

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

P o s e b n a š t e v i l k a • O K T O B E R 2 0 0 5 • L E T N I K 5 6

Gostujoči urednik

Aleš Mrhar

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andriana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Tatjana Kogovšek Vidmar

Mojca Kerec

Mateja Malešič

Stane Srčič

Zofija Vitkovič

Anamarija Zega

Magda Zimic

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Farmaceutski vestnik, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana,

telefon/phone: 386 1 476 95 00

Farmaceutski vestnik izdaja Slovensko farmacevtsko društvo,

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

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja štirikrat letno.

Letna naročnina je 15.000 SIT, za člane SFD je vključena v članarino.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Silvo Koder

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 2900 izvodov

Letnik 2005 sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published quarterly by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 15.000 SIT other countries US\$ 100.

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

Beseda gostujočega urednika

Sekcija farmacevtov javnih lekarn Slovenskega farmacevtskega društva letos že tretjič organizira simpozij, tokrat z delovnim naslovom Lekarna – od zdravila k človeku, Zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB).

Koncept letošnjega simpozija neposredno sledi sloganu »od zdravila k človeku«, saj vsebina prispevkov ne izhaja iz vidika izbranih bolezni ampak iz vidika potreb bolnikov z astmo in KOPB. Uvodoma bomo v obliki predavanj predstavili etiologijo, epidemiologijo, diagnostiko ter nefarmakološko in farmakološko zdravljenje izbranih bolezni. Sledila bo vedno aktualna tema interakcije med zdravili, nato pa teoretični in praktični vidiki kakovosti zdravljenja, s poudarkom na dvigu kakovosti zaradi vključitve farmacevta med izvajalce zdravstvene oskrbe. Predavanja se bodo zaključila s komunikološko temo.

Novo kvaliteto v tovrstnih simpozijih predstavlja popoldanski blok predstavitev in interdisciplinarne obravnave kliničnih primerov. Z izbranimi primeri bolnikov želimo prikazati realne situacije, s katerimi se soočajo farmacevti v javnih lekarnah in na bolnišničnih oddelkih v vsakdanjih stikih z bolniki. Verjamemo, da bo ta oblika predstavitve bistveno pripomogla h poglobljanju znanja, okreplila pa bo tudi medsebojno sodelovanje in zaupanje med farmacevti in ostalimi zdravstvenimi delavci (zdravniki, sestre, fizioterapevti), ki sodelujejo pri zdravljenju bolnikov z astmo in KOPB.

Tako kot vsako leto bomo tudi letos namenili 1-urni blok aktualni temi. Tokrat bomo obravnavali pravne vidike varovanja in uporabe osebnih podatkov v zvezi z zapisom podatkov o zdravilih na kartici ZZZS. Tema je aktualna tako iz vsebinskega kot tudi terminskega vidika, saj bo skorajšnja implementacija tega sistema bistveno vplivala na aktivnosti lekarniškega farmacevta.

Pri zasnovi simpozija so od samega začetka sodelovali predstavniki Bolnišnice Golnik. Brez njihove podpore ne bi bilo mogoče postaviti in izvesti tako kvalitetnega programa. Zato se še posebej zahvaljujem direktorju doc. dr. Mitji Košniku, posebna zahvala pa gre prof. dr. Juriju Šorliju, ki je s svojo iniciativnostjo in inventivnostjo omogočil razvoj plodnega sodelovanja med farmacevtsko in medicinsko stroko.

prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Vsebina

Aleš Mrhar

Beseda gostujočega urednika

145

Pregledni članki – Review Articles

Stanislav Šuškovič

Etiologija, epidemiologija in diagnostika astme in KOPB

147

Mitja Košnik

Nefarmakološki ukrepi pri zdravljenju astme in KOPB

151

Tina Morgan, Stanislav Šuškovič

Farmakološko zdravljenje astme in KOPB

153

Jurij Trontelj

Interakcije med zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

159

Jurij Šorli

Kazalniki kakovosti zdravljenja z zdravili pri obstruktivni boleznii pljuč

171

Mateja Praprotnik, Aleš Mrhar

Vpliv programa farmacevtske skrbi na kakovost zdravljenja bolnikov z astmo in KOPB

173

Mirjana Ule

Teoretični in praktični vidiki komuniciranja med bolnikom, farmacevtom in ostalimi zdravstvenimi delavci

176

Etiologija, epidemiologija in diagnostika astme in KOPB

Stanislav Šuškovič

1 Definicija

1.1 Definicija KOPB

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je bolezen z zaporo dihal, ki ni docela odpravljiva. Zapora dihal večinoma napreduje. Razvoj bolezní je povezan z bolezenskim odzivom pljuč na vdihovanje cigaretnega dima ali drugih vdihanih dražljivcev. Bolniki pred pojavom zapore dihal praviloma dolga leta kašljajo in izkašljejejo. Zapora dihal nastopa polagoma in se kaže s počasi napredujočo naduho ob telesnih obremenitvah. Zaradi počasnega napredovanja se bolniki bolezní praviloma zavejo šele ko se jim razvije huda zapora dihal. Bolezen zato pri večini bolnikov odkrijemo bistveno prepozno (1).

1.2 Definicija astme

Astma označuje posebno vnetje dihalnih poti. Nasledki tega vnetja se kažejo kot simptomi astme, reverzibilna zapora bronhijev, bronhialna preodzivnost in zvečana cirkadiana variabilnost zapore dihal. Zapora bronhijev popusti spontano ali zaradi vpliva zdravil. Astma se kaže z naduho, kašljem, piski v prsih ali stiskanjem prsnega koša (2).

2 Etiologija

2.1 Etiologija KOPB

Za KOPB zbolijo praviloma le kadilci cigaret. Vendar ne vsi, le 15-20% izmed njih (1,3). Za KOPB so nagnjeni ljudje s prirojenim pomanjkanjem alfa₁ antitripsina. Ta zavira razgradne učinke proteaz, ki jih pod vplivom cigaretnega dima izločajo nevtrofilni granulociti. Če alfa₁ antitripsina ni ali je nedejaven, levkocitne proteaze neovirano okvarjajo pljuča (4-6).

KOPB se razvija na treh nivojih pljuč: hipersekretorni proces v velikih bronhih; pojačano izkašljevanje, vnetni proces v malih bronhih; respiratorni bronhiolitis in fiksna zapora, destruktivni proces v alveolih; emfizem pljuč (1,7).

Pri KOPB sestavine cigaretnega dima direktno ali indirektno vzdražijo CD8+ limfocite. Ti sprožajo respiratorni bronhiolitis in razgrajujejo alveolne stene.

Limociti CD4+ so načeloma zelo občutljivi za učinke glukokortikoidov, na citotoksične limfocite CD8+ pa glukokortikoidi ne delujejo. To nam razloži, zakaj so inhalacijski ali peroralni glukokortikoidi pri veliki večini bolnikov z astmo izjemno učinkoviti, skoraj nobenega učinka pa nimajo na vnetje pri KOPB (8,9).

2.2 Etiologija astme

Vnetje bronhijev domnevno sprožijo pri ljudeh z genetsko nagnjenostjo alergeni, poklicni alergeni ali virusi. Osnovni vzrok vnetja je neznan.

Ključna celica pri astmatskem vnetju bronhijev je limfocit CD4. Ta s pomočjo predstavivne celice prepozna alergene, poklicne alergene ter morda druge sprožilce vnetja, kot so nekateri virusi ali morda mikoplazma pnevmonije. Aktivirani limfocit CD4 izloča mediatorje, s katerimi vzdraži druge vnetne celice, zlasti eozinofilne granulocite. Sledi zapleteno sodelovanje mastociti, makrofagi, fibroblasti, nevtrofilnimi granulociti, celicami bronhialne epitelijske in celicami žilnega endotelija. Pri tem sodelujejo številni citokini, kot so interleukini (IL) 4, 5, 13, adhezijske molekule in številnimi kemotaktičnimi dejavniki, kot je na primer eotaksin.

Astmatsko vnetje se kaže s histološko podobo vnetne infiltracije bronhialne mukoze, povečano količino izločene sluzi v svetlino bronhijev in zadebelitvijo sluznice bronhijev. Zaradi slednjih pojavov se čisto mehanično razvije zapora bronhijev.

V sklopu astmatskega vnetja se pojavi bronhialna preodzivnost. To pomeni, da se gladke mišice bronhijev na različne dražljaje skrčijo bistveno hitreje ter v večji meri, kot pri zdravih ljudeh. Bronhospazem povzroči zaporo dihal. Prisotnost in velikost bronhialne preodzivnosti razkrijemo z metaholinskim bronhialnim provokacijskim testom (2). Zaradi neznanih razlogov se zaradi astmatskega vnetja poveča cirkadiana variabilnost zapore dihal. Astmatsko vnetje se odvija vzdolž celotnega traheobronhialnega sistema od velikih bronhov pa tja do najmanjših bronhiolov. Alveoli niso vnetno prizadeti. Kronično astmatsko vnetje povzroči vnetno preoblikovanje bronhov. Zadebeli se bazalna membrana bronhialne mukoze. Predvsem mali periferni bronhi in bronhioli brazgotinijo (8).

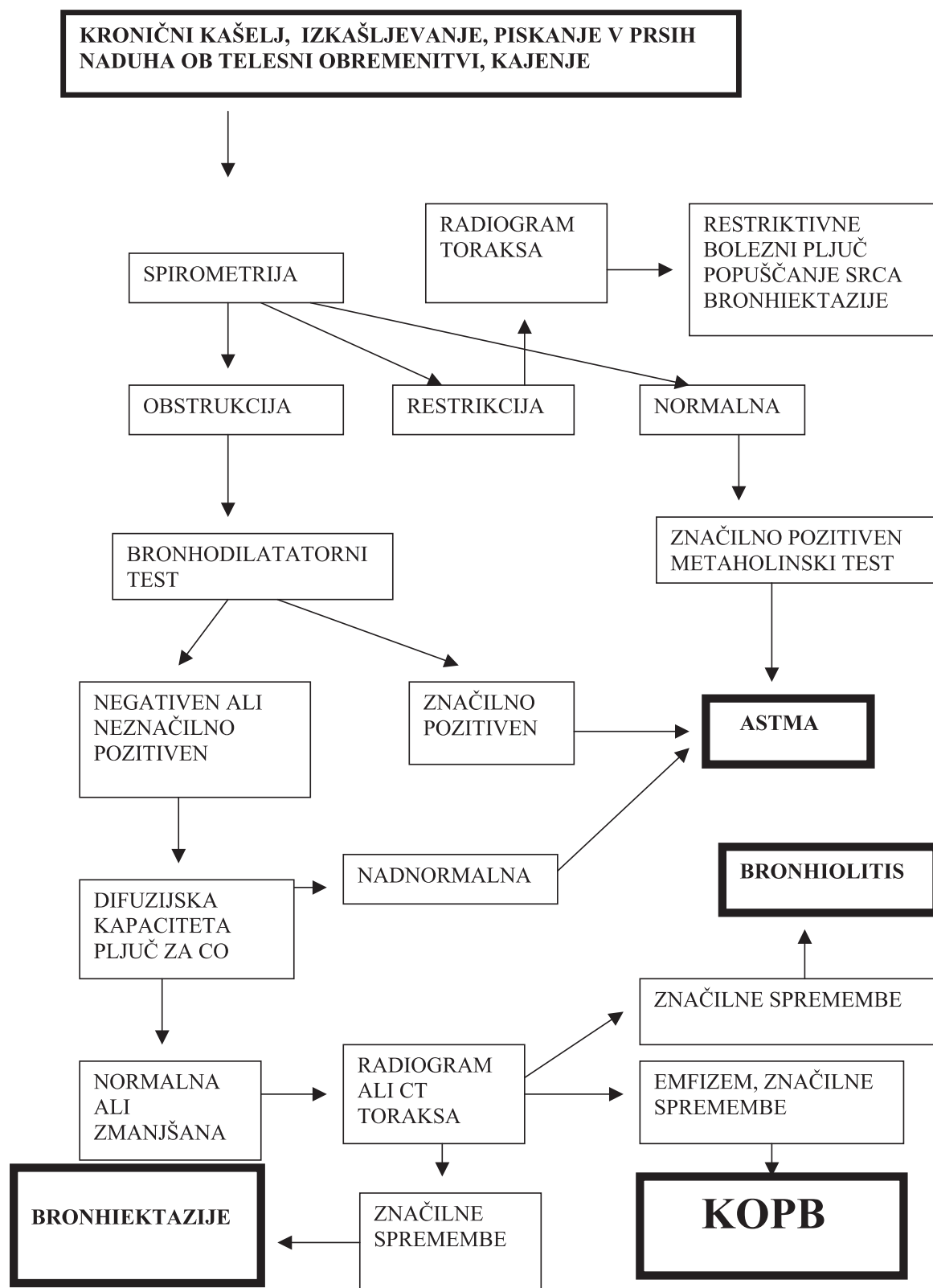
Pri nekaterih bolnikih, predvsem starejših z dolgoletno anamnezo astme, je vnetno preoblikovanje tolikšno, da postane zapora dihal fiksna in se ne odzove več na zdravljenje z bronhodilatatorji ali glukokortikoidi (9-11).

3 Diagnoza

3.1 Diagnoza KOPB

(Slika 1) Pri dolgoletnem kadilcu cigaret moramo vselej pomisliti na možnost KOPB. Neredko se kadilci, ki se jim je KOPB že dolgo tega pojavila, te bolezní ne zavedajo. Zato je potrebno vsakega kadilca aktivno povprašati o simptomih kot so kašelj, izkašljevanje in zlasti naduha ob telesni obremenitvi.

Slika 1. Diagnostični in diferencialno diagnostični algoritem za astmo, KOPB ali druge obstruktivne bolezni pljuč (za razlago glej poglavje 3.2.3.4.)



Ob pozitivnih odgovorih je potrebno narediti spirometrijo z bronhodilatacijskim testom (1).

Ugotovitev zapore dihal ob negativnem bronhodilatacijskem testu zadošča le za delovno diagnozo KOPB. Zato se pri tem ne ustavimo, ampak opravimo še druge preiskave, kot so radiogram toraksa, merjenje difuzijske kapacitete pljuč za CO, EKG, izmerimo pline v arterijski krvi in bolnika s KOPB funkcijsko ocenimo. Delovno diagnozo KOPB naj praviloma postavi zdravnik prvega kontakta - zdravnik družinske medicine. KOPB potrdi in opredeli stopnjo njene težavnosti specialist pnevmolog, ki začrta shemo začetnega zdravljenja.

Veliko večino bolnikov s KOPB odkrijemo v zelo napredovali bolezni, ko mnogi izmed njih potrebujejo trajno zdravljenje s kisikom na domu in so hudi invalidi.

3.2 Diagnoza astme

3.2.1 Anamneza

(Slika 1) Naduha spontano ali ob telesni obremenitvi. Podaljšana naduha ob okužbi dihal, vdihovanju specifičnih alergenov ali opustitvni protivnetnih inhalacijskih glukokortikoidov. Nočna naduha ali nočni kašelj. Stiskanje v prsnem košu. Naduha ob vdihovanju dražljivcev, v mrzlem in suhem zraku ali smehu. Simptomi astme so tipično variabilni (2).

3.2.2 Telesni pregled

V umirjeni fazi astme, zlasti v dopoldanskem času, docela normalen. V poslabšanju tahikardija, tahipneja, znojenje, v podaljšanem izdihu monofoni piski, piski lahko tudi v vdihu. Stopnja obstrukcije, izmerjene s spirometrijo, ni v soodvisnosti s stopnjo piskanja pri pregledu bolnika. Ob zelo hudi zapori piskanja ne slišimo več - »tih prsni koš«. Ob izboljšanju zapore se piski zaradi povečanega pretoka zraka »paradokсно« pojavijo.

3.2.3 Funkcijske preiskave

Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje spirometrijo. Ob ugotovitvi spirometrične zapore moramo vselej opraviti bronhodilatatorni test.

3.2.3.1 Bronhodilatatorni test

Za bronhodilatatorni test pri odraslem uporabimo 4 vdih (0,4 mg) salbutamola. Zdravilo iz inhalatorja naj aplicira medicinska sestra. Ob tem naj ponovi navodila (tehniko) za pravilno jemanje zdravila. Spirometrijo ponovimo po 15 minutah. Test vrednotimo kot pozitiven, če se vrednosti FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdih) povečajo vsaj za 12 % referenčne vrednosti in za vsaj 200 ml. *Pozitiven bronhodilatatorni test je tipičen za astmo le ob močnejših porastih FEV₁ in diagnostičen za astmo ob normalizaciji FEV₁.* Mejno ali blago pozitiven bronhodilatatorni test je možen tako pri astmi kakor pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. Pri FEV₁ nad 80 % je bronhodilatatorni test praviloma negativen. V tem primeru se odločamo za bronhialni provokacijski test z metaholinom.

3.2.3.2 Bronhialni provokacijski test z metaholinom (metaholinski test)

Za metaholinski test uporabimo nebulizacijsko ali dozimetrično metodo. Odmerke podvajamo do skupnega (kumulativnega) odmerka 4 mg. Rezultat izrazimo s PD₂₀ - provokacijski (kumulativni) odmerek

metaholina, ki je povzročil 20 % zmanjšanje FEV₁ glede na FEV₁ izmerjen po dajanju fiziološke raztopine. Verjetnost astme se veča z zmanjšanjem PD₂₀. Večjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme, saj negativen test z zelo veliko verjetnostjo izključuje astmo. Lažno negativen metaholinski test je možen v sklopu začetne poklicne astme ali alergijske astme izven izpostavljenosti alergenu.

3.2.3.3 Meritve PEF (največji ekspiratorni pretok - peak expiratory flow)

Pri astmi je povečana cirkadiana variabilnost zapore bronhijev. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo PEF. S prenosnim merilcem PEF spremljamo časovni potek zapore. Dnevna variabilnost PEF, ki je večja od 20 %, je značilna za astmo. Variabilnost, ki presega 30 % je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF načeloma diagnostična za astmo (1). Variabilnost PEF izračunamo po formuli: Variabilnost PEF (%) = 100 x (maksimalni PEF - minimalni PEF)/(0,5 x (maksimalni PEF + minimalni PEF)).

3.2.3.4 Diagnostični in diferencialno diagnostični postopki pri bolniku z respiratornimi simptomi (slika 1).

Osnovna preiskava je spirometrija, ki je normalna, ali pa razkrije bodisi obstrukcijo ali restrikcijo. Obstrukcija pomeni, da je zmanjšanje FEV₁ proporcionalno pomembno večje od zmanjšanja vitalne kapacitete. Restrikcija pomeni, da je prišlo do zmanjšanja volumna pljuč. Restrikcija se kaže z enakomernim zmanjšanjem FEV₁ in vitalne kapacitete in je namenje restriktivnih bolezni pljuč (na primer pljučne fibroze) ali pa popuščanja srca.

Normalna spirometrija je značilna za začetne oblike astme, ki jo razkrijemo s primerno pozitivnim metaholinskim testom.

Obstrukcija je prisotna pri astmi, KOPB in drugih obstruktivnih pljučnih boleznih, kot so kronični bronhioitis, bronhiektazije (pri katerih je glede na okoliščine možna tudi restrikcija) ali redkeje pri endobronhialni sarkoidozi.

Obstrukcijo pa povzročajo tudi procesi v zgornjih dihalih ali celo ekstratorakalni procesi (tumor traheje, tumor mediastinuma, substernalna golša itd).

V nadaljnjem razločevanju obstrukcije se poslužimo bronhodilatatornega testa, glukokortikoidnega testa (aplikacija 16-32 mg metilprednizolona ali drugega ustreznega glukokortikoida peroralno 14 do 28 dni), merjenja difuzijske kapacitete za CO ali slikovnih preiskav pljuč.

4 Epidemiologija KOPB in astme

Podatkov o incidenci ali prevalenci KOPB in astme v Sloveniji nimamo.

5 Osnovno razločevanje med KOPB in astmo

Na podlagi nekaterih pokazateljev lahko razlikujemo astmo od KOPB (tabela 1). Ti nam pomagajo pri natančnejši in bolj usmerjeni izvedbi diagnostičnih postopkov in s tem hitrejši postavitvi diagnoze.

