacijami nesteroidnih protivnetnih učinkovin so ugotovili, da je protibolečinsko najbolj učinkovita kombinacija 200 mg ibuprofena s 500 mg paracetamola, obenem pa je ta kombinacija izkazovala najmanj neželenih učinkov, ki se kažejo predvsem kot slabost in bruhanje, pri daljši uporabi pa je prednost opisane kombinacije pred opioidnimi analgetiki tudi v bistveno manjši nevarnosti odvisnosti, ki se lahko razvije pri opioidnih analgetikih po daljšem času jemanja.

Vir: *Moore P.A. et al: Journal of American Dental Association, 2013, 144: 898-908.*

FDA RAZŠIRILA UPORABO NA ALBUMIN VEZANEGA PAKLITAKSELA PRI NAPREDOVANEM RAKU TREBUŠNE SLINAVKE

6. septembra 2013 je Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) razširila dovoljenje za uporabo na albumin vezanega paklitaksela za zdravljenje napredovanega raka trebušne slinavke. Rak trebušne slinavke je četrti najpogostejši vzrok smrti med različnimi vrstami rakov v razvitem svetu. V ZDA bo v letu 2013 diagnosticiranih okoli 45.000

bolnikov z rakom na pankreasu in kar okoli 38.000 jih bo umrlo za to agresivno obliko raka. Edini do sedaj zanesljiv način zdravljenja je kirurška odstranitev raka, a je običajno za kirurški poseg prepozno, saj do odkritja raka na pankreasu po navadi pride relativno pozno, ko je bolezen že zelo napredovala. V takih primerih, oziroma, ko bolezen napreduje kljub kirurškemu posegu, je indicirana uporaba paklitaksela, ki je vezan na beljakvino albumin, ki služi kot nosilec učinkovine. Običajno ga kombiniramo z gemcitabinom. V študiji, ki je zajemala 861 bolnikov z napredovanim rakom trebušne slinavke, so bolnike naključno zdravili s kombinacijo paklitaksela in gemcitabina oziroma le z gemcitabinom. V skupini bolnikov, pri kateri je bila uporabljena kombinacija na albumin vezanega paklitaksela in gemcitabina, je bil čas preživetja v povprečju daljši za 1,8 meseca. Žal izkazuje omenjena kombinacija obeh učinkovin veliko neželenih stranskih učinkov. V Sloveniji odkrijejo letno okrog 380 novih primerov raka trebušne slinavke.

Vir:
1. *FDA News Release , 6.9.2013*
2. *Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.*

EMA PRIPOROČA UMIK PERORALNEGA KETOKONAZOLA IZ TRŽIŠČA EU

Evropska agencija za zdravila (EMA) je priporočila umik dovoljenja za trženje peroralnega ketokonazola, saj so v okviru Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) ugotovili, da je tveganje za razvoj poškodb hepatocitov večje od koristi protiglivičnega delovanja ketokonazola. Sistemsko (peroralno) se sicer ketokonazol uporablja od leta 1980 za zdravljenje okužb s kvasovkami in dermatofiti. EMA priporoča, da zdravniki peroralnih pripravkov s ketokonazolom več ne predpisujejo, ampak naj predpišejo drugo protiglivično zdravilo. Čeprav je seveda že dolgo v stroki znano, da je prizadetost jetrne funkcije pogost neželen učinek pri sistemskem zdravljenju s protiglivičnimi učinkovinami, pa študije kažejo na večjo pojavnost toksičnih učinkov ketokonazola na jetra v primerjavi z ostalimi protiglivičnimi učinkovinami. Še nadalje pa ostaja v uporabi ketokonazol za lokalno zdravljenje v obliki mazil, krem, gela in šamponov, saj se relativno malo učinkovine absorbira v telo in ne predstavlja večje nevarnosti za poškodbe jetrnih celic. Priporočilo CHMP bo sedaj poslano Evropski komisiji v končno odločitev.