	SIMPTOMI	
ASTMA	KOPB	
• variabilni	stalni	
• cirkadiana variabilnost, lahko izrazita	brez cirkadiane variabilnosti	
• pričetek: nenaden, bolnik pozna leto mesec ali celo dan prve epizode astme	pričetek: izrazito postopen, bolnik ne ve, kdaj je zbolel	
• starost: katerakoli	starost: načeloma nad 50 let	

Tabela 1. Tipične razlike med astmo in KOPB.

6 Diferencialna diagnoza astme in KOPB (slika 1)

6.1 Diferencialna diagnoza KOPB

6.1.1 Astma

Pri astmi je zapora bronhijev praviloma docela odpravljiva bodisi spontano ali pod vplivom zdravil. Pri dolgoletni astmi z nepopravljivo zaporo dihal zaradi napredovelega vnetnega preoblikovanja bronhijev je bronhodilatatorni test negativen, utegne pa biti diagnostičen pozitiven glukokortikoidni poizkus. Sicer ločimo astmo od KOPB po karakteristikah bronhialnega vnetja, ki ga prikažemo s pregledom induciranelega sputuma ali merjenjem izdihanega NO, ki je pri bolnikih z astmo vidno večji kot pri bolnikih v umirjeni fazi KOPB. Difuzijska kapaciteta pljuč za CO je pri bolnikih z astmo normalna ali celo povečana, pri bolnikih s KOPB pa načeloma zmanjšana.

6.1.2 Bronhiektazije

Pri bolnikih z bronhiektazijami je zapora dihal fiksna. Bolniki pogosto izkašljejejo velike količine gnoja. Bronhiektazije prikažemo s slikovnimi metodami – z radiogramom toraksa, CT toraksa ali redkeje z bronhografijo.

6.1.3 Sarkoidoza

Pljučna sarkoidoza se utegne kazati z zaporo dihal, ki se ne odzove na inhalacije bronhodilatatorja. Radiogram toraksa razkrije specifične spremembe.

6.1.4 Zapora zgornjih dihal

Zapora traheje zaradi endogenega tumorja, pritiska tumorja na steno traheje ali postintubacijske stenoza traheje povzroča naduho. Spirometrija prikaže fiksno zaporo, ki jo lahko interpretiramo kot zaporo pri astmi, slabo odzivni za protiastmatska zdravila. S spirometrijo namreč ne moremo ugotoviti mesta zapore. Zapora v malih bronhijih, velikih bronhijih ali traheji prikaže enako obliko spirometrične krivulje. Mesto zapore prikažemo s krivuljo pretok-volumen, slikovnimi metodami ali endoskopskim pregledom.

6.2 Diferencialna diagnoza astme

6.2.1 Recidivni pljučni embolizmi

Ob telesnem pregledu lahko slišimo piskanje, vendar s spirometrijo ne ugotovimo zapore dihal. Pljučne embolizme označuje nadvse intenzivna naduha. Na embolizme moramo pomisliti, kadar hipoksemije ne moremo odpraviti z velikimi koncentracijami vdihanega kisika.

6.2.2 Zapora zgornjih dihal (opisana zgoraj).

6.2.3 Paradokсно gibanje glasilk

Bolniki, katerih simptomatika se kaže kot astma, so lahko bolniki s diskinezijo glasilk. Namesto normalne addukcije glasilk se tem bolnikom glasike v inspiriju paradokсно približajo, ovirajo vdih in sprožijo naduho. Ob tem slišimo stridor. Klinična slika epizode paradoksnega gibanja glasilk je lahko zelo dramatična. Takšne bolnike so, ker so menili, da gre za hudo poslabšanje astme, intubirali ali traheotomirali. Bolnik, ki dolga leta meni da ima astmo, se pogosto težko sprizajni z dejstvom, da je v resnici psihiatrični bolnik.

7 Literatura

1. www.goldcopd.com
2. www.ginasthma.com
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S121.
4. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997;10:1380-1391.
5. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. Thorax 1998;53:501-505.
6. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:S49-S52.
7. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax 1998;53:129-136.
8. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. Chest 2000;117:Suppl:10S-14S.
9. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:822-826.
10. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1635-1639.
11. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:542-548.

Nefarmakološki ukrepi pri zdravljenju astme in KOPB

Mitja Košnik

1 Uvod

Kadar govorimo o zdravljenju, imamo ponavadi pred očmi zdravila. Pozabljamo pa, da sodi med terapevtske ukrepe tudi prekinitve stika s poslabševalnimi dejavniki bolezni. Obstajajo tudi terapevtski ukrepi, ki kot "zdravilo" ne uporabljajo kemijskih snovi, temveč fizikalne metode, na primer izboljševanje telesne vzdržljivosti in metode fizikalne medicine.

2 Astma

Astmo obdržimo v stabilnem stanju tako, da umirimo astmatsko vnetje v bronhih (1,2). Če je astma predvsem posledica alergije, moramo čim bolj omejiti izpostavljenost alergenu. Astma se poslabša, kadar v pljuča pridejo škodljive snovi. To so lahko alergeni, dražljivci (cigaretarni dim, smog), nekatera zdravila, okužba z virusi. Zato je eden od terapevtskih ukrepov, da se bolnik izogne stiku s poslabševalci. Pri kadilcih so zdravila zoper astmo veliko slabše učinkovita (3). Čeprav bolnikom z astmo svetujemo športno udejstvovanje pa so ugotovili, da hokej (zelo hladen zrak in izpušni plini vozila za brušenje ledu) ter plavanje v bazenih (klor) slabšata stabilnost bolezni.

Simptome astme lahko sproži telesna aktivnost ali hladen zrak. Torej je (v obdobju, ko je bolezen nestabilna) treba svetovati bolniku, da prilagodi telesno aktivnost bolezni (seveda je cilj zdravljenja astme, da bolezen ne ovira telesne zmogljivosti). Kadar so težave predvsem ponoči, je treba pomisliti, ali morda želodčna kislina zateka v požiralnik (gastroezogagealni refluks). V tem primeru pridejo v poštev higiensko dietetski ukrepi za zmanjšanje nočnega zatekanja kisline

3 KOPB

Pri KOPB so zdravila zelo malo učinkovita. Nefarmakološki ukrepi so pri zdravljenju te bolezni pomembnejši od farmakoloških (4). Opustitev kajenja in trajno zdravljenje s kisikom sta edina ukrepa, s katerima podaljšamo življenje bolnikom s KOPB. Z zdravili tega ne moremo doseči.

3.1 Opustitev kajenja

Bolezen nastane in napreduje predvsem zaradi izpostavljenosti cigaretrenemu dimu. Pri bolnikih s KOPB, ki še kadijo cigarete, je treba to razvado intenzivno odpravljati (5).

Obstajajo šole za odvajanje od kajenja. Včasih je potrebna pomoč socialnega delavca ali psihoterapevta. Pri odvajanju od kajenja so na voljo zdravila. Pri odvajanju od kajenja so na voljo zdravila, ki blažijo

abstinenčni sindrom zaradi odtegnitve nikotina. Nikotinski nadomestki in bupropion približno podvojita verjetnost, da bo kadilec prenehal kaditi. Ker je kajenje telesna zasvojenost z nikotinom, je to razvado zelo težko odpraviti. Le 8% kadilcev uspe abstinitirati dlje kot 1 leto in le 5% 8 let. (6).

Prenehanje kajenja zaustavi napredovanje KOPB, že nastale škode pa se ne da odpraviti. Opustitev kajenja je smiselna v kateremkoli obdobju KOPB ali katerikoli starosti bolnika s KOPB.

3.2 Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD)

Bolnikov s kroničnim dihalnim popuščanjem predpišemo trajno preje-manje kisika. S TZKD razbremenimo srce in odložimo čas do srčnega popuščanja (7-9).

Pri odobritvi **vira kisika** je potrebno imeti v misli mobilnost bolnika. Težki koncentratorji, ki bolnika priklenejo na življenje v stanovanju počasi postajajo zastareli in jih bodo v prihodnosti nadomestili lahki in prenosni, za sedaj je glavna ovira teža baterije, ki aparat poganja.

3.3 Pljučna rehabilitacija

Bolnik z napredovalo KOPB je zaradi dispneje vse bolj neaktiven. Zaradi strahu pred gibanjem telesno propada, dispneja se slabša, zato tak krog vodi v vedno hujše propadanje in vse slabšo kakovost življenja. Vsestranska pljučna rehabilitacija običajno obsega telovadbo, izobraževanje, zdravljenje s prehrano, psihosocialno/vedenjsko posredovanje in ocenjevanje rezultatov (10). Pljučna rehabilitacija zahteva sodelovanje in dostopnost različnih zdravstvenih vej, ki jih usposobljena ekipa vključi v vsestranski, povezan program, oblikovan za vsakega posameznega bolnika. Poudarek je na fizikalnem in socialnem delu in na avtonomiji. Rehabilitacijsko ekipo vodi pnevmolog, vanj pa se vključujejo medicinska sestra, psiholog, nutricionist, usposobljen fizioterapevt in po potrebi tudi drugi. Lahko se izvaja med hospitalizacijo, ali pa v času, ko je bolnik doma. Bolnik se mora čim bolj vključiti v vsakdanje življenje. Izogibati se je potrebno socialni izolaciji, saj ta lahko bolnikovo stanje poslabša-depresija.

Na osnovi dosedanjih izkušenj se priporoča, da se pljučno rehabilitacijo vključi v obravnavo vseh bolnikov s simptomatsko KOPB. Predpogoj za vključitev bolnika v proces rehabilitacije je urejena medikamentozna terapija. Kontraindikacij je malo.

Čiščenje dihalnih poti: Če je produkcija sekreta večja od 30 ml dnevno, je potrebno bolniku pomagati s položajno drenažo in fizioter-

apijo prsnega koša, ki zajema perkusijo in vibracijo (ročna ali s pripomočki). V pomoč sta dva pripomočka: valvula za ustvarjanje pozitivnega tlaka v izdihu (PEP valvula) in flutter. Flutter preko nihanja jeklene kroglice sproži oscilacijo zraka v dihalnih poteh in zavibrira njihove stene.

Nadzor nad dihanjem: Namen vadbe dihanja je pomagati bolniku, da se nauči nadzorovati hitrost in globino dihanja, da izboljša uporabo trebušne prepone, zmanjša količino ujetega zraka ter izboljša gibljivost prsnega koša. Dihanje se upočasni. S tem zmanjša občutek dispneje. Retrening dihanja vključuje: **dihanje z ustnično priporo** (bolnik vdihava počasi skozi nos, vdih zadrži, tako da ustvari inspiratorni plato tlaka, in počasi izdihne skozi priprte ustnice) in **časovno nadzorovano dihanje** (bolnik izdihuje počasneje, s čimer izboljša praznjenje pljuč).

Telesna vadba je priporočljiva kot eden načinov izboljšanja telesne in duševne kondicije. Povezuje se jih z vsakodnevnimi dejavnostmi, kot so: hoja po ravnem in po stopnicah, vaje na sobnem kolesu in vaje za roke, tako da bolnik poveča sposobnost in vzdržljivost za telesne dejavnosti.

S prehrabnimi ukrepi želimo popraviti oziroma vzdrževati telesno kompozicijo v čim bolj optimalnem območju. Cilji so povečevanje čiste mišične mase, telesne teže ali pa zmanjševanje maščobnega tkiva. To dosegamo s pomočjo optimalizacije kaloričnega vnosa in dodatkov v prehrani (antioksidanti, rudnine in vitamini).

Zdravstvena vzgoja je zelo raznolika in obsežna. Bolnika je potrebno naučiti živeti s kronično boleznijo.

3.4 Cepljenje proti gripi in pnevmokoku

Pomembno mesto v preprečevanju poslabšanj zaseda **cepljenje** proti gripi, medtem ko se cepljenje proti pnevmokoku še ni izkazalo za pomembno.

4 Literatura

1. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifrer F, Bajrovič N, Drnovšek-Kaljanac M, Šorli J. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 563-569.
2. <http://www.ginasthma.com/>
3. Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF and Thomson N C. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma *Thorax* 2005;60;282-287
4. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifrer F, Eržen D, Kern I, Marčun R, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Šorli J ml, Šorli J. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo bolnika s KOPB. *Zdrav Vestn*, 2002; 71: 697-702.
5. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
6. Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch, *BMJ* 2003;327:28-29.
7. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
8. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
9. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-14.
10. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR). Promoting health & Preventing disease. Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. 2nd ed. *Human Kinetics* 1998: 65-69, 175-231.
11. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84.
12. Williams JH Jr., Moser KM. Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104: 106-9.

Farmakološko zdravljenje astme in KOPB s poudarkom na inhalacijski terapiji

Tina Morgan, Stanislav Šuškovič

1 Uvod

Tako astma kot kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta v osnovi vnetni bolezni, vendar pa je vnetje pri teh dveh boleznih različne narave. Zaradi tega temelji zdravljenje astme in KOPB na povsem različnih principih. Pri astmi v osnovi zaviramo vzrok simptomov- astmatsko vnetje. Vnetja, značilnega za KOPB, pa še ne znamo zavirati, zato farmakoterapija temelji predvsem na omilitvi znakov in simptomov (1). Pri obravnavi teh stanj pa so izrednega pomena tudi nefarmakološki ukrepi (2,3,4).

2 Terapija astme

Z zdravljenjem astme želimo doseči, da bolezen ne bi motila bolnikovega dela oz. šolanja, spanja, vsakodnevnih in telesnih aktivnosti ter da do simptomov in akutnih poslabšanj sploh ne bi prišlo (2,3,4).

Zdravila za zdravljenje astme lahko uvrstimo med preprečevalna ali olajševalna. Preprečevalci so protivnetna zdravila, ki uspešno zavirajo astmatsko vnetje. Perzistentno astmo zdravimo s kronično, vsakodnevno aplikacijo preprečevalnih zdravil.

Olajševalna zdravila pa uporabljamo ob akutnem poslabšanju, po potrebi. Pogosta uporaba olajševalcev (več kot 3-krat tedensko) kaže na slab nadzor bolezni. Takega bolnika je potrebno napotiti k zdravniku.

Astmo zdravimo glede na težo bolezni. **Pred odločitvijo o povečanju odmerkov zdravil ali dodajanju novih je potrebno preveriti complianco, ustreznost tehnike vdihovanja in izvajanje ukrepov za preprečevanje stika s sprožilnimi dejavniki (alergeni, dražljivci). Opustitev kajenja je tudi v obravnavi astme pomemben ukrep (4,5).**

Glukokortikosteroidi

Učinek glukokortikosteroidov (GK) se posreduje preko glukokortikoidnega receptorja, ki ob vezavi GK modulira transkripcijo genov v jedru, tako posredno kot neposredno. Ugoden vpliv na zaviranje astmatskega vnetja pa je posledica inhibicije transkripcije genov za provnetne dejavnike (provnetne citokine, kemokine, encime, adhezijske molekule,...) in indukcije transkripcije genov, ki kodirajo protivnetne proteine (lipokortin-1, antago-

nisti provnetnih citokinov,...). Na ta način delujejo na številne tarčne celice, ki sodelujejo pri razvoju astmatskega vnetja, predvsem na CD4⁺ limfocite in eozinofilce, pa tudi na mastocite, makrofage, dendritične celice, endotelne in epitelne celice.

Aplikacija GK v obliki inhalacije trenutno predstavlja najučinkovitejši način zdravljenja astme z najmanjšo verjetnostjo neželenih učinkov. **Inhalacijski glukokortikosteroidi (IGK) so zato zdravila izbora pri vodenju perzistentne astme vseh stopenj težavnosti.** Dober odziv na zdravljenje z IGK je za astmo zelo značilen, ni pa univerzalen. Del bolnikov je potrebno zdraviti z zelo velikimi odmerki IGK ali pa celo trajno s peroralnimi glukokortikosteroidi. Tudi veliki odmerki IGK so varnejši od peroralnih GK.

Zaviranje astmatskega vnetja zmanjšuje nespecifično preodzivnost dihalnih poti, kar pa vodi v izboljšanje pljučne funkcije in predvsem klinične slike. Dosledno zdravljenje z IGK zmanjšuje pogostost pojava simptomov, preprečuje akutna poslabšanja, najverjetneje pa tudi vsaj upočasni ireverzibilno preoblikovanje dihalnih poti (6). V nekaterih retrospektivnih študijah dokazujejo tudi zmanjšano smrtnost dela populacije astmatikov, ki je prejela IGK (7,8).

Ugodni učinki zdravljenja astme z IGK se začnejo kazati po približno treh mesecih, maksimalni učinek pa lahko dosežemo šele po več mesecih rednega zdravljenja (3). To dejstvo je tudi največja ovira pri doseganju ustrezne sodelovalnosti pri bolnikih. Ravno zato je **zelo pomembno bolniku razložiti, da predstavlja edino redno zdravljenje zanj najmanjše tveganje in tudi najmanjšo obremenitev z GK.**

Ob postavitvi diagnoze se bolniku predpiše odmerek IGK, ki je ustrezen stopnji težavnosti njegove bolezni. **Po stabilizaciji bolezni se odmerek IGK postopoma (po 3 mesecih ali več) zmanjšuje do najmanjšega še učinkovitega dnevnega odmerka**, ki je lahko tudi samo 100µg (ob navedanju odmerkov IGK imamo navadno v mislih beklometazondipropionat). Obvladovanje bolezni pa je možno samo z dosledno (in pravilno) uporabo IGK. Prav tako je ob dobri kontroli izpostavljenost peroralnim GK manjša (9,4). Pred uvedbo velikih dnevnih odmerkov IGK se redni terapiji z IGK doda dolgodelujoči agonist receptorjev β_2 (4).

Tabela 1: Primerjava dnevnih odmerkov inhalacijskih glukokortikosteroidov (3)

	MAJHEN [µg]	SREDNJI [µg]	VELIK [µg]
Beklometazon-CFC (pršilnik s CFC potisnim plinom)	<500	500-1000	>1000
Budezoid-DPI (vdihovalnik brez potisnega plina)	<400	400-600	<600
Budezoid-pršilnik s potisnim plinom	<500	500-1000	>1000
Flutikazon (pršilnik z in vdihovalnik brez potisnega plina)	<250	250-500	>500
Mometazon furoat	200		

Lokalni neželeni učinki IGK so: hripavost, orofaringealna kandidiaza, kašelj. Preprečimo jih z uporabo vmesnikov in izpiranjem ust po vsaki aplikaciji zdravila (ne glede na vrsto vdihovalnika). Čeprav ti neželeni učinki niso nevarni, lahko močno zmanjšajo complianco bolnika pri zdravljenju, zaradi tega je zelo pomembno svetovanje o preventivnih ukrepih.

Pri kroničnem jemanju GK pa nas bolj skrbijo **sistemski neželeni učinki**: zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (zaviranje izločanja endogenih glukokortikosteroidov), kvaren vpliv na kostni metabolizem, ki vodi v osteoporozo; kvaren vpliv na vezivno tkivo, kar se kaže s tanjšanjem kože, pogostimi podplutbami; večja pogostost katarakt in glavkoma, zaviranje rasti pri otrocih, diabetes in drugi vplivi na metabolizem. Verjetnost za pojav teh učinkov je povečana predvsem pri dolgotrajnem jemanju velikih odmerkov IGK ter pri sistemski aplikaciji GK (3,4).

Inhalacijski glukokortikoidi se med seboj razlikujejo po jakosti, farmakokinetičnih lastnostih, ceni, pa tudi v dostopnosti v različnih tipih vdihovalnikov. Neželeni učinki GK se posredujejo preko receptorjev istega tipa kot želeni, zaradi tega so tako pomembne farmakokinetične lastnosti IGK in tehnika inhalacije.

Delež vdihanega odmerka, ki prispe do bronhov, je 10-60%, odvisen pa je od tipa vdihovalnika, formulacije zdravila in od tehnike inhalacije. Ostalih 40-90% odmerka ostane v ustih in žrelu in ga pogoltnemo. Ta del ne prispeva k terapevtskim učinkom, temveč le k

mehanizmov metabolizma prvega prehoda. Večji delež dostave v pljuča pomeni tudi več učinkovine v sistemskem obtoku. V tem pogledu lahko varnost farmakoterapije astme izboljšamo le s postopnim zmanjševanjem odmerkov IGK po stabilizaciji bolezni.

Tudi jakost učinkovine sama po sebi ničesar ne pove, saj večja jakost pomeni večjo afiniteto do vseh receptorjev, tudi tistih, ki posredujejo neželene učinke. Razlike v jakosti IGK premostimo s prilagajanjem odmerkov.

Pomen učinkovine v obliki predzdravila (npr. beklometazondipropionat) lahko pripomore kvečjemu k zmanjševanju lokalnih neželenih učinkov, te pa lahko omejimo tudi z izpiranjem ust in uporabo vmesnika.

Iz vidika varnosti lahko prednost predstavlja hiter metabolizem (velik očistek) ter obsežna vezava na plazemske proteine. Oboje zmanjša koncentracijo proste učinkovine v plazmi. Prednost je lahko tudi daljše zadrževanje v pljučih in počasno sproščanje učinkovine v obtok. V tem pogledu naj bi imel prednost budezonid, ki v pljučnem tkivu (ne pa v ostalih tkivih) tvori estre z maščobnimi kislinami, ki naj bi zaradi velike lipofilnosti učinkovali kot nekakšen lokalni depo (24).

Iz povedanega sledi, da fizikalno-kemijske lastnosti na zelo kompleksen način vplivajo na farmakokinetične parametre, ti pa prav tako kompleksno na profil varnosti posamezne učinkovine. Enako velja za lastnosti različnih vdihovalnikov. Zaradi tega je iz fizikalno-kemijskih in

Tabela 2: Farmakokinetični parametri IGK (10)

	BU po p.o.vnosu [%]	jakost vezave na receptor*	t _{1/2} *** [h]	% vezave na plazemske proteine	očistek [L/h]
beklometazon dipropionat	15-20	1345	0,5	/	150
beklometazon monopropionat**	26	53	2,7	87	120
budezonid	11	935	2,8	88	84
flutikazonpropionat	<1	1800	7-8	90	66-90
mometazonfuroat	<1	2300	5,8	98-99	54

* relativna jakost, definirana glede na deksametazon, katerega jakost vezave je definirana na 100

** **aktivni metabolit beklometazondipropionata**

*** po i.v. aplikaciji-po inhalaciji je t_{1/2} daljši in je odvisen od hitrosti absorpcije iz pljuč

sistemskim neželenim. Delež pogoltnjenega odmerka, ki preide v sistemsko cirkulacijo, je odvisen predvsem od obsega predsistemskega metabolizma, saj za IGK absorpcija ne predstavlja omejitve. Vendar pa je potrebno poudariti, da je pomen biološke uporabnosti učinkovine zmanjšan, če učinkovino dostavimo predvsem v pljuča in omejimo dostavo v usta. To lahko storimo bodisi **z izpiranjem ust (in izpljuvanjem izpirka)**, z uporabo vmesnikov **velikega volumna** (ob pravilni tehniki inhalacije) ali z novejšimi **DPI (dry-powder inhalators-vdihovalniki brez potisnega plina)**.

Kljub temu pa je v pljuča dostavljen del učinkovine poglavitni vir sistemsko učinkovitega IGK. V pljučih za doslej znane učinkovine ni

farmakokinetičnih parametrov težko sklepati o varnostnem profilu posameznega zdravila z IGK. Poleg tega ima v klinični praksi pomen le vprašanje klinične učinkovitosti in varnosti, torej dejanskega izboljšanja kliničnih parametrov in pojavnosti neželenih učinkov. Tukaj pa je prednost enega IGK pred drugim težko dokazati. Mnenja v stroki so različna, najverjetneje pa velja, da med različnimi IGK ni velikih razlik v klinični učinkovitosti in varnosti (ob predpostavki pravilne tehnike vdihovanja).

Pojavnost neželenih učinkov IGK korelira z velikostjo dnevnega odmerka. Pri aplikaciji IGK v srednjih ali majhnih odmerkih je verjetnost sistemskih učinkov zelo majhna (4,11).

Agonisti receptorjev β_2

Glede na trajanje njihovega učinka jih delimo na kratko- in dolgodelujoče. Dolgotrajnejši učinek slednjih je posledica daljšega zadrževanja na receptorju, najverjetneje zaradi večje lipofilnosti, ki omogoča večji obseg hidrofobnih interakcij z receptorjem (6). **Kratkodelujoči agonisti receptorjev β_2** (SABA-short-acting beta agonists-salbutamol, fenoterol) so zdravila prvega izbora pri zdravljenju akutnega poslabšanja astme, **dolgodelujoči (LABA-long-acting beta agonists-salmeterol, formoterol)** pa imajo preprečevalno vlogo. Formoterol je lahko tudi olajševalec, saj njegov učinek nastopi hitro. Praviloma jih apliciramo v obliki inhalacije. Njihov pomen pri zdravljenju astme sloni predvsem na funkcionalnem antagonizmu kontrakcije bronhialne gladkomišične celice. Iz tega sledi, da agonisti receptorjev β_2 odpravljajo že ravno bronhospazem (**bronhodilatacijski učinek**) in preprečujejo spazem, ki bi se lahko pojavil zaradi delovanja različnih vrst dražljajev ali zaradi ojačanja vnetja (**bronhoprotekcijski učinek**).

Adrenergični receptorji β_2 se sicer nahajajo tudi na mastocitih, endotelnih celicah, trombocitih, eozinofilcih, limfocitih in nevtrofilcih, zaradi česar se je včasih domnevalo, da imajo dolgodelujoči antagonisti pri zdravljenju astme tudi protivnetno vlogo, vendar se je v kasneje izkazalo, da je to malo verjetno (2,6).

Receptor β_2 je ob dolgotrajni izpostavljenosti agonistu podvržen desenzitizaciji, njen obseg pa je odvisen od vrste celice- v gladkomišični celici je veliko manj izrazita kot v imunskih celicah. Prav tako se ob dolgotrajni izpostavljenosti zmanjša število receptorjev na celični površini. Stopnja zmanjšanja odzivnosti celice na učinke, ki jih receptor posreduje, je odvisna tudi od polimorfne oblike receptorja β_2 (6).

Glede dejanske vloge dolgodelujočih agonistov receptorjev β_2 v farmakoterapiji astme se v stroki pojavljajo različna mnenja. Tem zdravilom se pripisuje zelo različne učinke. Narejenih je bilo veliko študij, ki so dokazale, da dodatek dolgodelujočega agonista IGK pomembno izboljša parametre pljučne funkcije ter klinične parametre (2,4,6).

Na drugi strani pa obstajajo teze o škodljivosti kronične aplikacije LABA. Razlogov za domnevno škodljivost naj bi bilo več- desenzitizacija receptorjev β_2 in zmanjšanje njihovega števila naj bi bila tolikšna, da aplikacija SABA ob poslabšanju ne bi imela zadostnega učinka. Poleg tega v nekaterih raziskavah dokazujejo, da bi lahko aplikacija LABA zaradi bronhoprotektivnega učinka prikrivala učinke ojačevanja vnetja, kar pomeni, da se bolnik ne bi pravočasno zavedel postopnega poslabševanja bolezni (12).

Kar je trenutno mogoče z gotovostjo trditi je, da **LABA v terapiji astme nikoli ne apliciramo samostojno**, ampak kvečjemu v kombinaciji z IGK. LABA je smiselno dodajati redni terapiji z IGK preden posežemo po velikih odmerkih teh zdravil (4).

Neželeni učinki zdravljenja z agonisti receptorjev β_2 so: tahikardija, mišični tremor, od odmerka odvisna hipokalemija. Za te učinke naj bi se razvila toleranca. Kombinacija hipokalemije, ki lahko ob aplikaciji velikih odmerkov SABA ob poslabšanju postane klinično pomembna, hipoksije in stimulacije srca, je lahko za srčne bolnike zelo nevarna (predvsem ob sočasni terapiji z diuretiki, digitalisovimi glikozidi,...). Pri težjih srčnih bolnikih je potrebno še posebej pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem pri predpisovanju LABA. Enako velja za bolnike z motnjami srčnega ritma in neurejeno funkcijo ščitnice (hipertiroidizem).

Zaradi večje odzivnosti astmatika na različne dražljaje je **uporaba antagonistov receptorjev β_1 prepovedana (tudi kardioselektivnih)**. **To velja tudi za učinkovine v kapljicah za oči (2,4)**.

Antagonisti levkotrienskih receptorjev (aLT)

V terapiji astme imajo te učinkovine vlogo preprečevalcev, saj delujejo protivnetno. So kompetitivni antagonisti cisteinil-levkotrienov na receptorju CysLT₁, ki posreduje bronhokonstrikcijo, kemotakso, izločanje sluzi in povečano prepustnost postkapilarnih venul. Pri blagi perzistentni astmi je dopuščena možnost aplikacije aLT v obliki monoterapije, pri težjih oblikah pa vselej kot dodatek IGK (2,13).

Trenutno sta pri nas registrirana montelukast in zafirlukast.

Neželeni učinki montelukasta so običajno blagi in nespecifični- bolečine v trebuhu in glavobol.

Pri jemanju zafirlukasta se lahko pojavi še prehodni dvig transaminaz, kar je v redkih primerih lahko znak hepatotoksičnosti. Zdravilo je kontraindicirano pri jetrni odpovedi (13).

Antiholinergiki

Vagus preko holinergičnega receptorja M₃ v dihalnih poteh povzroča bronhokonstrikcijo in povečano izločanje sluzi. Kompetitivni antagonisti holinergičnih receptorjev izzovejo bronhodilatacijo zaradi zavi-ranja toničnega vpliva vagusa na bronhialno muskulaturo. Za razliko od agonistov receptorjev β_2 te učinkovine **ne odpravljajo bronhospazma, sproženega z drugimi mediatorji**.

Pri zdravljenju astme imajo antiholinergiki (ipratropijev bromid) vlogo le pri akutni obravnavi zelo težkega poslabšanja astma, kjer naj bi povečevali stopnjo bronhodilatacije, dosežene z antagonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (2,3).

Teofilin

Teofilin in drugi metilksantini se navadno uvrščajo med inhibitorje fosfodiesteraz, v zadnjem času pa se za to učinkovino povečuje zanimanje zaradi novih dognanj o učinkih na celičnem nivoju- teofilin aktivira histonsko deacetilazo. To je encim, ki na histonih, bazičnih jedrnih proteinih, z deacetilacijo vzpostavi pozitivni naboj, kar poveča elektrostatske interakcije med DNK in histoni, tako da je transkripcija onemogočena. Tako naj bi teofilin, poleg blage bronhodilatacije (posredovane preko dviga znotrajceličnega cAMP zaradi inhibicije fosfodiesteraz), inhibiral transkripcijo provnetnih citokinov. Teofilin naj bi protivnetno deloval že pri bistveno manjših serumskih koncentracijah v primerjavi s tistimi, ki so v preteklosti veljale za terapevtske (14,15).

Trenutno je teofilin pri zdravljenju astme zdravilo tretjega izbora.

Problem pri zdravljenju s teofilinom je izrazita intra- in interindividualna variabilnost v metabolizmu, terapevtski indeks pa je zelo ozek. Na povečanje koncentracije lahko vplivajo inhibitorji jetrnih encimov, jetrna insuficienca, kajenje, pa tudi srčno popuščanje in poslabšanje KOPB, večje spremembe serumske koncentracije pa lahko povzročijo predvsem akutna poslabšanja teh kroničnih bolezni.

Zaradi velikega števila dejavnikov, ki vplivajo na metabolizem teofilina, je kinetika izločanja te učinkovine zelo nepredvidljiva. Ob uvedbi terapije in ob poslabšanih zgoraj omenjenih kroničnih boleznih je potrebno spremljati serumske koncentracije teofilina (16).

3 Zdravljenje poslabšanja astme

Za zdravljenje akutnega poslabšanja so zdravila izbora **kratkodelujoči agonisti receptorjev β_2** , odmerjanje je en vdih na minuto do olajšanja. Ob hudem poslabšanju je potrebno pršilnik uporabljati z **velikim nastavkom**, možno pa je tudi izmenično vdihovane SABA in kombinacije SABA z antiholinergikom. Hudo poslabšanje zahteva zdravljenje s peroralnim glukokortikosteroidom (prvi dan 1-4x 32 mg metilprednizolona, nato 16-32 mg na dan do stabilizacije) (3).

Ob koncu naj povzamemo najpomembnejša dejstva, na katere je potrebno opozoriti astmatika:

- redno jemanje preprečevalnega zdravila pomeni najmanjše tveganje za zaplete in neželene učinke
- razložiti razliko med peroralnimi in inhalacijskimi glukokortikoidi
- pogosta uporaba olajševalca kaže na slab nadzor bolezni in lahko napoveduje hudo poslabšanje - potrebno je iti k zdravniku
- velik pomen pravilne tehnike inhalacije in izpiranja ust po vsaki aplikaciji IGK
- če bolnik prejema teofilin, se mora o sočasni uporabi katerega koli zdravila (tudi rastlinskega izvora!) posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Ob znakih poslabšanja se odmerka ne poveča, kot to velja za IGK!
- kronični kašelj in poslabšanja ob naporu so lahko znaki slabo nadzorovane bolezni- potrebno iti k zdravniku

Tabela 3: Stopenjsko zdravljenje KOPB glede na težo bolezni

0: ogroženost	I: blaga	II: zmerna	III: huda	IV: zelo huda
Izogibanje dejavnikom tveganja; cepljenje proti gripi				
Kratkodelujoči agonist receptorjev β_2 po potrebi				
<ul style="list-style-type: none"> • dolgodelujoči bronhodilatator v rednih razmakh • rehabilitacija 				
ob pogostih poslabšanjih IGK				

4 Zdravljenje KOPB

Kronično obstruktivno pljučno bolezen zdravimo stopenjsko, glede na težo bolezni, kljub temu pa s **trenutno dostopnimi učinkovinami na potek bolezni ne vplivamo**. Zmanjšanje odmerka zdravil po stabilizaciji bolezni (kot pri zdravljenju astme) ne pride v poštev. Pri simptomatskem zdravljenju KOPB skušamo predvsem zmanjšati vpliv bolezni na telesno zmogljivost (17).

Bronhodilatatorji pri KOPB

Izbiramo lahko med bronhodilatatorji iz skupin **kratko- ali dolgodelujočih agonistov receptorjev β_2** , **antiholinergiki** ali **teofilinom** v obliki z upočasnjenim sproščanjem. Bolniki se na terapijo zelo različno odzivajo, izbor pa je odvisen tudi od verjetnosti neželenih učinkov pri posameznem bolniku. Pri tem se upošteva splošno stanje bolnika in komorbidnosti, ki so pri tem delu populacije še posebej verjetne, saj gre večinoma za starejše bolnike. Bronhodilatatorji naj bi pri KOPB izboljšali telesno zmogljivost tudi ob nespremenjenih parametrih pljučne funkcije.

Agonisti receptorjev β_2

Bronhodilatacijski učinek ni tako hiter in izrazit kot pri bolnikih z astmo zaradi pretežno ireverzibilne obstrukcije, ki je značilna za KOPB. Je pa pri starejših bolnikih večja verjetnost pojava neželenih učinkov, predvsem motenj ritma in tremorja. Starejši bolniki pogosto prejemajo diuretike, zato je bolj verjetno, da se ob velikih odmerkih agonistov β_2 pojavi hipokalemija.

Antiholinergiki

Poleg **ipratropijevega bromida** je za zdravljenje KOPB na voljo še dolgodelujoči antiholinergik **tiotropijev bromid**. Od prvega se razlikuje tudi po specifičnosti vezave na holinergične receptorje, saj je farmakokinetično selektiven za podtip M_3 , ki je postsinaptični receptor (iz receptorja M_2 hitreje oddisociira). Ipratropijev bromid je agonist tudi na presinaptičnem receptorju tipa M_2 , ki povratno zavira sproščanje acetilholina iz nevrona. Pomen tiotropijevega bromida v zdravljenju KOPB je predvsem v dolgotrajnem (do 24 ur) učinku in možnosti odmerjanja enkrat na dan.

To so načeloma zelo varna zdravila, najpogostejši neželeni učinek je suhost ust (17). Previdnost je potrebna pri srčnih bolnikih in bolnikih z motnjami ritma (zlasti pri kombinaciji agonist β_2 in antiholinergik!), bolnikih z motnjami v izločanju urina ter pri tisth s povečanim intraokularnim pritiskom. **Bolnika opozorimo, naj še posebej pazi, da praški in raztopine zdravil ne zaidejo v oko (npr. ob menjavi kapsule v vdihovalniku).**

Teofilin

Uporaba te učinkovine je omejena z ozkim terapevtskim oknom. To je še posebej problematično pri starejših, polimorbidnih in polipragmatično zdravljenih bolnikih, kakršni so navadno bolniki s KOPB.

Teofilinu se pripisujejo najrazličnejši učinki (poleg bronhodilatacijskega in imunomodulacijskega), eden od teh je tudi povečanje kontraktibilnosti dihalne prepone, kar naj bi ugodno vplivalo na pljučne in klinične parametre pri bolnikih s KOPB (18).

Dejanska vloga tega zdravila v farmakoterapiji ni razjasnjena, za vsakega posameznega bolnika je **potrebno pretehtati razmerje koristi in tveganja** (19). Zaradi zmanjšanja metabolizna teofilina **med poslabšanjem KOPB** (in eventualne sočasne uporabe inhibitorjev jetrnih encimov) je **povečanje odmerka prepovedano!**

Glukokortikosteroidi

Inhalacijski glukokortikosteroidi pomembno ne zavirajo vnetja, značilnega za KOPB in najverjetneje ne vplivajo na upad pljučne funkcije.

Po trenutno veljavnih smernicah vloga IGK v farmakoterapiji KOPB sloni na zmanjšanju pogostosti in teže akutnih poslabšanj, vpliv na smrtnost pa se še preučuje. Zaradi tega so IGK pri KOPB indicirani v stadiju hude bolezni, ko so pogosta poslabšanja (17,19).

Po mnenju nekaterih se IGK pri bolnikih s KOPB pogosto nekritično uporabljajo. Zaradi majhnega odziva bolezni na tovrsten terapevtski pristop naj bi bolniki dobivali prevelike odmerke, ki pa lahko pri dotični populaciji povzročajo veliko neželenih učinkov (zaradi starosti, polimorbidnosti, slabše pokretnosti, ki je še dodaten dejavnik tveganja za osteoporozo, ...). Zaradi tega se zdi smiselno priporočilo, da se ob sumu na neučinkovitost terapije z IGK pri KOPB ta zdravila ukine in opazuje potek bolezni. Ob poslabšanju stanja se lahko terapija z IGK ponovno vzpostavi (19).

5 Zdravljenje akutnega poslabšanja KOPB

Poslabšanja KOPB ni možno preprečiti, kot to lahko naredimo pri astmi (s povečanjem odmerka preprečevalnih zdravil). Najpogostejši vzrok poslabšanja KOPB je bakterijska okužba dihal. Ob poslabšanju se aplicira velike odmerke bronhodilatatorjev, ob hujšem poslabšanju pa tudi pGK. Antibiotiki pridejo v poštev, če bolnik izkašljuje gnojni sputum.

Edini do sedaj znani ukrep, ki upočasni napredovanje KOPB, ki zanesljivo vodi v težko invalidnost, je izogibanje dražljajem, ki sproža vnetje (kajenje, prašnim delcem, ...).

Celovit pristop pri obravnavi bolnika s KOPB zajema tudi (predvsem) nefarmakološke ukrepe, ki segajo od pouka do psihosocialne obravnave in telesne rehabilitacije (17).

V tabeli 4 so zbrani nekateri poudarki med razlikami v terapiji astme in KOPB.

6 Inhalacijska terapija

Terapija z zdravili v obliki inhalacije danes predstavlja temelj zdravljenja astme in KOPB. Zdravila so na voljo v najrazličnejših sistemih za

aplikacijo, pri nas pa so na voljo le nekateri od njih. Te sisteme lahko ločimo v dve veliki skupini- na **vdihovalnike na potisni plin ali pršilnike (pMDI- pressurised metered-dose inhalers)** ter na **vdihovalnike brez potisnega plina (DPI-dry-powder inhalers)**. Ti aplikatorji se bistveno razlikujejo v tehniki inhalacije.

Vdihovalniki na potisni plin

Stare potisne pline (klorofluoroalkane-CFC ali t.i. freone) danes iz ekoloških razlogov zamenjujejo hidrofluoroalkani (HFA ali pravilneje; fluoroalkani). Zamenjava potisnega plina je za seboj prinesla tudi potrebo po reformulaciji aerosolnih tekočin, novih tehnologijah polnjenja vsebnikov, novih izvedbah ventilov, ... Zaradi tega farmacevtski obliki z isto učinkovino in različnimi potisnimi plini nista nujno ekvivalentni. Novi vdihovalniki s HFA so učinkovitejši od starih, ker so delci, ki jih generirajo, manjši od delcev iz CFC pMDI.