Viri:
1. *EMA News, avgust 2013*
2. *Garcia-Rodriquez L.A. et al: Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 847-852.*

SPREMENJEN REŽIM ODMERJANJA METOKLOPRAMIDA

EMA je v okviru Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pripravila priporočilo o spremenjenem režimu odmerjanja metoklopramida. Metoklopramid se uporablja kot antiemetik, predvsem pri lajšanju neželenih učinkov kemoterapije, kirurških posegov, radioterapije, slabosti zaradi zastoja prebave ali pri migrenskih stanjih. Znano je, da metoklopramid povzroča akutne neželene nevrološke učinke, ki se kažejo v neoptimalnem ekstrapiramidalnem delovanju, nekontroliranih gibih, grimasah in mišičnih spazmih. Z namenom zmanjševanja pojavnosti neželenih učinkov EMA predlaga spremembo v načinu odmerjanja ter zdravilo strogo odsvetuje za zdravljenje kroničnih stanj, kot so slaba prebava, zgaga, refluks ali kronične motnje zaradi počasnega praznjenja želodca. Metoklopramid naj se odslej predpisuje le za akutno zdravljenje, ne več kot pet dni. Ne predpisujemo ga več otrokom pod enim letom starosti, pri starejših otrocih pa le kot zdravilo drugega izbora pri slabosti in bruhanju po kemoterapiji ali kirurškem posegu. Priporočilo CHMP je EMA poslala v sprejem Evropski komisiji.

Vir: *EMA News, julij 2013*

Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

* CONDOR (Celecoxib vs Omeprazole aNd Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients[1]): randomizirana študija primerjave celekoksiba z omeprazolom in diklofenakom pri bolnikih z osteoartritisom in revmatoidnim artritisom
** GI-REASONS (Gastrointestinal Randomized Events And Safety Open-label NSAIDs Study[4]): prospektivna, randomizirana, odprta študija o gastrointestinalnih neželenih učinkih in varnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil

- **učinkovito olajšanje bolečine in vnetja pri bolnikih z artritisom v odmerku 200 - 400 mg na dan[1]**
- **dokazano manj zapletov na zgornjih in spodnjih prebavilih[2]**
- **primerljivo tveganje za srčnožilne dogodke kot pri tradicionalnih NSAR*[3]**

CELEBREX®
(CELEKOKSIB)