Poglavitna slabost pršilnikov v terapiji je dokaj zahteven manever inhalacije. Nujna je koordinacija med sprožitvijo pršilnika in vdihom. To tudi predstavlja največjo oviro pri učenju tehnike inhalacije iz pMDI. Bolnika je potrebno tudi opozoriti, da se iz pršilnika pri nizkih temperaturah sprosti manjši odmerek od deklariranega. Pomembna slabost pMDI je tudi, da nimajo števca odmerkov. Ko vsebnost pršilnika pade pod kritično točko, se odmerki učinkovine ob vsakem odmerjanju postopoma začnejo manjšati. Razen štetja odmerkov pa ni načina, ki bi omogočal zanesljivo določitev stopnje polnjenosti vdihovalnika. Pri novejši vdihovalnikih s HFA naj bi bile te pomanjkljivosti odpravljene. Prav tako naj pri novih HFA vdihovalnikih ne bi bilo potrebno po daljšem času neuporabe pršilnika enkrat sprožiti v prazno. Pri starih vdihovalnikih je bil za natančno odmerjanje ta manever potreben (20).

Delež odmerka, ki ga sprosti pršilnik in ki dospe na stene bronhov, je odvisen od distribucije velikosti delcev, ki jih pršilnik generira, in je pri pMDI 10-20%. Ostala učinkovina ostane v ustih in žrelu in jo pogoltne. Delež učinkovine, ki dospe v pljuča, je posebej kritičen pri IGK. Z uporabo vmesnikov velikega volumna (buče) zmanjšamo delež odmerka, ki ostane v ustih (veliki delci se usedejo na steno buče) in povečamo delež, ki prispe v pljuča. Uporaba **kombinacije**

Tabela 4: Razlike v uporabi zdravil pri astmi in KOPB

	ASTMA	KOPB
cilji zdravljenja	<ul style="list-style-type: none"> • odsotnost simptomov in poslabšanj • zaviranje razvoja/napredovanja vnetega preoblikovanja bronhov 	<ul style="list-style-type: none"> • blažiti simptome pretežno fiksne obstrukcije • zmanjšati upad telesne zmogljivosti
odziv na IGK	v večini primerov zelo dober	navadno majhen učinek
vloga dolgodelujočih agonistov rec. β_2	nikoli kot monoterapija!	možna monoterapija ali v kombinaciji z drugimi bronhodilatatorji
vloga antiholinergikov	samo ob hudem poslabšanju v kombinaciji s kratkodel.agonisti β_2	lahko kot redna bronhodilatacijska terapija, samostojno ali v kombinaciji
vloga antagonistov levkotrienskih receptorjev	pri posameznikih lahko učinkoviti kot samostojna preprečevalna terapija ali kot dodatek IGK	vloge ni
vloga antibiotikov ob poslabšanju	vloge ni	možno ob povečani gnojnosti sputuma

pršilnik/buča je še posebej ugodna pri **hudih poslabšanih astme** (in pri otrocih), ko bolnik zaradi prizadetosti ni sposoben izvesti inhalacije na pravilen način. Obstajajo namreč buče z enosmernim ventilom, ki omogočajo pretakanje zraka samo v eno smer- bolnik lahko v ustnik vdihuje in izdihuje, zrak pa se pretaka samo iz buče v ustnik. Z uporabo vmesnika tudi olajšamo aplikacijo inhalacijskega zdravila pri bolnikih s slabšo koordinacijo. Aerosol, ki se razprši v bučo, v njej ostane suspendiran 10-30s. Za zmanjšanje neželenih učinkov IGK je poleg uporabe vmesnika izredno pomembno izpiranje ust po odmerjanju (izpirek izpljunemo!). Je pa izpiranje priporočljivo po aplikaciji katerega koli zdravila, da organizem v čim manjši meri obremenjujemo z učinkovino na tistih mestih, kjer je ne potrebujemo. Inhalacijska terapija v določeni meri to omogoča.

Vdihovalniki brez potisnega plina

Vsebujejo mikronizirano zdravilno učinkovino (v polnilu), ki jo z vdihom potegnemo iz aplikatorja. To so novejši in dražji sistemi, v ekološkem pogledu zagotovo boljši od pršilnikov, ne zahtevajo posebne koordinacije gibov, njihova poglobljena slabost v terapiji pa je ta, da za uspešen vlek učinkovine iz aplikatorja zahtevajo minimalno vrednost inspiratornega pretoka, ki ga lahko otroci in starostniki ne dosežejo.

Kateri so boljši?

V zadnjih letih je v literaturi mogoče zaslediti veliko študij in razprav o superiornosti ene vrste vdihovalnikov nad drugo (21,22,23). Nekateri trdijo, da so DPI boljše zaradi večjega deleža dostavljene učinkovine v pljuča, vendar se s tem poveča tudi sistemska biološka uporabnost in verjetnost neželenih učinkov. Strokovnjaki v dveh obsežnih analizah ugotavljajo, da se ob pravilni uporabi klinični učinki ob uporabi obeh vrst vdihovalnikov statistično pomembno ne razlikujejo (23,24). Po drugi strani pa se v raziskavah, kjer so ugotavljali pravilnost uporabe vdihovalnikov, bolje izkažejo DPI. Dokazano pa je tudi, da je z ustreznim poukom možno močno izboljšati tehniko uporabe pMDI. Uspešnost pravilne aplikacije tako v primeru uporabe obeh vrst inhalatorjev ni pomembno različna (23).

Ne glede na vse povedano pa je v klinični praksi pomembno edino to, da vsak posamezen bolnik zna, zmore in hoče pravilno uporabljati vdihovalnik, ki mu je bil predpisan. Verjetno tudi tisti vdihovalnik, ki se je najbolje izkazal v študijah, ni primeren za vsakogar. Obe vrsti inhalatorjev imata prednosti in slabosti. V raziskavah uspešnosti terapije astme se na primer vedno znova izkaže, da bolniki ne obvladajo tehnike pravilne inhalacije. Zaradi tega je pouk pri zdravljenju astme še posebnega pomena. Potrebno je **redno poučevati in preverjati tehniko inhalacije**. Izkazalo se je, da je pravilnost uporabe vdihovalnikov veliko večja, če je bolnik prejel poleg pisnih tudi ustna navodila. Poleg tega je poglobljen vzrok za slab nadzor astme nepravilna uporaba ali neuporaba vdihovalnikov (21).

7 Literatura

1. Šuškovič S. Ločevanje kronične obstruktivne pljučne bolezni od astme. *Zdrav Vestn* 2003; 82: 157-161
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; revised edition 2004. Publication No. 02-3659.
3. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifer F, Bajrovič N, Drnovšek-Kaljanac M, Šorli J: Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 563-69
4. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline. Revised edition April 2004.
5. Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW: Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs* 2005;65(11):1521-36
6. Spina D, Page CP, Metzger WJ, O'Connor BJ. Drugs for the Treatment of Respiratory Disease. Cambridge University Press 2003: 32-55
7. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
8. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
9. Pauwels RA et al.: Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361 1071-76
10. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H: How the Lung Handles Drugs. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 356-63
11. Lipworth BJ: Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941-955
12. McIvor RA et al. Potential Masking Effects of Salmeterol on Airway Inflammation in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:924
13. www.zdravila.net
14. Kidney J: Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151(6), 1907-1914
15. Kazuhiro Ito et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *PNAS* 2002; 99: 8921-8926
16. Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine online: www.respmedtext.com/
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2004
18. et al.: Demonstrating the effect of theophylline treatment on diaphragmatic movement in chronic obstructive pulmonary disease patients by MR-fluoroscopy. *Eur J Radiol*. 2004 ;51(2):150-4 [povzetek].
19. Celli BR, MacNeeW. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
20. Newman SP: Principles of Metered-Dose Inhaler Design. *Respir Care* 2005;50(9):1177-1188.
21. Rubin BK, Fink JB: Optimizing Aerosol Delivery by Pressurized Metered-Dose Inhalers. *Respir Care* 2005;50(9):1191-1197
22. Everard ML: CFC transition: the Emperor's new clothes. Each class of drug deserves a delivery system that meets its own requirements. *Thorax* 2000;55:811-814
23. American College of Chest Physicians (ACCP)/American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2005; 127:335- 371
24. Health Technology assessment NHS R&D HTA Programme: Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Techn Ass* 2001; 5(26)

Interakcije med zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Jurij Trontelj

1 Uvod

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta bolezni, kjer pride do vnetnega procesa spodnjih dihalnih poti. Astma je kronično vnetno stanje pljuč, za katero so značilne ponavljajoče reverzibilne obstrukcije bronhov. Za astmo trpi med 5 in 10 % ljudi. Delež obolenih in intenziteta obolenj se v zadnjih desetletjih večata. Pri astmi je vnetje posledica imunskega procesa, ki se začne, potem ko povzročitelji vnetja vstopijo v tkivo dihalnih poti. Astmatična pljuča so hipersenzitivna; odzovejo se na fizikalne ali kemijske dražljaje, ki v normalnih pljučih ne bi povzročili vnetnih sprememb in bronhokonstrikcije. Za astmo je torej značilna bronhokonstrikcija, ki je vsaj delno reverzibilna: s pomočjo farmakoterapije ali pa spontano. Bronhokonstrikcija povzroči piskajoče in težko dihanje ter kašljanje. Mehanizmi zožitve dihalnih poti pri astmi so kontrakcija gladkih mišic (spazem) v bronhih, edem in proliferacija sluznice bronhov in povečano izločanje sluzi. Največkrat zožanje dihalnih poti nastopi kot posledica stika z alergenom, zaradi virusne okužbe dihalnih poti, onesnaženega zraka, hladnega zraka ali čustvenega stresa (1). Astmatični napad je ponavadi sestavljen iz dveh faz. Prva faza je izpostavitve alergenu, ki izzove akutni bronhospazem. Druga, pozna faza pa je progresivno vnetje bronhov in bronhiolov z edemom sluznice, izločanjem sluzi in bronhospazmom. V tej fazi so najpomembnejše naslednje imunske celice: eozinofili, mastociti in Th2 limfociti. Te celice izločajo vnetne mediatorje kot so citokini, cisteinil-levkotrieni C4 in D4, različni kemotaksini in kemokini. Vsem je skupno to, da vzdržujejo vneto stanje pljuč in bronhospazem. Eozinofilni toksični proteini pa poškodujejo epitelij dihalnih poti.

Tudi KOPB je bolezensko stanje z zožanimi dihalnimi potmi. KOPB imajo bolniki s kroničnim bronhitisom in bolniki z emfizemom, največkrat pa gre za kombinacijo obeh bolezni. Za KOPB je značilen zmanjšan maksimalni pretok zraka pri izdihu in počasen forsiran izdih (FEV). Oboje se slabša počasi in je le minimalno reverzibilno z uporabo bronhodilatatorjev (2). Navzven se kaže KOPB predvsem s težkim dihanjem pri telesnem naporu in s kašljem z izkašljevanjem sluzi ali gnoja. Pri KOPB je mehanizem vnetja dihalnih poti popolnoma drugačen kot pri astmi, kjer je vnetni eozinofilni proces vezan na vse dihalne poti v pljučih, ne pa na pljučni parenhim. Pri KOPB je poglobljeno nevtrofilno vnetje dihalnih poti, ki vodi do uničenja pljučnega parenhima, kar ima za posledico obstrukcijo dihalnih poti (3).

Pri pljučnem emfizemu pride do čezmerne razširitve dihalnih prostorov distalno do terminalnega bronhiola. Dihalni prostori se združujejo v večje prostore, ki imajo manjšo površino za izmenjavo plinov. Zaradi uničenja pljučnega parenhima se zmanjša tudi elastičnost pljuč in radialni vlek na male dihalne poti. Le-te se zožijo, njihove stene postanejo tanjše in atrofične; posledica je obstrukcija.

Kronični bronhitis je vnetno stanje, katerega glavna značilnost je povečana tvorba traheobronhialne sluzi. Ta se odstranjuje s kroničnim in ponavljajočim se kašljem in sicer večino dni v treh mesecih na leto, vsaj dve leti zapored. Povečan nastanek sluzi je posledica draženja sluznice z različnimi škodljivimi dejavniki, najpogosteje s cigaretnim dimom. Kajenje je najpomembnejši vzrok nastanka in razvoja KOPB, pospešuje pa ga še onesažen zrak (SO₂), akutne respiratorne infekcije in genetski faktorji (3,4).

Farmakoterapija astme poteka po dveh poteh: z bronhodilatatorji (olajševalci) in s protivnetnimi zdravili (preprečevalci). Bronhodilatatorji so učinkoviti pri lajšanju bronhospazma v začetni fazi astmatičnega napada. Protivnetna zdravila pa zavirajo razvoj vnetja v začetni in v pozni fazi (4). Med bronhodilatatorje štejemo: beta2 adrenergične agoniste, antiholinergike ter teofilin. Med protivnetna zdravila pa štejemo glukokortikoide, teofilin, kromoglikat in nedokromil, antagonist levkotrienskih receptorjev in dolgodelujoče beta2 adrenergične antagoniste. Največkrat pride pri astmi v poštev kombinacija bronhodilatatorjev in protivnetnih zdravil, predvsem glukokortikoidov (5), če le astma doseže določen nivo resnosti: če se morajo bronhodilatatorji uporabiti vsaj trikrat tedensko ali če pride vsaj enkrat na teden do prebujanja zaradi astme.

Farmakoterapija KOPB je na prvi pogled enaka kot pri astmi, saj se uporabljajo ista zdravila, vendar po drugačni shemi kot pri astmi (tabela 1) (6).

Za bolnike z astmo in za bolnike s KOPB velja, da so pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji – če že ne zaradi same pljučne bolezni, pa zaradi vseh ostalih pogostih bolezni današnje dobe: arterijske hipertenzije in ateroskleroze, sladkorne bolezni, hiperlipidemij in hiperholesterolemij, ulkusne bolezni ter revmatskih obolenj. Takrat je zelo povečano tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij med zdravili. O teh govorimo takrat, ko je učinek enega zdravila spremenjen zaradi predhodno ali sočasno vzetega drugega zdravila, hrane ali pijače. Učinek je lahko povečan (sinergizem), lahko je zmanjšan

Tabela 1. Primerjava farmakoterapije astme in KOPB (6):

Zdravilo	Astma	KOPB
Hitro delujoči simpatikomimetiki beta2 <i>salbutamol, fenoterol</i>	načeloma po potrebi	po potrebi ali redno
Antiholinergiki: <i>ipratropij</i> (kratkodelujoči) <i>tiotropij</i> (dolgodelujoči)	nikoli brez sočasnega zdravljenja s simpatikomimetiki beta2	lahko v monoterapiji, veliko obeta dolgodelujoči antiholinergik
Dolgodelujoči simpatikomimetiki beta2 <i>salmeterol, formoterol</i>	le redno, pogosto v dosledni kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi	le redno, so zelo učinkoviti
<i>Teofilini</i> , zlasti <i>retardni</i>	redkeje, le pri težkih oblikah persistentne astme	pogosteje, načeloma v dodatku drugim bronhodilatatorjem, le pri težjih
Inhalacijski glukokortikoidi: <i>beklometazon, budezoniid</i> <i>flutikazon</i>	redno; so izbirna protivnetna zdravila za večino bolnikov z astmo	učinkoviti le pri delu bolnikov s težjo KOPB in pogostimi poslabšanji
Peroralni glukokortikoidi: <i>metilprednizolon</i>	pri astmi odvisni od sistemskih glukokortikoidov	nikoli za vzdrževalno zdravljenje

(antagonizem), lahko pa je nepričakovan (idiosinkratska reakcija). Interakcije so lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Farmakokinetične nastopijo takrat, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, distribucije in eliminacije zdravila (LADME). Posledica farmakokinetičnih interakcij je tako spremenjena koncentracija zdravilne učinkovine na njenem mestu delovanja. Farmakodinamične interakcije pa nastopijo takrat, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Včasih gre za enostavno tekmovanje za vezavna mesta npr. med salbutamolom (beta2 agonist) in propranololom (beta-blokator). Večkrat pa gre za bolj zapletene mehanizme, kjer pride do spremenjenih fizioloških pogojev v organizmu, npr. spremenjena koncentracija določenih ionov v ekstracelularni tekočini. Te vrste interakcij je težje razložiti in jih tudi težje napovedati (4).

2 Bronhodilatatorji

Beta2 adrenergični agonisti

Beta2 adrenergični agonisti se vežejo na adrenergične receptorje na gladkih mišičnih celicah in izzovejo relaksacijo bronhiov. Vežejo se tudi na mastocite ter monocite in zmanjšajo njihovo izločanje vnetnih mediatorjev, predvsem TNF alfa. Aktivirali naj bi tudi ciliarno gibanje

na pljučnem epiteliju in s tem pospešili odstranjevanje sluzi. Uporabljajo se tako pri astmi, kot tudi pri KOPB. Beta2 adrenergične agoniste ponavadi dajemo z inhalacijo v obliki aerosola. Kratko delujoča sta salbutamol (Ventolin, Glaxo Welcome) in terbutalin in deluje ta 4-6 ur. Dolgodelujoči, ki delujejo 12 ur, pa so salmeterol (Serevent Diskus, Glaxo Welcome), fenoterol (Berotec, Boehringer Ingelheim) in formoterol (Oxis Turbuhaler, AstraZeneca). Stranski učinki beta adrenergičnih agonistov so posledica njihovega sistemskega delovanja. Najpogostejši stranski učinek je tremor. Pojavi se lahko tudi toleranca na beta2-agoniste. Sočasna uporaba glukokortikoidov zmanjša pojav tolerance, ker slednji zmanjšajo regulacijo navzdol beta2 receptorjev. (4)

Pri beta2 adrenergičnih agonistih srečamo predvsem farmakodinamične interakcije. Njihov učinek lahko popolnoma izgine ob sočasni uporabi neselektivnih beta blokatorjev. Priporoča se uporaba kardioselektivnih beta blokatorjev, pa še ti lahko pri astmatikih včasih povzročajo težave (Tabela 2). Beta2 agonisti lahko spremenijo tudi delovanje drugih zdravil (Tabela 3). Najpomembnejši je vpliv na ekstracelularno koncentracijo kalija, kjer se učinki beta2 agonistov, glukokortikoidov, teofilina in diuretikov seštevajo in lahko povzročijo resno hipokaliemijo (9). Pri težki astmi se zato priporoča spremljanje plazemskih koncentracij kalija.

Interakcije med zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Tabela 2. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinka beta2 agonistov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE BETA2 AGONISTOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
Neselektivni beta blokatorji npr. propranolol (Propranolol tablete, Lek)	++	Zmanjša učinek endogenega adrenalina in noradrenalina ter tudi adrenergičnih beta2 agonistov	Izzove lahko resen, ogrožujoč bronhospazem	Uporabljati le kardioselektivne beta blokatorje npr. metoprolol, pa še s tem se lahko pojavijo težave. Celiprolol celo relaksira bronhe.	7,8

Tabela 3. Interakcije, kjer pride zaradi beta2 agonistov do spremembe učinkov drugih zdravil. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE BETA2 AGONISTOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
teofilin, (Teotard, Krka)	++	Beta2 agonisti lahko povzročajo hipokaliemijo, še posebej, če so aplicirani z nebulizatorjem ali intravensko. Ksantini tudi znižujejo koncentracijo K ⁺ (aditivno)	Tahikardija in hipokaliemija.*	Pri hudi astmi – spremljati nivoje K ⁺ .	10
teofilin (Teotard, Krka)	+	Neznan	Salbutamol ali izoprenalin lahko pospešita izločanje teofilina	Ni opredeljeno.	9
glukokortikoidi	++	Znižujejo nivoje K ⁺	Tahikardija in hipokaliemija.*	Pri hudi astmi spremljati nivoje K ⁺ .	10
Diuretiki (ki ne varčujejo s K ⁺)	++	Znižujejo nivoje K ⁺ , razen tistih, ki varčujejo s kalijem	Tahikardija in hipokaliemija.*	Pri hudi astmi spremljati nivoje K ⁺ .	10

* Hipokaliemija lahko povzroči toksičnost digoksina (9).

2.1. Ksantini

Med ksantini se uporabljata za zdravljenje astme in KOPB predvsem teofilin in aminofilin in sicer zlasti v retardnih farmacevtskih oblikah. Podobno, vendar za spoznanje šibkeje kot beta2 agonisti, tudi teofilin relaksira bronhialno muskulaturo. Poleg tega pa preprečuje razvoj pozne faze astme. Uporablja se v kombinaciji z glukokortikoidi pri tistih astmatikih, kjer ne dosežemo želenega učinka z beta2 agonisti. Intravensko se daje pri akutnem hudem napadu astme (Status astmaticus). Teofilin se uporablja tudi za zdravljenje KOPB, kjer za razliko od steroidov znatno zmanjša markerje vnetja (11). Na centralni živčni sistem deluje stimulatorno, povečuje pozornost in stanje budnosti. Lahko povzroči celo tremor in konvulzije. Vsi ksantini stimulirajo srce (frekvenco in moč kontrakcij) in delujejo diuretično (povečajo GF in manjšajo TR). Zaradi močnega vpliva na srce, ČŽS in GIT (anoreksija, slabost, bruhanje) ima teofilin majhno terapevtsko okno. Resni

neželeni učinki (npr. aritmije in konvulzije) se lahko pojavijo, še preden opazimo manjše znake preseženih terapevtskih koncentracij (9). Če se ga daje intravensko, je treba spremljati plazemske koncentracije. Interakcije s teofilinom so predvsem farmakokinetične, kjer je metabolično izločanje teofilina spremenjeno zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil. Teofilin se metabolizira s CYP450 (predvsem izoforma 1A2). Učinkovine, ki so induktorji CYP450, tako zmanjšujejo krvne koncentracije teofilina (tabela 4). Tipični induktorji so rifampicin, fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin in cigaretni dim. Učinkovine, ki inhibirajo omenjeni encimski sistem (npr. cimetidin, norfloksacin, eritromicin), pa zavirajo metabolično razgradnjo teofilina in s tem večajo njegove plazemske koncentracije. Posledica tega je povečanje terapevtskih pa tudi toksičnih učinkov (tabela 5). Teofilin pa le redko vpliva na izločanje in delovanje drugih zdravil (tabela 6).

Tabela 4. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinkov teofilina. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE TEOFILINA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
rifampicin (African, Belupo)	++	Rifampicin inducira jetrni metabolizem teofilina.	Očistek teofilina se poveča za 25-82%	Povečati odmerek teofilina (velika variabilnost!)	20
fenitoin	++	Indukcija metabolizma teofilina.	Povečan očistek teofilina za 45%	1-2 uri razmika med obema zdraviloma	13
barbiturati, npr. fenobarbiton (Phenobarbiton tablete, Pliva)	++	Indukcija metabolizma teofilina.	Povečan očistek teofilina za 35%	Ustrezno povečati odmerek teofilina.	14
beta blokatorji, npr. propranolol (Propranolol tablete, Lek)	++ (predvsem zaradi bronho-spazma)	Farmakodinamične interakcije – beta blokatorji povzročijo bronhospazem pri astmatiku Farmakokinetične i.: propranolol inhibira metabolizem teofilina.	Bronhokonstrikcija in zmanjšan očistek teofilina za 30-50%	Izoginiti se uporabi neselektivnih beta blokatorjev pri pljučnih bolnikih	17
zdravila za hipotiroidizem levotiroksin (Eltroxin, Glaxo Welcome)	++	Poveča se jetrni metabolizem	Poveča se očistek teofilina	Povečati odmerke teofilina.	9
ritonavir (Kaletra, Abbott Lab.)	+	Ritonavir je inhibitor CYP3a4 pa tudi induktor CYP3a4 in 2C9, 2C19 ter UGT.	Zmanjšane koncentracije teofilina za 57%	Ustrezno povečati odmerek teofilina	18
aktivno oglje	+	Neznano: peroralno vzeto aktivno oglje pospeši izločanje intravensko apliciranega teofilina	Zmanjšan AUC teofilina za cca 45%	Ta interakcija zna biti zaželeno pri predoziranju teofilina.	12
cigarete in pipe s tobakom ali kanabisom	+	Policiklični ogljikovodiki inducirajo CYP450	Poveča se očistek teofilina	Hudi kadilci potrebujejo 2x večje odmerke teofilina	22
karbamazepin (Tegretol, Pliva)	?	Indukcija metabolizma teofilina.	Zmanjšan razpolovni čas teofilina za 50%	Spremljati učinke zdravljenja s teofilinom.	15
aminoglutetimid (Mamomit, Pliva)	?	Aminoglutetimid inducira metabolizem teofilina	Povečan očistek teofilina do 40%	Povečati odmerek teofilina.	16
loperamid (Seldiar, Krka)	?	Zmanjšana peristaltika upočasni absorpcijo teofilina iz retardne oblike.	t _{max} se podvoji, c _{max} pade za 1/3	Ni opredeljeno.	19
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	?	Inducira P450	Poveča očistek teofilina, lahko za 100%	Opozoriti paciente, naj prenehajo jemati droge s šentjanževko in opazovati nivoje teofilina.	21

Interakcije mad zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Tabela 5. Interakcije, kjer pride do povečanja učinkov teofilina. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

I N T E R A K C I J E T E O F I L I N A					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
zileuton	++	Zileuton inhibira CYP3a in CYP1A2	Poveča AUC za 92%	Prilagoditi odmerek teofilina	46
ciprofloksacin (Ciprobay, Bayer Pharma) *	++	Inhibicija CYP450. Oba skupaj lahko povročata konvulzije še v terapevtskih konc. Teofilina.	Povečanje koncentracij teofilina za 30 do 478 %. Konvulzije in smrt.	Zmanjšati odmerek teofilina	38
enoksacin, clinafloksacin *	++	Inhibicija CYP450. V kombinaciji s teofilinom se povečajo možnosti za konvulzije.	Povečanje koncentracij teofilina. Konvulzije.	Zmanjšati odmerek teofilina	39, 40
pefloksacin (Abaktal, Lek) *	++	Inhibicija CYP450, obo skupaj lahko povročata konvulzije.	Konvulzije	Zmanjšati odmerek teofilina	9
norfloksacin (Nolicin, Krka) *	++	Inhibicija CYP450, obo skupaj lahko povročata konvulzije.	Konvulzije in povečane plazemske koncentracije teofilina za 64 do 171%	Zmanjšati odmerek teofilina	41
fluvoksamin	++	Fluvoksamin inhibira CYP1A2	Očistek teofilina zmanjšan za 62%	Prepoloviti dozo teofilina	42
cimetidin (pri nas ukinjen)	++	Cimetidin je znan inhibitor CYP	Povečane koncentracije teofilina za 30% in več.	Zmanjšati odmerek teofilina za 1/3 do 1/2	33
troleandomicin	++	Troleandomicin inhibira jetrne encime CYP450	Očistek teofilina se zmanjša za 50%	Zmanjšati odmerek teofilina za 25 do 50%	35, 9
dobutamin (Dobutamin Solvay, Solvay Pharmaceuticals GmbH)	++	Sinergistično povečanje koncentracije cAMP v miokardu.	Izrazita tahikardija in hipertenzija.	Previdno odmerjati dobutamin pri sočasem jemanju predvsem retardnih oblik teofilina.	24
tiabendazol	++	Tiabendazol naj bi zmanjšal jetrni metabolični očistek teofilina.	Več kot podvojene koncentracije teofilina.	Zmanjšati odmerek teofilina za 50% ali prekiniti zdravljenje s teofilinom za nekaj dni.	27
takrin	++	Takrin inhibira jetrni metabolizem teofilina.	50% manjši očistek teofilina.	Prilagoditi odmerek teofilina.	25
viloksazin (Vivalan, Zeneca)	++	Kompetitivno inhibira metabolizem teofilina	AUC se poveča za 47%	Spremljati zdravljenje s teofilinom	45
meksiletin	++	Meksiletin inhibira CYP1A2	Zmanjšan očistek teofilina za 45%	Razpoloviti odmerek teofilina.	36
disulfiram (Antabus)	++	Disulfiram inhibira CYP2E1 in 1A2	Očistek teofilina se zmanjša za 20-30%	Zmanjšati odmerek teofilina za do 50%	30, 31
Zdravila za hipertiroidizem: tiamzol (Athyrazol, Salus)	++	Zmanjša se jetrni metabolizem teofilina	Očistek teofilina zmanjšan za 20 %	Prilagoditi odmerek teofilina	43
eritromicin (Eritromicin, Belupo)	+	Ni čisto pojasnjen. Eritromicin inhibira jetrne encime, ki metabolizirajo teofilin.	Očistek teofilina se zmanjša za 22%	Zmanjšati odmerke teofilina za 1/4 pri bolnikih, ki imajo cp 15-20 mg/L	32

* ofloksacin, prulifloksacin, fleroksacin, flumekin, gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin (Tavanic, Aventis Pharma), lomefloksacin, nalidiksinska kislina, rufloksacin, sparfloksacin in trovafloksacin, kaže ne povzročajo interakcij s teofilinom (9).

INTERAKCIJE TEOFILINA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
aciklovir (Virolex, Krka)	+	Aciklovir naj bi inhibiral metabolizem teofilina.	AUC teofilina povečan za 45%	Prilagoditi odmerek teofilina	26
interferon alfa (Roferon, Hoffmann LaRoche)	+ **	Interferon alfa inhibira jetrne encime	Očistek teofilina se zmanjša za 33-81%	Prilagoditi odmerek teofilina.	34
Drugi ksantinski derivati npr. pentoksifilin (Pentilin, Krka) ali alopurinol (Alopurinol, Belupo)	+ / ?	Upočasnjeno izločanje teofilina, aditivni učinki na CŽS in srce	tahikardija, slabost, nespečnost, diareja	Spremljati zdravljenje	9
cefaklor (Ceclor MR, Eli Lilly)	? ***	Neznan	Toksični učinki teofilina	Pozornost na pojav toksičnih učinkov teofilina	28
glukokortikoidi	?	Neznan. Znano pa je aditivno delovanje na povečano izločanje kalija.	Včasih opaženi toksični učinki teofilina in hipokaliemija.	Prilagoditi odmerek teofilina.	29
propafenon (Ritmonorm, Abbott Lab.)	?	Propafenon naj bi inhibiral metabolizem teofilina.	Povečane koncentracije teofilina za 65%	Spremljati koncentracije teofilina pri uvedbi tega antiaritmika	37
tiklopidin (Tagren, Krka)	+	Zmanjšal naj bi se jetrni metabolizem teofilina	Očistek teofilina zmanjšan za 37 %	Prilagoditi odmerek teofilina	44

** ni bilo poročil o toksičnih učinkih; interakciji so bolj izpostavljeni kadilci

*** le pri otrocih

Tabela 6. Interakcije, kjer pride do spremenjenih učinkov drugih zdravil zaradi sočasnega jemanja teofilina. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE TEOFILINA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
fenitoin	++	Teofilin naj bi zmanjšal absorpcijo fenitoina.	Več kot za polovico zmanjšanje plazemskih koncentracij fenitoina.	Vzeti fenitoin ali teofilin z 1-2 urnim zamikom.	49
litij (Lithii carbonatis tablettae Lekarna Ljubljana)	+	Teofilin poveča ledvični očistek litija.	Relaps v depresijo ali manijo.	Spremljati nivoje litija.	48
eritromicin (Eritromicin, Belupo)	+	Teofilin naj bi zaviral absorpcijo eritromicina.	Koncentracije eritromicina se zmanjšajo za več kot 30 %	Povečati odmerek ali zamenjati antibiotik.	50
benzodiazepini	+	Predpostavlja se, da teofilin inducira metabolizem benzodiazepinov. Druga predpostavka – manjši učinek benzodiazepinov zaradi blokade adenozijskih receptorjev.	Nižje plazemske koncentracije alprazolama, zmanjšan sedativni učinek diazepam in klonazepam.	Spremljati učinkovitost zdravljenja z benzodiazepini.	47
Beta2 adrenergični agonisti	++	Aditivni učinek povečanega izločanja kalija.	Aritmije	Sočasna raba pri hudi astmi je sicer ugodna. Treba pa je spremljati koncentracijo kalija.	23

2.3. Antiholinergiki

Muskarinski antagonisti povzročijo po vezavi na M3-receptor sprostitve bronhialne konstrikcije, povzročene s parasimpatično stimulacijo gladkih mišičnih celic. Povečan tonus parasimpatika v pljučih nastopi pri astmi, povzročeni z iritirajočimi dejavniki, pa tudi pri alergični astmi. Antiholinergiki se pri astmi uporabljajo kot dodatna terapija ob beta2 agonistih in steroidih, ko ti sami niso dovolj učinkoviti (4). Uporabljajo se tudi kot bronhodilatatorji pri kroničnem bronhitisu in pri bronhospazmu, povzročenem z beta adrenergičnimi antagonisti. Zmanjšajo tudi produkcijo sluzi pri astmi in lahko povečajo mukociliarni očistek bronhialnih izločkov. Dajejo se le z inhalacijo. Učinek nastopi po 30 min in traja 3-5 ur. Najpomembnejši učinkovini iz te skupine sta ipratropijev bromid – kratkododelujoči antiholinergik (Berodual – v kombinaciji s fenoterolom, Boehringer Ingelheim) in tiotropijev bromid – dolgododelujoči antiholinergik (Spiriva, Boehringer Ingelheim). Ti zdravili imata malo neželenih stranskih učinkov in se na splošno dobro prenašata. Opisana je samo ena interakcija s kliničnim pomenom (tabela 7).

3 Protivnetna zdravila

3.1 Glukokortikoidi

Farmakološko zdravljenje astme je pri velikem številu astmatikov uspešno z uporabo protivnetnih zdravil, kot so glukokortikoidi in teofilin. Najmočnejši so glukokortikoidi (52). Glukokortikoidi opazno zmanjšajo število mastocitov, makrofagov, T-limfocitov in eozinofilcev v bronhialni steni v pljučih astmatikov. Pri bolnikih s KOPB pa imajo glukokortikoidi le majhen učinek na simptome in naj bi se uporabljali le redko, ob hudih poslabšanjih bolezni. Dolgoročno gledano ne zavrejo progresivnega slabšanja pljučne funkcije, a se kljub temu v nekaterih državah predpisujejo v enaki meri kot za bolnike z astmo (53). Pri večini astmatikov se da z večjimi odmerki inhaliranih glukokortikoidov v kombinaciji z dolgododelujočimi beta2 agonisti popolnoma izogniti sistemski aplikaciji glukokortikoidov in s tem velikemu številu neželenih učinkov. Res pa je, da tudi če so glukokortikoidi aplicirani lokalno, z inhaliranjem, vseeno pride do nezaželene absorpcije v centralni krvni obtok, ker se največji del odmerka pogoltne, nekaj pa se ga absorbira v centralni krvni obtok tudi skozi pljuča. Že lokalno nastopi atrofija glasilk, kašelj, glivične infekcije ust in žrela. Sistemski neželeni učinki obsegajo celo vrsto motenj: gastrointestinalne razjede, hipokaliemijo, retencijo vode in motnje srčnega ritma, osteoporozo, glavkom, katarakto, akne, prerazporeditev maščob (Cushingov sindrom), alopecijo, amenorejo, sterilnost, psihične motnje, sladkorno bolezen, oportunistične infekcije in zmanjšanje telesne rasti pri otrocih. [4]

Tabela 7. Interakcija, kjer pride do spremenjenih učinkov drugih zdravil zaradi sočasnega jemanja antiholinergikov (++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
salbutamol (Ventolin, Glaxo W.)	+	Ipratropijev bromid povzroči midriazo in s tem delno zapre odtok očesne tekočine. Salbutamol pa poveča produkcijo te tekočine.	Akutni glavkom pri pacientih nagnjenih k glavkomu	Nadeti si masko pri uporabi nebulizatorja (pri inhalerju ni te nevarnosti)	51

Do zmanjšanja učinkov glukokortikoidov lahko pride predvsem zaradi pospešenega metabolizma, ki ga povzročijo induktorji CYP450, kot so npr. barbiturati, ali pa zaradi zmanjšane absorpcije zaradi antacidov ali holestiramina (tabela 8). Obratno pride do večjih učinkov glukokortikoidov pri sočasno vzetih zdravilih, ki inhibirajo CYP450. Taki so npr. azolski antimikotiki (tabela 9). Glukokortikoidi vplivajo tudi na delovanje drugih zdravil (tabela 10) predvsem zaradi svojih farmakoloških lastnosti: povišujejo krvni sladkor, povzročajo razjede v sluznici zgornjih delov GIT, delujejo imunosupresivno in izplavljajo kalij iz organizma.

3.2 Kromoglikat

Kromoglikat in njegov analog natrijev nedokromil naj bi stabilizirala membrane mastocitov, da ne bi tako hitro sprostili vnetnega mediatorja histamina ob stimulusu. To teorijo so kasneje ovrgli (4) in zdaj predpostavljajo, da kromoglikat ublaži premočne reflekse v senzoričnih C vlaknih in da naj bi inhibiral sproščanje citokinov iz aktiviranih T-celic. Kromoglikat se uporablja predvsem profilaktično in sicer je uspešen pri preprečevanju tako zgodnje kot tudi pozne faze astme. Zmanjša hiperreaktivnost bronhov. Uspešno preprečuje napade astme povzročene z antigeni, telesno aktivnostjo in z iritirajočimi snovmi. Vendar pa vsem astmatikom kromoglikat ne pomaga. Še največkrat je uspešen pri otrocih (4). Ne kromoglikat ne nedokromil ne vstopata v klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili (9).

3.3 Anti-levkotrieni

Pri astmi je ena od pomembnih stopenj razvoja vnetne bronhokonstrikcije vezava LTC₄, LTD₄ in LTE₄ levkotrienov na cisteinil-levkotrienske receptorje na gladkih mišičnih celicah bronhov. Montelukast in zafirlukast sta predstavnika inhibitorjev teh receptorjev. Zileuton pa je inhibitor sinteze teh levkotrienov, vendar pri nas ni registriran. Te učinkovine preprečujejo astmo povezano z aspirinom, astmo povzročeno s telovadbo in lajšajo tako zgodnjo kot tudi pozno fazo astme povzročene z alergeni (4). Uporabljajo se predvsem kot dopolnilna terapija pri blagi do zmerni astmi, ki se je ne da uspešno zdraviti samo z uporabo beta2 agonistov po potrebi. Pri taki astmi lahko inhibitorji levkotrienskih receptorjev relaksirajo bronhe in delujejo aditivno z beta2 agonisti. Vsi se dajejo peroralno. Pri nas sta registrirana montelukast (Singulair, MSD) in zafirlukast (Accolate, Astra Zeneca) in imata relativno malo neželenih učinkov. Ti so v glavnem glavobol in gastrointestinalne motnje. Pri nekaterih se je pojavil, najverjetneje kot posledica odtegnitve steroidov, Churg-Straussov sindrom (sistemski vaskulitis, eozinofilija, astma, sinusitis in rinitis) (4). Interakcije anti-levkotrienov nimajo velikega kliničnega pomena (tabeli 11 in 12),

Tabela 8. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinka glukokortikoidov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	vir
Barbiturati, primidon, karbamazepin (Tegretol, Pliva)	++	Indukcija CYP450	40 do 209% povečan očistek glukokortikoidov	Povečati odmerek glukokortikoidov	56, 57 58
holestriramin (Sevit, Lek) ali kolestipol	++	Adsorpcija na holestriramin ali kolestipol v GIT	AUC se zmanjša do 97%	Ločiti jemanje obeh zdravil	59
rifampicin (Arficin, Belupo)	++	Povečan jetrni metabolizem prednizolona	60% manjši AUC prednizolona	Povečanje odmerka prednizolona	64
veliki odmerki Al- in Mg-hidroksida (Gastal, Pliva)	+	Adsorpcija peroralnega prednizolona na Mg ali Al hidroksid	Zmanjšana biološka uporabnost prednizolona.	Zagotoviti dovolj močne učinke	54
efedrin	+	Povečan metabolizem glukokortikoidov	40% večji očistek	Povečanje odmerka glukokortikoidov	63
Al in Mg trisilikat v antacidih	?	Adsorpcija peroralnega deksametazona na Mg ali Al trisilikat	Zmanjšana biološka uporabnost deksametazona.	Zagotoviti dovolj močne učinke	55

Tabela 9. Interakcije, kjer pride do povečanja učinkov glukokortikoidov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
ketokonazol (Oronazol, Krka)	++ razen pri inhaliranih glukokortikoidih	ketokonazol inhibira CYP3A4	Povečanje AUC glukokortikoidov za 135%	50% zmanjšanje odmerka glukokortikoidov	61
itakonazol (Sporanox, Janssen Cilag)	+	itakonazol inhibira CYP3A4	Akumulacija metilprednizolona, Cushingov sindrom	Spremljati koncentracije metilprednizolona.	60
makrolidni antibiotiki (troleandomicin, klaritromicin)	++ razen za prednizon*	Troleandomicin lahko zmanjša metabolizem metilprednizolona, klaritromicin pa metabolizem prednizolona	Zmanjšan očistek za 64%	Urnati odmerek ali zamenjati za prednizon	70
NSAIDs: naproksen in indometacin (Nalgezin, Krka)	++	Indometacin in naproksen izpodrivata glukokortikoide iz plazemskih proteinov.	Povečana frakcija nevezanih glukokortikoidov (apliciranih in endogenih)	Zmanjšati odmerek glukokortikoidov po potrebi.	62

* Toda ob sočasnem jemanju induktorjev CYP3A4, npr. barbituratov, lahko vseeno pride do kopičenja prednizona.