Izkušnje, ki jim zaupamo

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
CELEBREX® 100 mg in 200 mg trde kapsule
Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 100 mg ali 200 mg celekoksiba in 149,7 mg ali 49,8 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Simptomatsko zdravljenje osteoartroze, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. **Odmerjanje:** Osteoartroza: 200 mg enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih; pri bolnikih brez zadostnega izboljšanja tlakov 200 mg dvakrat na dan. Revmatoidni artritis: 200 mg v dveh deljenih odmerkih, po potrebi se kasneje tlakov poveča na 200 mg dvakrat na dan. Ankilozirajoči spondilitis: 200 mg enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih; pri bolnikih brez zadostnega izboljšanja tlakov 400 mg enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. Najvišji priporočeni dnevni odmerek za vse indikacije je 400 mg. Če po dveh tednih ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. Starejši bolniki (> 65 let): 200 mg na dan, po potrebi se kasneje poveča na 200 mg dvakrat na dan; posebna previdnost pri osebah s telesno maso < 50 kg. Okvara jeter: Pri zmerni okvari jeter zdravljenje začnemo s polovičnim priporočenim odmerkom. Okvara ledvic: Omejene izkušnje pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, zato bolnike zdravimo previdno. Otroci: Ni indikacij za uporabo. Bolniki, ki slabo presnavljajo preko CYP2C9: Previdnost pri teh bolnikih, odmerek zmanjšati na polovico najmanjšega priporočenega odmerka. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali kakršnekoli pomožno snov; ali sulfonamide; akdini peptidni ulkus; ali kvadtev iz gastrointestinalnega trakta; bolniki, ki so imeli v preteklosti astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angioneurotični edem, urticarijo ali kakšno drugo alergijsko reakcijo po jemanju acetilsalicilne kisline ali NSAID, vključno z zaviralci COX-2; nosečnost in ženske v rodni dobi (razen, če uporabljajo kontracepcijo); dojenje; huda motnja v delovanju jeter (serumski albumini < 25 g/l ali Child-Pugh > 10); oštetek ledvičnin < 30 ml/min (0,5 ml/s); vnetna črevesna bolezen; kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV); potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zapleti na zgornjih prebavilih, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Previdnost pri starejših bolnikih, bolnikih, ki sočasno uporabljajo druge NSAID ali acetilsalicilno kislino ter pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil. Možne hude jetrne ali kožne reakcije, včasih s smrtnim izidom. Celekoksiba se ne sme uporabljati sočasno z NSAID, razen z acetilsalicilno kislino. Osebe s sporadičnimi adenomatoznimi polipi. Povečano tveganje srčnožilnih dogodkov pri večjih odmerkih in daljši izpostavljenosti, zato čim krajše zdravljenje z najmanjšim že učinkovitim dnevnim odmerkom. Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne dogodke (npr. hiperlipidemija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) zdravimo le po skrbnem premisleku. Ne deluje antitrombotično. Anamneza srčnega popuščanja, disfunkcija levega prekata ali hipertenzija. Bolniki z edemi zaradi kakršnegakoli drugega vzroka in bolniki, ki dobivajo diuretike ali jih stoar ogrcda hipovolemija. Lahko povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije. NSAID, vključno s celekoksibom, lahko povzročijo toksične učinke na ledvicah. Hudi jetrni dogodki, vključno s fulminantnim hepatitisom, nekrozo jeter in odpovedjo jeter. Resne kožne reakcije, nekatere s smrtnim izidom, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo ter resne preobčutljivostne reakcije; prekinitev zdravljenja ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, kaj na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivosti. Lahko pride zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja. Previdnost pri sočasni uporabi z varfarinom ali drugimi perosalnimi antikoagulanti zaradi možnega pojava resnih krvavitev. Bolniki z redko dedno intolerenco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Farmakodinamično medsebojno delovanje: varfarin ali drugi antikoagulanti, diuretiki in antihipertenzivi, lizinopril, diklofenak ali takrolimus, acetilsalicilna kislina. Farmakokinetično medsebojno delovanje: Vpliv celekoksiba na druge zdravila: dekstrometorfan, antidepresivi (fluoksetin in zaviralci ponovnega prevzema serotonina), nevroleptiki, antiaritmiki, metotreksat, litij. Vpliv drugih zdravil na celekoksib: Pri posameznikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C9, je povečana sistemska izpostavljenost celekoksibu, zato se ne sme uporabljati takih kombinacij. Fukonazol, rifampicin, ketamazepin ali barbiturati. **Nosečnost in dojenje:** Kontraindicirano. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko povzroči omotico, vrtoglavico ali somnolenco. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipertenzija. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): sinusitis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, poslabšanje alergije, nespečnost, omotica, hipertonija, srčna kap, faringitis, rinitis, kašelj, dispneja, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, flatulenca, bruhanje, dvigajja, izpuščaj, artralgija, gripi podobni simptomi, periferni edemi/zastajanje tekočine. **Način izdajanja zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 16.3.2013. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Celebrex, 16. 3. 2013 **2.** Chan FK, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial Comparing a Composite Outcome across the Entire GI Tract (The CONDOR Trial). Lancet 2010;37 (6) 173 - 79. **3.** McGettigan P. & Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006; 296: 1633 - 1644. **4.** Cryer B, Li C, Simon LS, et al. GI-REASONS: A Novel 6-Month, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded End Point (PROBE) Trial. ACR 2011 Annual Meeting. Available at acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper19573.html. Accessed April 22, 2012.

* NSAR: nesteroidna protivnetna zdravila

Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
PFIZER, Podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

CEL-06-13 "Samo za strokovno javnost"