Interakcije mad zdravili za zdravljenje astme in KOPB in drugimi zdravili

Tabela 10. Interakcije, kjer glukokortikoidi vplivajo na učinek drugih zdravil. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE GLUKOKORTIKOIDOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
žive vaccine	++	Imunosupresivni učinek glukokortikoid-ov	Resna, celo življenjsko ogrožujoča infekcija	Aplikacija imunoglobulinov	71
amfotericin B (Amphocil, Torrex Pharma)	++	Amfotericin B poveča izločanje K z urinom. hidrokortizon povzroča tudi hipokaliemijo ter retencijo soli in vode.	Popuščanje srca. Povečanje srca.	Spremljanje plazemske koncentracije K in dodajanje K po potrebi.	65
salicilati	++	glukokortikoidi povečajo izločanje salicilatov iz telesa. Povečana tudi možnost krvavitev iz zgornjega GIT.	Ob zmanjšanju odmerka glukokortikoida lahko salicilati presežejo toksične konc. Krvavitve v GIT.	Spremljanje nivojev salicilatov ob uvedbi in zmanjšanju odmerkov glukokortikoidov.	66, 67
NSAIDs	++	Lokalno draženje in tudi zmanjšanje protektivnih snovi v zgornjem delu GIT.	Krvavitve, razjede zgornjega dela GIT.	Skrbno spremljati zdravljenje.	67
antidiabetiki	++	Farmakološki antagonizem – glukokortikoidi zvišujejo krvni sladkor	Ni učinka antidiabetikov	Povečati odmerek antidiabetikov	72
protimikrobne učinkovine	+	Imunosupresivni učinek glukokortikoid-ov	Izbruh infekcij zaradi mikroorg., ki so izven spektra aplicirane protimikrobne učinkovine. Akne, celulitis	Spremljanje zdravljenja	68
diuretiki	+	Oboji znižujejo koncentracijo kalija v plazmi	Hipokaliemija	Povečati vnos kalija	69
metronidazol (Efloran, Krka)	+	Prednizon inducira metabolizem metronidazola	AUC metronidazola se zmanjša za 31 %	Povečati odmerek metronidazola.	73
teofilin (Teotard, Krka)	?	Neznan	Posamezni primeri zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij teofilina in posledično toksičnih učinkov	Prilagoditi odmerek teofilina	74

Tabela 11. Interakcije, kjer pride do zmanjšanja učinka anti-levkotrienov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE ANTI-LEVKOTRIENOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
teofilin (Teotard, Krka)	- (redko)	?	30% nižji nivoji zafirlukasta,	Niso potrebni	75
eritromicin (Eritromicin, Belupo)	-	?	40% nižji nivoji zafirlukasta,	Niso opredeljeni	75
Terfenadin	-	?	54% manjši AUC zafirlukasta	Niso opredeljeni	75

Tabela 12. Interakcije, kjer pride do povečanja učinkov anti-levkotrienov. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE ANTI-LEVKOTRIENOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
acetilsalicilna kislina (Aspirin, Bayer Pharma)	?	?	45% višji nivoji zafirlukasta	Niso opredeljeni	75

Tabela 13. Interakcije, kjer anti-levkotrieni vplivajo na učinek drugih zdravil. (++) klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

INTERAKCIJE ANTI-LEVKOTRIENOV					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrepi	vir
varfarin (Marivarin, Krka)	++	Zafirlukast inhibira CYP2C9 in s tem poveča AUC S-varfarina za 63%. Zileuton inhibira metabolizem R-varfarina.	Zafirlukast podaljšanje protrombinski čas za 35%. Zileuton poveča AUC varfarina za 22%.	Skrbno spremljanje protrombinskega časa in zmanjšanje odmerka varfarina	75, 77
teofilin (Teotard, Krka)	++	Zileuton inhibira CYP1A2 in CYP3A	Očistek teofilina se zmanjša za 50%	Znižanje odmerka teofilina	75
propranolol, (Propranolol tablete, Lek)	++	Zileuton inhibira metabolizem propranolola	AUC propranolola se poveča za 104%. Bradikardija.	Prilagoditi odmerek propranolola	77

izjemi sta le interakciji s teofilinom in varfarinom, kjer zafirlukast in zileuton inhibirata metabolični očistek varfarina, s tem pa podaljšata protrombinski čas (tabela 13). Zileuton sicer zelo poveča AUC propranolola, vendar je slednji pri astmi tako ali tako kontraindiciran; z ostalimi beta blokatorji pa ne vstopa v interakcije.

4 Zaključek

Predvsem terapija astme, če že ne moremo tega povsem trditi za KOPB, je trenutno precej uspešna, kljub temu da ne v prvem ne v

drugem primeru bolezni ne moremo dokončno pozdraviti (11). Lahko pa jo lajšamo. V te namene se največkrat uporablja kombinacija različnih zdravil. Ta zdravila so močna in ne zelo specifična (predvsem glukokortikoidi, teofilin, beta2 agonisti). Vzeta skupaj in še v kombinaciji s številnimi drugimi zdravili zaradi medsebojnih interakcij lahko izkazujejo spremenjen terapevtski učinek in povzročijo pojav resnih neželenih učinkov. Odgovornost zanje bi po mnenju mnogih morala nositi zdravnik in tudi farmacevt, ki zdravila izda (76). Izobraževanje obeh je na tem področju zelo pomembno. Kljub vse

boljši informatizaciji zdravstvenega sistema, ki bo moral opozoriti na možne interakcije predpisanih zdravil, pa bo ostalo njihovo razumevanje in interpretiranje pacientu še vedno velikega pomena. Moramo se tudi zavedati, da se opisane interakcije lahko pri različnih bolnikih različno močno izrazijo. Individualiziran pristop k zdravljenju in izdajanju zdravil, ki bo upošteval vse posebnosti posameznega bolnika (tako genetske kot tudi druge) se zdi prava smer razvoja zdravstvene oskrbe.

5 Literatura

1. www.mercmedicus.com (dostopano 25.avg.05)
2. Chest medicine online, www.priory.com/chest.htm, (dostopano 26.avg.05)
3. Barnes P.J.: Mechanisms in COPD. *Chest* 2000; 117:10-14.
4. Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., *Pharmacology* (5th ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh (2003), pp 343-351.
5. British thoracic society: British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58; Supplement 1.
6. Šuškovič S.: Ločevanje kronične obstruktivne pljučne bolezni od astme, *Zdrav. Vest.* 2004; 72: 157-61.
7. Kroner, Beverly A. *Common Drug Pathways and Interactions.* *Diabetes Spectr.* 2002; 15: 249-255.
8. Pujet J.C., Debreuil C., Fleury B., Provendier O., Abella M.L.: Effects of celiprolol, a cardioselective beta-blocker, on respirator function in asthmatic patients. *Eur. Resp. J.* 1992; 5: 1145-50.
9. I. Stokely: *Stokely's Drug Interaction*, sixth edition, Nottingham, UK, 2003.
10. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. *Agonists, xanthines and hypokalaemia.* *Current Problems* 1990; 28.
11. Caramori G., Adcock I.: *Pharmacology of Asthma and COPD.* *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2003; 16: 247-277.
12. Berlinger W.G., Spector R., Goldberg M.J., Johnson G.F., Quee C.K., Berg M.J.: Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33, 351-4.
13. Sklar S.J., Wagner J.C.: Enhanced theophylline clearance secondary to phenytoin therapy. *Drug.Intell. Clin. Pharm* 1985; 19, 34-6.
14. Dahlqvist R., Steiner E., Koike Y., von Bahr C., Lind M., Billing B.: Induction of theophylline metabolism by pentobarbital. *Ther. Drug. Monit* 1989; 11, 408-10.
15. Rosenberry K.R., Defusco C.J., Mansmann H.C., McGeady S.J.: Reduced theophylline half-life induced by carbamazepine therapy. *J. Pediatr.* 1983; 102, 472-4.
16. Lønning P.E., Kvinnsland S., Bakke O.M.: Effect of aminoglutethimide on antipyrine, theophylline and digitoxin disposition in breast cancer. *Clin. Pharmacol. Ther* 1984; 36, 796-802.
17. Minton N.A., Turner J., Henry J.A.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between theophylline and propranolol during dynamic exercise. *Br. J. Clin.Pharmacol* (1995) 40, 521P.
18. Hsu A., Granneman G.R., Witt G., Cavanaugh J.H., Leonard J.: Assessment of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of theophylline. 11th Int Conf AIDS, Vancouver 1996; 1, 89.
19. Bryson J.C., Dukes G.E., Kirby M.G., Heizer W.D., Powell J.R.: Effect of altering small bowel transit time on sustained release theophylline absorption. *J. Clin. Pharmacol* 1989; 29, 733-8.
20. Robson R.A., Miners J.O., Wing L.M.H., Birkett D.J.: Theophylline-rifampicin interaction: non-selective induction of theophylline metabolic pathways. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1984; 18, 445-8.
21. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Reminder: St John's wort (*Hypericum perforatum*) interactions. *Current Problems* 2000; 26, 6-7.
22. Hunt S.N., Jusko W.J., Yurchak A.M. Effect of smoking on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther* 1976; 19, 546-51.
23. Committee on Safety of Medicines. *Agonists, xanthines and hypokalaemia.* *Current Problems* 1990; 28.
24. Baraka A., Darwish R., Rizkallah P.: Excessive dobutamine-induced tachycardia in the asthmatic cardiac patient: possible potentiation by theophylline therapy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth* 1993; 7, 641-4.
25. deVries T.M., Siedlik P., Smithers J.A., Brown R.R., Reece P.A., Posvar E.L., Sedman A.J., Koup J.R., Fargue S.T.: Effect of multiple-dose tacrine administration on single-dose pharmacokinetics of digoxin, diazepam, and theophylline. *Pharm. Res.* 1993; 10 (10 Suppl), S-333.
26. Maeda Y., Konishi T., Omoda K., Takeda Y., Fukuhara S., Fukuzawa M., Ohune T., Tsuya T., Tsukia S.: Inhibition of theophylline metabolism by aciclovir. *Biol. Pharm. Bull* 1996; 19, 1591-5.
27. Lew G., Murray W.E., Lane J.R., Haeger E.: Theophylline—thiabendazole drug interaction. *Clin. Pharm.* 1989; 8, 225-7.
28. Hammond D., Abate M.A.: Theophylline toxicity, acute illness, and cefaclor administration. *DICP. Ann. Pharmacother* 1989; 23, 339-40.
29. Elvey S.M., Sacchar C.L., Rocci M.L., Mansmann H.C., Martynece D.M., Kester M.B.: The effect of corticosteroids on theophylline metabolism in asthmatic children. *Ann. Allergy* 1986; 56, 520.
30. Loi C.-M., Day J.D., Jue S.G., Costello P., Vestal R.E.: The effect of disulfiram on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther* 1987; 41, 165.
31. Fry R.F., Branch R.A.: Effect of chronic disulfiram administration on the activities of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and N-acetyltransferase in healthy human subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002 Feb;53(2):155-62.
32. Reisz G., Pingleton S.K., Melethil S., Ryan P.B.: The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics in chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis* 1983; 127, 581-4.
33. Bauman J.H., Kimelblatt B.J., Carraccio T.R., Silverman H.M., Simon G.I., Beck G.J.: Cimetidine-theophylline interaction. Report of four patients. *Ann. Allergy* 1982; 48, 100-102.
34. Williams S.J., Baird-Lambert J.A., Farrell G.C.: Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987; ii, 939-41.
35. Naline E., Sanceaume M., Pays M., Advenier C.: Application of theophylline metabolite assays to the exploration of liver microsome oxidative function in man. *Fundam. Clin. Pharmacol* 1988; 2, 341-51.
36. Loi C.-M., Wei X., Vestal R.E.: Inhibition of theophylline metabolism by mexiletine in young male and female nonsmokers. *Clin. Pharmacol. Ther* 1991; 49, 571-80.
37. Lee B.L., Dohrmann M.L.: Theophylline toxicity after propafenone treatment: evidence for drug interaction. *Clin. Pharmacol. Ther* 1992; 51, 353-5.
38. Rybak M.J., Bowles S.K., Chandraseker P.H., Edwards D.J.: Increased theophylline concentrations secondary to ciprofloxacin. *Drug. Intell. Clin. Pharm* 1987; 21, 879-81.
39. Davies B.I., Maesen F.P.V., Teengs J.P.: Serum and sputum concentrations of enoxacin after single oral dosing in a clinical and bacteriological study. *J. Antimicrob. Chemother* 1984; 14 (Suppl C), 83
40. Matuschka P.R., Vissing RS.: Clinafloxacin-theophylline drug interaction. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29, 378-80.
41. Grasela T.H., Dreis M.W.: An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the Food and Drug Administration spontaneous reporting system. *Arch. Intern. Med* 1992; 152, 617-621.

42. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Fluvoxamine increases plasma theophylline levels. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1994; 20, 12.
43. Pokrajac M., Simić D., Varagić V.M.: Pharmacokinetics of theophylline in hyperthyroid and hypothyroid patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 33, 483-6.
44. Colli A., Buccino G., Cocciolo M., Parravicini R., Elli G.M., Scaltrini G.: Ticlopidine-theophylline interaction. *Clin. Pharmacol. Ther* 1987; 41, 358-62.
45. Perault M.C., Griesemann E., Bouquet S., Lavoisy J., Vandell B.: A study of the interaction of viloxazine with theophylline. *Ther. Drug. Monit.* 1989; 11, 520-2.
46. Granneman G.R., Braeckman R.A., Locke C.S., Cavanaugh J.H., Dubé L.M., Awni W.M.: Effect of zileuton on theophylline pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 29 (Suppl 2), 77-83.
47. Niemand D., Martinell S., Arvidsson S., Svedmyr N., Ekström-Jodal B.: Aminophylline inhibition of diazepam sedation: is adenosine blockade of GABA-receptors the mechanism? *Lancet* 1984; i, 463-4.
48. Perry P.J., Calloway R.A., Cook B.L., Smith R.E.: Theophylline precipitated alterations of lithium clearance. *Acta. Psychiatr. Scand* 1984; 69, 528-37.
49. Taylor J.W., Hendeles L., Weinberger M., Lyon L.W., Wyatt R., Riegelman S.: The interaction of phenytoin and theophylline. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1980; 14, 638.
50. Pasic J., Jackson S.H.D., Johnston A., Peverel-Cooper C.A., Turner P., Downey K., Chaput de Saintonge D.M.: The interaction between chronic oral slow-release theophylline and single-dose intravenous erythromycin. *Xenobiotica* 1987; 17, 493-7.
51. Shah P., Dhurjon L., Metcalfe T., Gibson J.M.: Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *BMJ* (1992) 304, 40-1.
52. Salmeron S., Guerin J.C., Godard P., Renon D., Henry-Amar M., Duroux P., Taytard A.: High doses of inhaled corticosteroids in unstable chronic asthma. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 140(1):167-71
53. Caramori G., Adcock I.: Pharmacology of airway inflammation in asthma and COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16(5):247-77.
54. Uribe M., Casian C., Rojas S., Sierra J.G., Go V.L.: Decreased bioavailability of prednisone due to antacids in patients with chronic active liver disease and healthy volunteers. *Gastroenterology*, 1981; 80(4):661-5.
55. Naggar V.F., Gouda M.W., Khalil S.A.: Effect of concomitant administration of magnesium trisilicate on GI absorption of dexamethasone in humans. *J. Pharm. Sci.* 1978; 67, 1029-30.
56. Bartoszek M., Bremmer A.M., Szeffer S.J.: Prednisolone and methylprednisolone kinetics in children receiving anticonvulsant therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 42, 424-32.
57. Stjernholm M.R., Katz H.F.: Effects of dipehnyhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the metabolism of methylprednisolone and its sodium succinate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41, 887-93.
58. Olivesi A.: Modified elimination of prednisolone in epileptic patients on carbamazepine monotherapy, and in women using low-dose oral contraceptives. *Biomed. Pharmacother.* 1986; 40, 301-8.
59. Johansson C., Adamsson U., Stierner U., Lindsten T.: Interaction of cholestyramine on the uptake of hydrocortisone in the gastrointestinal tract. *Acta. Med. Scand.* 1978; 204, 502-12.
60. Varis T., Kivistö K.T., Neuvonen P.J.: The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral prednisolone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56, 57-60.
61. Falcoz C., Lawlor C., Hefting N.R., Borgstein N.G., Smeets F.W.M., Wemer J., Jonkman J.H.G., House F.: Effects of CYP3A4 inhibition by ketoconazole on systemic activity of inhaled fluticasone propionate and budesonide. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (Suppl 25), 175S-176S.
62. Rae S.A., Williams I.A., English J., Baylis E.M.: Alteration of plasma prednisolone levels by indomethacin and naproxen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14, 459-61.
63. Brooks S.M., Sholiton L.J., Werk E.E., Altenau P.: The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J. Clin. Pharmacol.* 1977; 17, 308.
64. Bergrem H., Refvem O.K.: Altered prednisolone pharmacokinetics in patients treated with rifampicin. *Acta. Med. Scand* 1983; 213, 339-43.
65. Chung D.K., Koenig M.G.: Reversible cardiac enlargement during treatment with amphotericin B and hydrocortisone. Report of three cases. *Am. Rev. Respir. Dis* 1971; 103, 831-41.
66. Graham G.G., Champion G.D., Day R.O., Paul P.D.: Patterns of plasma concentrations and urinary excretion of salicylate in rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacol. Ther* 1977; 22, 410-20.
67. Carson J.L., Strom B.L., Schinnar R, Sim E., Maislin G., Morse M.L.: Do corticosteroids really cause upper GI bleeding? *Clin. Res.* 1987; 35, 340A.
68. Paver K.: Complications from combined oral tetracycline and oral corticoid therapy on acne vulgaris. *Med. J. Aust.* 1970; 1, 509.
69. Manchon N.D., Bercoff E., Lemarchand P., Chassagne P, Senant J, Bourreille J.: Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 63 malades. *Rev. Med. Interne* 1989 10, 521-5.
70. LaForce C.F., Szeffer S.J., Miller M.F., Ebling W, Brenner M.: Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. *J. Allergy. Clin. Immunol* 1983; 72, 34-9.
71. Joseph M.R.: Vaccination of patients on steroid therapy. *Med. J. Aust.* 1974; 2, 181.
72. David D.S., Cheigh J.S., Braun D.W., Fotino M., Stenzel K.H., Rubin A.L.: HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* 1980; 243, 532-3.
73. Eradiri O., Jamali F., Thomson A.B.R.: Interaction of metronidazole with phenobarbital, cimetidine, prednisone, and sulfasalazine in Crohn's disease. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1988; 9, 219-27.
74. Eradiri O., Jamali F., Thomson A.B.R.: Interaction of metronidazole with phenobarbital, cimetidine, prednisone, and sulfasalazine in Crohn's disease. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1988; 9, 219-27.
75. Fergusson R.J., Scott C.M., Rafferty P., Gaddie J.: Effect of prednisolone on theophylline pharmacokinetics in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax.* 1987 42, 195-8.
76. Accolate (Zafirlukast). AstraZeneca. Summary of product characteristics, October 2001.
77. Vivian J.C. Liability for drug-drug interaction. *U. S. Pharm.* 1996; 21:93-95.
77. http://www.rxlist.com/cgi/generic/zileuton_ad.htm, dostopano 12.sept.2005

Kazalniki kakovosti zdravljenja z zdravili pri obstruktivni boleznih pljuč

Jurij Šorli

1 Uvod

Kronične bolezni dihal, ki so povezane z stalno ali menjajočo se zaporo dihalnih poti prizadenejo pomemben del populacije v večini držav sveta (astma do 15% otrok in do 6% odraslih, kronična obstruktivna bolezen pljuč - KOPB do 6% odraslih). Razen obolevnosti je pomembno tudi bistveno skrajšanje pričakovane dolžine življenja (za KOPB napovedujejo, da bo do leta 2015 drugi najpomembnejši razlog smrti). Dobro vodenje zdravljenja teh bolezni je zagotovo pomemben kazalec razvitosti in uspešnosti vsakega zdravstvenega sistema. V terapevtski skupini je ob zdravniku, medicinski sestri, fizioterapevtu, nutricionistu, psihologu, socialnem delavcu eden bolj pomembnih članov tudi farmacevt.

2 Splošna načela zagotavljanja kakovosti

Zagotavljanje kakovosti v zdravstvu razumemo kot pregleden način nadzora nad tremi osnovnimi elementi: pogoji, postopki in izidom vsake obravnave posameznika ali skupin oseb (bolnikov), ki pridejo v stik z zdravstvenim sistemom (1). Pri tem je s pogoji ali strukturo mišljeno: sestava in izobrazba zdravstvenega tima, prostori, kjer se odvija zdravstvena dejavnost, laboratoriji in funkcionalne diagnostične enote, ipd. Postopek ali proces predstavlja način in potek obravnave, izid pa predstavlja končni ali vmesni rezultat te obravnave. Zagotovo bolnika najbolj zanima izid, vendar si pri tem želi tak način izvajanja oz. obravnavo, ki bo najmanj moteč in najbolj skrben, v prijaznem okolju in, ki ga bodo izvedli izvežbani strokovnjaki s primerno mero sočutja in skrbi. Današnji, osveščen bolnik želi, da je zdravstvena oskrba v skladu z najnovejšimi dognanji, da je prilagojena njegovim potrebam in ima najmanj škodljivih posledic. Pri vsem tem je njegova obveščenost o ustrezni oskrbi bistveno večja kot nekoč, jasno se zaveda svojih pravic in pričakuje od vseh, ki pri njegovi obravnavi sodelujejo, da mu bodo v vsakem trenutku lahko postregli s podatki, ki zagotavljajo, da je njegova oskrba blizu ali enaka najboljši možni. Zato se danes morajo zagotoviti razvidni okviri (načela, postopki, pričakovani izidi) v katerih poteka njegova obravnava.

3 Kazalniki kakovosti obravnave bolnikov z obstruktivnimi boleznimi dihal

Za večino bolezni je medicinska stroka pripravila algoritme ukrepov in postopkov, ki naj zagotovijo najboljši izid posamezni skupini bolnikov s to boleznijo. Ti dokumenti nosijo največkrat ime smernice. V teh dokumentih so bolj ali manj podrobno opisani postopki, njihovo zaporedje in pogostnost v odnosu do posamezne kategorije bolezni ali bolnika. Ti ukrepi morajo danes temeljiti na podatkih študij, ki so obravnavale postopek ali del postopka in so dale veljaven rezultat za ustrezno skupino bolnikov. Največkrat so te smernice pisane precej splošno in nimajo specifičnih meril za ustreznost postopka. Ta merila (kazalniki kakovosti) je potrebno izvesti za vsak primer posebej (2, 3).

4 Kazalniki kakovosti - astma

Astmo označuje posebna vrsta vnetja v dihalnih poteh. Vnetje povzroči zmanjšanje premera dihalnih poti: neposredno zaradi zadrževanja sluznice, preko posrednikov (mediatorjev) pa s povečanim krčenjem gladkih mišic v steni dihal. Zato je zdravljenje z zdravili uperjeno v oba mehanizma. Žal popolnega ozdravljenja današnji nabor zdravil ne omogoča. Zdravljenje je tako običajno doživljensko. Intenziteta bolezni se zaradi različnih dejavnikov zelo spreminja, zato se mora zdravljenje temu tudi ves čas prilagajati (4). Želeni cilji zdravljenja so: ni potrebe po olajševalcu (kratkodelujoči agonist beta2 receptorjev), bolnik je brez znakov bolezni tako čez dan kot tudi ponoči, poslabšanja bolezni so zelo redka ali jih sploh ni, telesna dejavnost ni omejena, ni izostajanja z dela oz. šole. Te cilje je običajno mogoče doseči z redno in pravilno rabo zdravil in izogibanju sprožilcem bolezni. Najbolj uspešno je lahko zdravljenje le obveščen bolnik (5). Zato mora ob odpustu iz bolnišnice ali po diagnostičnem postopku v ambulantni dobiti podroben načrt zdravljenja, ki opredeli stopnjo težavnosti bolnikove astme in določi vzorec zdravljenja z zdravili. Pogosto so potrebne dodatne vzpodbude in informacije, ki jih dobi v posebej organizirani »astma šoli« ali pa od posameznega člana terapevtskega tima (6). Farmaceutova vloga v tem je dokaj specifična. Njegove naloge so: pouk o zdravljenju za astmo, preverjanje in ponoven pouk o pravilni rabi posamezne farmacevtske oblike zdravil za astmo (pršilniki za aerosol in prah, tablete, sirupi), monitoriranje pogostnosti nabave posameznega zdravila, nasvet bolniku, da

v primeru neuspeha zdravljenja ponovi obisk pri zdravniku, preverjanje in ponoven pouk o pravilni rabi merilca največjega pretoka zraka, pomoč pri razumevanju načrta zdravljenja po odpustu iz bolnišnice.

Iz teh nalog je mogoče izvesti tudi merila-kazalce kakovosti dela farmacevta. Ta bi lahko bila: delež bolnikov, ki zna pravilno uporabljati pršilnik, delež bolnikov z zmerno astmo, ki uporablja le olajševalec, delež bolnikov s povečano rabo zdravil, ki jim ni svetovan ponoven obisk pri zdravniku.

5 Kazalci kakovosti - KOPB

Za razliko od astme je KOPB bolezen, ki jo sicer tudi označuje slabo definirano vnetje v dihalnih poteh, ki ima za posledico prizadetost dihalnih poti in propad pljučnega parenhima (emfizem). Posledica teh procesov je pretežno ireverzibilna zapora dihalnih poti, ki se slabo odziva na zdravljenje z zdravili. Značilna za KOPB so pogosta poslabšanja, ki jih pogosto spremlja okužba. Zdravljenje z zdravili je le del programa rehabilitacije bolnikov s KOPB. Namen tega zdravljenja je predvsem preprečevanje in kontrola simptomov bolezni, zmanjšanje števila in teže eksacerbacij, izboljšanje tolerance za napor in izboljšanje kakovosti življenja (7). Merila kakovosti dela so podobna kot pri astmi, dodati je potrebno svetovanje o cepljenju proti gripi in nadzor nad zdravili, ki so kontraindicirana pri KOPB.

6 Literatura

1. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of Health Care. Part 2: Measuring Quality of Care. NEMJ 1996;335(13):966-70
2. Aveyard, P. Assessing the Performance of General Practices Caring for Patients with Asthma. British Journal of General Practice, 1997;47:423-26
3. Fang E, Mittman BS, Weingarten, S. Use of Clinical Practice Guidelines in Managed Care Physician Groups. Archives of Family Medicine 1996;5:528-31
4. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. Zdrav Vestn 2002;71:563-569
5. Headrick L, Crain E, Evans D, et al. National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report on the Quality of Asthma Care. AJRCCM 1996;154:S96-S118
6. Boulet LP, Becker A, Berube D, et al. Canadian Asthma consensus report 1999. Canadian Medical Association Journal, 1999; 161: Suppl 11:S15-S19
7. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo bolnika s KOPB. Zdrav Vestn 2002;71:697-702

Vpliv programa farmacevtske skrbi na kakovost zdravljenja bolnikov z astmo in KOPB

Mateja Praprotnik, Aleš Mrhar

1 Uvod

Študije so pokazale, da lahko terapevtske smernice, bolnikova edukacija, pisni načrti ukrepanja in nadzor terapevtskih izidov izboljšajo kakovost življenja bolnika z astmo.

Intenzivno farmacevtovo sodelovanje pri skrbi za bolnika z astmo se je odrazilo v izboljšani kakovosti življenja povezani z astmo, v zmanjšanem številu hospitalizacij, zmanjšanem številu obiskov urgence, zmanjšanem številu obiskov izbranega zdravnika oz. pulmologa, zmanjšani odsotnosti z dela oziroma od pouka, racionalnejši porabi zdravil in manjših stroških zdravljenja [1], [2], [3].

Namen našega dela je bil razvoj modela farmacevtske skrbi za bolnike z astmo, ki bo vseboval vse ključne elemente farmacevtske skrbi, nadalje implementacija in evaluacija modela ter s tem evaluacija vpliva farmacevtove intervencije na terapevtske izide pri bolnikih z astmo.

Želeli smo ugotoviti, ali je izvajanje farmacevtske skrbi pri bolnikih z astmo v lekarni po oblikovanem modelu možno, ali farmacevtova intervencija izboljša kakovost zdravljenja z zdravili, klinične izide, bolnikovo kakovost življenja in ali se s takim pristopom racionalizira poraba zdravil ter izboljša tudi bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo farmacevtovih storitev v lekarni.

2 Metode

Pri razvoju modela smo sledili smernicam za vodenje astme Ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje (NHLBI) [2], [5], slovenskim smernicam za obravnavo bolnika z astmo [1], [6], [7] ter priporočilom Ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje (NHLBI), ki je podal smernice za vodenje astme s poudarkom na vlogi farmacevta »The Role of the Pharmacist in Improving Asthma Care« [8]. Pri oblikovanju modela smo se oprli na Report of the Task Force for Implementing Pharmaceutical Care into the Curriculum [9]. Upoštevali smo smernice za izvajanje farmacevtske skrbi, Principles of Practice for Pharmaceutical Care [10] ter Protokol za izvajanje farmacevtske skrbi za bolnike z astmo, Pharmacy Based Asthma Services, Protocol and Guidelines [11].

Pri ocenjevanju pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil smo upoštevali navodila za uporabo inhalatorjev in podaljškov, ki jih priporočata

Ameriški nacionalni inštitut za zdravje in Svetovna zdravstvena organizacija [2]. Na podlagi teh navodil smo sestavili vprašalnik za ocenjevanje uporabe inhalatorjev pod tlakom z odmernim ventilom in vprašalnik za ocenjevanje uporabe inhalatorjev za suhe praške. Ugotavljali smo vrste in število napak pri uporabi inhalacijskih zdravil.

V raziskavi smo za samooceno adherence uporabili Hornov vprašalnik (Horne' s Medication Adherence Report Scale, MARS), ki smo ga prevedli in vprašanja prilagodili terapiji z zdravili za zdravljenje astme ([12], [13]).

Težave povezane z zdravili smo prepoznali med pogovorom z bolnikom in jih razvrstili na naslednji način, pri čemer smo se oprli na kriterije, ki sta jih postavila Hepler in Strand [14], [15]: polifarmacija, nepravilna uporaba zdravil, poddoziranje, predoziranje, neželeni učinki, interakcije, slabo znanje o zdravilih.

V raziskavi smo z astmo povezano kakovost življenja merili z bolezensko specifičnim inštrumentom, vprašalnikom Kakovost življenja za bolnike z astmo (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ-S), ki ga je razvila Elizabeth Juniper, in smo ga prevedli v slovenščino [16].

Bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo lekarniških storitev smo ocenjevali z vprašalnikom Bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo lekarniških storitev (Satisfaction with Pharmacy Services Questionnaire), ki sta ga razvila Linda D. MacKeigan in Leon N. Larson in smo ga prevedli v slovenščino [17].

Porabo zdravil smo spremljali z ATC/DDD metodologijo. Podatke o porabi zdravil smo zbrali s pomočjo lekarniškega informacijskega sistema in sicer podatke o porabi zdravil v obdobju 1 (sedem mesecev, kolikor traja raziskava) in v obdobju 2 (sedem mesecev po zaključku raziskave). Spremljali smo porabo naslednjih skupin zdravil:

- R03 A inhalacijski adrenergiki,
- R03 B drugi inhalacijski antiastmatiki,
- R03 C drugi antiastmatiki za sistemsko zdravljenje,
- R03 D drugi antiastmatiki za sistemsko zdravljenje,
- H02 A kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentni pripravki

Izračunali smo porabo zdravil v posamezni skupini in porabo zdravil po učinkovinah v obdobju 1 (sedem mesecev, kolikor traja raziskava) in v obdobju 2 (sedem mesecev, po zaključku raziskave) v DDD/bolnika/dan in kot delež vseh porabljenih DDD. Rezultate za posamezni obdobji smo primerjali med seboj. Določili smo kombinacije zdravil za zdravljenje astme in določili delež bolnikov, ki se je zdravil s posamezno kombinacijo zdravil, v obdobju 1 in v obdobju 2 ter rezultate obeh obdobji primerjali med seboj.

Izračunali smo tudi stroške porabljenih zdravil, v obdobju 1 (sedem mesecev, kolikor traja raziskava) in v obdobju 2 (sedem mesecev, po zaključku raziskave), kot strošek izdanih originalnih pakiranj in povprečni strošek za zdravila na posameznega bolnika. Upoštevana cena za posamezno pakiranje zdravila, predstavlja nabavno ceno zdravila v lekarni.

Podatke smo analizirali s pomočjo deskriptivne statistike z uporabo ustreznih programskih orodij.

3 Rezultati in razprava

Proces farmacevtske skrbi smo opredelili kot večfazni proces. Prva faza je ocena bolnika, sledita ji faza intervencije in faza ocene rezultatov. Znotraj posamezne faze izvajamo aktivnosti, ki so potrebne za optimizacijo bolnikovih terapevtskih izidov. Vse tri faze so podprte z ustreznimi dokumentacijskimi in komunikacijskimi pristopi.

Tabela 1: Model farmacevtske skrbi za bolnike z astmo

OCENA BOLNIKA	• Zbiranje podatkov
	• Vrednotenje podatkov
	• Definiranje bolnikovih terapevtskih ciljev
INTERVENCIJA	• Oblikovanje načrta zdravljenja
	• Določitev specifičnih rezultatov
	• Določitev načrta nadzora bolnika
	• Pregled načrta z bolnikom
OCENA IZIDOV	• Preverjanje izvajanja načrta
	• Spremljanje specifičnih rezultatov

Model farmacevtske skrbi za bolnike z astmo smo testirali v raziskavi v javni lekarni. V raziskavi je sodelovalo 54 bolnikov, 17 moških (36,9%) in 28 (63,1%) žensk. Med raziskavo je 8 bolnikov (14,8%) prenehalo sodelovati v raziskavi. Bolniki, vključeni v raziskavo, so bili stari od 18 do 70 let, povprečna starost bolnikov je bila 47,5 let, standardna deviacija starosti bolnikov je bila 16,3. V raziskavi niso mogli sodelovati bolniki z boleznimi, ki bil lahko vplivale na rezultat. Pri posameznem bolniku smo spremljali sedem mesecev uporabo inhalacijskih zdravil, adherenco pri jemanju zdravil, težave povezane z zdravili, kakovost življenja povezano z astmo, bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo lekarniških storitev. Porabo zdravil in stroške za zdravila smo spremljali štirinajst mesecev, v dveh sedemmesečnih obdobjih, prvih sedem mesecev, kolikor je trajala raziskava in sedem mesecev po zaključku raziskave.

Pri preverjanju ustreznosti uporabe inhalacijskih zdravil smo ugotovili, da je ob vključitvi v raziskavo pravilno uporabljalo inhalacijska zdravila 21 bolnikov (45,6%) in napačno uporabljalo inhalacijska zdravila 25 bolnikov (54,4%). Čez sedem mesecev je pravilno uporabljalo inhalacijska zdravila 42 bolnikov (91,3%). Napačno so uporabljali inhalacijska zdravila le 4 bolniki (8,69%).

Bolnikovo adherenco pri jemanju zdravil smo vključili kot klinični izid. Ob vključitvi v raziskavo je bilo 39,1% bolnikov adherentnih in 60,9% neadherentnih, čez sedem mesecev je bilo adherentnih 45,6% bolnikov in neadherentnih 54,4% bolnikov. Število adherentnih bolnikov se je čez sedem mesecev povečalo za 6,5%.

Ob vključitvi v raziskavo je 91,3% oseb navajalo težave povezane z zdravili. Odkrili smo povprečno 3,5 težave povezane z zdravili na posameznega bolnika, ob vključitvi v raziskavo. Velik odstotek težav smo uspešno rešili. Ob zaključku raziskave se je število težav povezanih z zdravili zmanjšalo na povprečno 1 težavo na posameznega bolnika. Težave povezane z zdravili je ob zaključku raziskave navajalo 36,9% bolnikov. Kot najpogostejšo težavo povezano z zdravili so bolniki navedli zdravstveno težavo, ki je posledica neželene reakcije na zdravilo in sicer 91,3% oseb ob vključitvi v raziskavo in čez sedem mesecev 36,9% oseb. Najpogostejši neželeni učinki zdravil, ki so jih bolniki navedli, so bili ob vključitvi v raziskavo hripavost in draženje v grlu. Pogoste so bile glivične okužbe sluznice ust in žrela ter slab okus in suha usta, ki so posledica uporabe ipratropijevega bromida.

Kakovost življenja je končni izid zdravja. Razlika srednjih vrednosti skupne kakovosti življenja povezane z astmo, je na koncu sedemmesečnega obdobja znašala 0,48 točke, kar kaže pomembno izboljšanje v kakovosti življenja povezani z astmo, pri vključenih bolnikih. Razlika srednjih vrednosti v domeni simptomov je čez sedem mesecev znašala 0,61 točke, v domeni aktivnosti 0,34 točke, v domeni čustvovanje 0,42 točke in v domeni okolje 0,66 točke. Obseg, velikost pomembne spremembe za celoten vprašalnik, je podobna obsegu spremembe za posamezne domene. To dokazuje izboljšano kakovost življenja na vseh obravnavanih področjih ter izboljšano učinkovitost zdravljenja, kar kaže tudi na pozitiven vpliv farmacevtske intervencije.

Bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo lekarniških storitev je pomembno za oceno kakovosti farmacevtskih uslug. Bolniki so izrazili visoko stopnjo zadovoljstva s farmacevtskimi storitvami na vseh obravnavanih področjih in farmacevtske storitve označili kot skoraj popolne.

V obdobju 1 je znašala poraba zdravil za zdravljenje astme, R03, 2,48 DDD na prebivalca na dan. V obdobju 2 je znašala poraba zdravil za zdravljenje astme, R03, 1,71 DDD na prebivalca na dan. Poraba zdravil za zdravljenje astme, R03, se je v obdobju 2 zmanjšala za 31%. Poraba zdravil skupine R03A, inhalacijski adrenergiki, se je v obdobju 2 zmanjšala za 30,2%. Poraba zdravil skupine R03B, drugi inhalacijski antiastmatiki, se je v obdobju 2 zmanjšala za 37,2%. Porabe zdravil v skupini R03C, adrenergiki za sistemsko zdravljenje ni bilo. Poraba zdravil v skupini R03D, drugi antiastmatiki za sistemsko zdravljenje, se je v obdobju 2 zmanjšala za 24,7%. Poraba zdravil skupine H02A, kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentni pripravki, se je v obdobju 2 zmanjšala za 50%.

Kakovost terapije z zdravili za zdravljenje astme se je med raziskavo izboljšala. Predpisane kombinacije zdravil za zdravljenje astme, ki so

jih bolniki uporabljali, so bile skladne s smernicami za zdravljenje astme. Z ustrežnejšo uporabo zdravil so se izboljšali tudi terapevtski izidi bolnikov, ki smo jih spremljali v raziskavi. Farmaceutova intervencija je izboljšala uporabo zdravil, vplivala je na zmanjšanje porabe zdravil in zmanjšanje stroškov za zdravila, konsistentno z izboljšanjem ostalih rezultatov.

Stroški za zdravila za zdravljenje astme, R03, so v obdobju 1, prvih sedem mesecev kolikor je trajala raziskava, znašali 3.456.951 SIT, v obdobju 2, sedem mesecev po zaključku raziskave, so stroški znašali 2.287.544 SIT. Povprečni strošek za zdravila na posameznega bolnika je v obdobju 1 znašal 75.140 SIT, v obdobju 2 pa 49.718 SIT. Stroški za zdravila iz te skupine so se v obdobju 2 zmanjšali za 33,8%.

Stroški za zdravila iz skupine kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, H02, so v obdobju 1 znašali 41.152 SIT, v obdobju 2 pa so stroški znašali 25.720 SIT. Povprečni strošek za zdravila iz te skupine, na posameznega bolnika je v obdobju 1 znašal 894 SIT, v obdobju 2 pa 559 SIT. Stroški za zdravila iz te skupine so se v obdobju 2 zmanjšali za 37,5%.

Skupni stroški za zdravila, ki so jih bolniki uporabljali za zdravljenje astme, so v obdobju 1 znašali 3.498.103 SIT, v obdobju 2 pa 2.313.264 SIT. Skupni stroški za zdravila so se v obdobju 2 zmanjšali za 33,8% v primerjavi s stroški v obdobju 1.

4 Zaključek

Pri bolnikih, ki so sodelovali v raziskavi, so se izboljšali klinični, humanistični in ekonomski izidi. Izboljšali so se klinični izidi, merjeni z adherenco pri jemanju zdravil. Uporaba zdravil je postala skladnejša z navodili. S prepoznavanjem, reševanjem in preprečevanjem težav povezanih z zdravili so se izboljšali tudi humanistični izidi: bolnikova kakovost življenja povezana z astmo ter bolnikovo zadovoljstvo s kakovostjo lekarniških storitev. Racionalizirala se je poraba zdravil in posledično so se zmanjšali tudi stroški za zdravila.

S spremljanjem navedenih izidov pri bolnikih vključenih v raziskavo, smo pridobili vsestranski pogled o vplivu farmacevtove intervencije na bolnike z astmo. Opisan model farmacevtske skrbi za bolnike z astmo, v katerem je bil ves čas v središču pozornosti bolnik, je s farmacevtovim aktivnostmi, s farmacevtovo edukacijo bolnika in rednim nadzorom bolnika, ki je zahteval tudi bolnikovo dobro sodelovanje, pozitivno vplival na bolnikovo kakovost terapije z zdravili, izboljšal je bolnikove klinične in humanistične izide, bil pa je tudi stroškovno učinkovit.

Rezultati predstavljene raziskave dokazujejo, da je tudi v Sloveniji možno vpeljati programe farmacevtske skrbi v vsakdanjo delo lekarniškega farmacevta. To se sklada s prakso, ki so jo v Nemčiji že vpeljali z uvedbo t.i. družinskih (izbranih) lekarn. To so lekarne, v katerih farmacevti delajo s posameznimi bolniki. V okviru koncepta družinske lekarne bolniki izberejo lekarno s seznama lekarn, ki izvajajo posamezne programe farmacevtske skrbi. Vsi osebni podatki bolnikov in podatki o zdravljenju z zdravili bolnikov se vodijo in obdelujejo izključno v računalniškem programu izbrane lekarne. Izbrana lekarna oskrbuje bolnike z vsemi zdravili na recept in brez recepta, prehranskimi dopolnili in medicinskimi pripomočki. Programe farmacevtske skrbi je pripravil Center za zdravila in lekarniško prakso pri ABDA-i, izvajajo pa jih farmacevti v lekarnah, ki so zaključiti predpisan program izobraževanja iz farmacevtske skrbi.

5 Literatura

- [1] Singhal PK, Raisch DW, Guochup GV. The Impact of pharmaceutical services in community and ambulatory care settings: Evidence and recommendations for future research. *Ann Pharmacother* 1999;33:1336-55.
- [2] McLean W, Gillis J, Waller R. The BC Community Pharmacy Asthma Study. A study of clinical, economical and holistic outcomes influenced by an asthma care protocol provided by specially trained community pharmacists in British Columbia. *Can Respir J* 2003;10: 195-202.
- [3] McLean W, Mac Keigan L. When does pharmaceutical care impact health outcomes? A comparison of community pharmacy-based studies of pharmaceutical care for patients with asthma. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 625-631.
- [4] National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program: The Expert Panel Report 2, Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health Publication No.97-4051, 1997.
- [5] National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program: The Expert Panel Report , Guidelines for the diagnosis and management of asthma, Update on selected topics 2002. National Institutes of Health Publication No.02-5074, 2003.
- [6] Šuškovič S, Košnik M, Fležar M et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 563-569.
- [7] Šuškovič S, Košnik M, Fležar M et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *ISIS* 2003; 8-9: 101-108
- [8] National Heart, Lung and Blood Institute. National asthma education and prevention program. The role of the pharmacist in improving asthma care. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 1411-1416.
- [9] Tromp D. Report of the Task Force for Implementing Pharmaceutical Care into the Curriculum. 69-86
- [10] Rovers JP, Currie JD, Hagel HP et al. A Practical Guide to Pharmaceutical Care. Washington: The American Pharmaceutical Association, 1998.
- [11] WHO Regional Office for Europe. Pharmacy Based Asthma Services: Protocol and Guidelines. WHO Regional Office for Europe: 1998.
- [12] <http://www.hawaii.edu/hivandaids/measuring-adherence.ppt/> Enhancing supportive care and promoting quality of life: clinical practice guidelines
- [13] Raynor DK, Nicolson M, Nunney D, et al. The development and evaluation of an extended adherence support programme by community pharmacists for elderly patients at home. *Int J Pharm* 2000; 8: 157-164.
- [14] Hepler CD, Strand L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-542.
- [15] Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ et al. Drug-related problems: Their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 1093-1097.
- [16] Juniper EF, O'Byrne PM, Hujett GM et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Resp J* 1999; 14: 902-907.
- [17] Kos M. Diplomsko delo, Farmakoepidemiološko podprto načrtovanje programa farmacevtske skrbi za bolnike z astmo. Ljubljana; Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 1999.
- [18] Schulz M, Verheyen F, Muhlig S et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: A controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* 2001;41:668-676.
- [19] Jakševac Mikša M. Plačenje dodatnih usluga ljekarnama u Njemačkoj. *Farm Glas* 2004; 2: 61-62.

Teoretični in praktični vidiki komuniciranja med bolnikom, farmacevtom in ostalimi zdravstvenimi delavci

Mirjana Ule

1 Uvod

Komuniciranje je *osrednja* družbena dejavnost ljudi. Naše dobro počutje je pomembno odvisno od sposobnosti upravljati s komuniciranjem in odnosi na konstruktiven in učinkovit način. Učinkovito komuniciranje in odnosi se »ne zgodijo kar tako«. Komuniciranje je proces, s pomočjo katerega ljudje skupno kreiramo in upravljamo socialno realnost.

Da je realnost produkt komuniciranja, ima še druge posledice. To, kar ustvarimo s komuniciranjem, dalje usmerja, nadzoruje naše vedenje. Komuniciranje ima moč nadzora nad našim mišljenjem in zunanjim vedenjem. Komuniciranje zahteva sodelovanje. Ni samo kultura tista, ki definira pravila komuniciranja, pravila definiramo tudi intersubjektivno v procesu komuniciranja.

2 Vsebinski in odnosni vidik komuniciranja

Bateson in Ruesch (1967) sta prva uvedla razlikovanje med sporočevalno in odnosno funkcijo komuniciranja. Do nje sta prišla v svojih raziskavah duševnih patologij, zlasti shizofrenije. V poteku komuniciranja po eni strani sporočamo drug drugemu informacije o določenih dogodkih, o tem, kar vemo, mislimo. Temu pravimo *sporočevalna funkcija komuniciranja*. Obenem pa v vsaki komunikacijski situaciji skušamo opredeliti odnos med partnerji. To pa je *odnosna funkcija komuniciranja*.

Sporočevalna funkcija komuniciranja označuje semantično vsebino sporočila, nanaša se na to, kaj sporočamo, odnosna funkcija komuniciranja pa določa pragmatično vrednost sporočila. Ta določa, kako moramo na podlagi obstoječega odnosa med sporočevalcem in poslušalcem interpretirati sporočilo. Odnosni vidik določa, kako razumeti sporočilo, in sicer glede na odnos med udeleženci komunikativne situacije. Odnosni vidik komuniciranja torej določa, kako bomo razumeli in sprejeli vsebino komuniciranja, zato predstavlja tudi neke vrste metakomuniciranje (Ule, 2005).

3 Vloga komuniciranja v zdravljenju in terapiji

O vlogi komuniciranja, o temeljnem in nezamenljivem pomenu pogovora v terapiji in zdravljenju je pisal že Sigmund Freud, ki pravi: »Besede lahko neizmerno dobro denejo ali pa prispevajo k strašnim poškodbam« (Freud, 1940). *Terapevtsko komuniciranje* je bistveno več kot zgolj izmenjava besed. Je nadvse zapleten proces medsebojne udeležnosti.

Čeprav uživa v moderni družbi in v zdravstvenih strokah prioriteto znanstveno-racionalna predelava realnosti, v tem primeru bolezni in njenih znakov, pa je vendarle veliko vsakdanjih dokazov za to, da poleg nje obstaja še mnogo bolj elementarna čustvena raven zaznavanja realnosti. Posebej pri eksistencialnih izkušnjah, kot so bolečina, trpljenje, negotovost, je lahko čustvena raven zaznavanja odločujoča. In na to smo slabo pripravljani. »Bolečina ima to bistveno lastnost, da jo vsakdo občuti drugače, zato je mnogokrat ni mogoče primerjati«, pravi dr. Natrinder Rawai, generalni sekretar evropskega združenja za bolečinsko terapijo (Delo, 2001).

4 Vloga zaupanja v terapevtskem komuniciranju

Negotovost je osrednja značilnost medicinske oskrbe, če vzamemo, da je objekt skrbi občutljivo človeško telo. Terapevtsko komuniciranje pomeni zato tudi upravljanje z negotovostmi (Lupton, 1996). Negotovost ni nikjer sprejemljiva, še posebej ne v bolezni, saj je že sama navzočnost bolezni zastrašujoča. *Zaupanje* je ena najosnovnejših strategij, ki naj bi odpravile paralizirajočo negotovost. Zdravstveno osebje (vključno s strokovnjaki, kot so farmacevti) zaupa, da bo bolnik sodeloval in se podredil potrebnemu postopku. Odnos med zdravstvenim osebjem in bolnikom mora biti torej udoben in varen, obenem pa vedno ustvarja čustva odvisnosti in nejasnega strahu. Za zaupanje med zdravstvenim osebjem in bolnikom je vedno značilna določena ambivalentnost, negotovost, *strah* in občutek tvegovanja, ker ta odnos vsebuje visoko stopnjo ranljivosti in odvisnosti.

Zaupanje v zdravstvu počiva na karizmatični avtoriteti, ki jo bolniki investirajo v zdravnike, medicinske sestre, farmacevte in fizioterapevte, ki »včasih vzamejo naša življenja v svoje roke«. Zaupanje v navzočnosti negotovosti je ključno za odnos med zdravstvenim osebjem in bolnikom. Težava pa je v tem, ker se v sodobni porabniški družbi človek jasno ali nejasno zaveda nevarnosti zaupanja v drugega. Giddens na primer govori o simbiotičnem odnosu med zaupanjem in tveganjem (Giddens, 2000). Odpreti se drugemu, kar je del zaupanja v odnosu, samo po sebi spremljata strah in dvom.

5 Instrumentalizacija odnosov v zdravstvu

Zaradi visoke stopnje potencialne emocionalne ekspresije v odnosih med zdravstvenim osebjem in bolnikom, se pogosto na obeh straneh uporabljajo strategije, ki zaustavijo preveč emocionalnih napetosti. K vzpostavljanju distance nehotе pomaga tudi sodobno porabniško gibanje, ki z nagovarjanjem k porabniškemu odnosu do zdravstvenih storitev instrumentalizira te odnose. Instrumentalizacija in objektivizacija sta zelo vprašljivi in v nasprotju z nujnim empatičnim obratom v terapevtskem komuniciranju. Instrumentalizacija odnosov v zdravstvu se kaže v »lepem videzu odnosov«, kvaziempatičnosti na eni strani in nezaupanju na drugi strani, kar generira dvome, sumničenja, tožbe (Ule, 2003).

Odnosi v zdravstvu so torej močno ambivalentni; razpeti so med potrebo po pomoči, zaupanju, sodelovanju na eni strani in instrumentalizacijo ter *rutino* na drugi strani. V takem komuniciranju so izključene emocionalne vsebine o počutju, strahovih, prihodnosti, ki bi bolnika opogumile in okrepile njegove lastne sposobnosti samozdravljenja. Prav tako tak odnos nima nobenega povratnega učinka na družbo in na njene sposobnosti ravnanja z boleznimi in bolečino. Instrumentalno in *asimetrično komuniciranje* pa se ne uveljavlja samo v odnosu med zdravnikom in bolnikom, ampak tudi med zdravnikom in drugimi udeleženci v zdravstvu kot so medicinske sestre, fizioterapevti, pa tudi farmacevti.

6 Komplementarni in simetrični odnosi v zdravstvu

Eden izmed osnovnih aksiomov komuniciranja pravi, da je medosebno komuniciranje lahko komplementarno ali simetrično. *Komplementaren odnos* izhaja iz razlik med partnerji v komuniciranju in te razlike tudi utrjuje. To pomeni, da ima v komplementarnem odnosu en sogovornik večjo moč, več možnosti, da vodi komunikacijsko situacijo, da definira vsebino in potek komuniciranja, da sprejema odločitve (Ule, 2005). Problem odnosov v zdravstvu je, da ni samo odnos med zdravnikom in bolnikom tipično komplementaren, ampak da tak komplementaren odnos zdravniki uveljavljajo tudi do drugih strok, s katerimi so v mnogo bolj soodvisnem položaju.

Komplementaren odnos med zdravnikom in bolnikom temelji na legitimni in strokovni premoči zdravnika nad bolnikom in odvisnosti bolnika od zdravnika in je v tem upravičen. Komplementarnost med zdravnikom in strokovnjaki, s katerimi je v soodvisnem položaju pa ni z ničemer upravičena in vodi do blokad, distance, prestiža, tekmovalnosti, ki ovira komuniciranje in (so)delovanje vseh vpletenih, tudi zdravnikov.

Nasprotje komplementarnemu komuniciranju je *simetrično komuniciranje*, to je komuniciranje med enakopravnimi sogovorniki in partnerji. Temelji na izravnanim odnosu med osebami in na sklenjenem toku informacij med njimi. Simetričnost in komplementarnost komuniciranja nista vrednostni sodbi, kot so: dobro ali slabo, normalno ali nenormalno in podobno. Gre enostavno za dve kategoriji, v kateri lahko razdelimo medčloveško komuniciranje. Komplementarno komuniciranje je pogosto nujno potrebno, zlasti tam, kjer ena oseba predstavlja drugi osebi avtoriteto (ekspert, svetovalec, zdravnik, učitelj). Potrebno pa je paziti, da se komplementarno komuniciranje ne spremeni v odnos, kjer je podrejeni partner postavljen v tak položaj, da le potrjuje in krepi avtoriteto in socialno moč nadrejenega partnerja, sam pa je prisiljen potlačiti svoja čustva in občutke. Tedaj pa govorimo o *trdi komplementarnosti*.

7 Odnosi moči v zdravstvu

Komuniciranje vedno vsebuje socialni vpliv. Vpliv pa je povezan s socialno močjo in nadzorom. Komunikacijski vpliv lahko temelji na informacijah (informacijski vpliv) ali na normah, statusih (normativni vpliv). *Informacijski vpliv* je posledica komuniciranja med enakopravnimi partnerji, ki temelji na spoštovanju drugega in vodi v *odnose soodvisnosti in vzajemnosti*. *Normativni vpliv* pa je posledica težnje po moči, obvladovanju odnosa, nadzoru drugega, prestižu in vodi v *odnose odvisnosti* (Ule, 2004).

Moč se v odnosu med zdravnikom in farmacevtom na eni strani ter bolnikom na drugi strani, pa tudi v medsebojnih odnosih v zdravstvu, lahko hitro opraviči. Moderna medicina in farmacija temeljita na znanju, vednosti, ki je javnosti skoraj nedostopno. Odnos med zdravnikom in farmacevtom ter bolnikom mora torej nujno temeljiti na ekspertski avtoriteti in moči zdravnika in farmacevta in skoraj brezprizivnem zaupanju v legitimnost zdravnikove in farmacevtove avtoritete, zaupanju v njegovo ekspertsko znanje in ga sprejeti kot referenčno moč na področju zdravljenja. Problem nastane zato, ker je moč izrazito protisloven fenomen, ker moč sugerira izrazito enosmeren odnos in komuniciranje in vodi v komplementaren odnos in ker na poseben način deluje na nosilce moči in na tiste, ki so ji podrejeni.

Sodobni analitiki zdravstva poudarjajo, da zelo »ezoterično«, učeno in težko dostopno medicinsko in farmacevtsko znanje prispeva k veliki socialni moči medicine in farmacije. Čim težje je neko znanje dostopno javnosti in čim bolj je omejeno na ozek krog posvečenih poznavalcev, tem večja je moč nosilcev znanja. V medicini in farmaciji relativno majhna in homogena skupina profesionalcev skrbi za razvoj strokovnega znanja in za njegovo uporabo v praksi. Ti profesionalci, ki posedujejo znanje, obenem razpolagajo tudi s sredstvi za zdravljenje. Ker je zdravljenje bolezni vitalnega pomena za vsako družbo in ker je zdravje v sodobnih družbah postalo tako zaželjena dobrina, je seveda moč zdravnikov in farmacevtov velika in ekskluzivna. Posedovanje moči pa vpliva tudi na prestižne boje znotraj nosilcev moči na primer med različnimi zdravstvenimi strokovnjaki, med zdravniki in farmacevti.

8 Partnerski nasproti paternalističnemu modelu odnosov v zdravstvu

V sodobni zdravstveni praksi razlikujemo tri pglavitne modele odnosa med zdravnikom in bolnikom. Avtorji so jih poimenovali kot *paternalistični, pogodbeni in partnerski model* (Wolff, 1989; Flis, 1998). Vsi trije modeli so vsak na svoj način funkcionalni v sodobni zdravstveni praksi.

Ni mogoče spregledati zgodovinske in kulturne podobnosti paternalističnega modela odnosa med zdravnikom in bolnikom s tistimi, ki so po prepričanju ljudstva tradicionalno imeli »moč« zdravljenja (ljudski zdravilci, vrači, šamani). Kolikor bolj se razširja medicinsko znanje med laike, kolikor višja je izobrazba ljudi in splošna kulturna raven, toliko manj zaželen je paternalistični model.

Pogodbeni model nastopi tedaj, ko se zdravnik in farmacevt pojavljata kot ponudnika, bolnik pa kot povpraševalec po določenih storitvah, pri čemer je potrebno zelo malo osebnega odnosa in stika. Primer zato so na primer laboratorijske storitve, rentgenska diagnostika, farmacevtske storitve. Sodobno zdravstvo in farmacija sta razvila bogat repertoar tovrstnih storitev, ki jih ponuja morebitnim »uporabnikom«, zato so podvržene tržnim zakonitostim. Ta odnos je bolj enakopraven kot paternalističen, temelji na etiki pogodbe in nalaga zdravniku in farmacevtu zgolj strokovno odgovornost za njegove storitve. Nevarnost pa je, da lahko zdrkne v *pasti komercializacije in potrošništva*. Bolnik se odloči za storitev in zato tudi plača po zakonih svobodne pogodbe. Zdravnik ali farmacevt pa ravnata kot kak uradnik, ki zadovolji želje svojih strank. Druga pogosta deviacija pogodbenega odnosa je brezprizivno zaupanje tako strokovnjakov kot bolnikov v moč tehnike, diagnostike, zdravljenja z zdravili, skratka dosežkov medicine in farmacije.

Če je v paternalističnem odnosu prisotna predvsem vera v moč zdravnika kot osebe in osebnosti, tu vlada vera v moč tehnike. Ta vera ni problematična sama po sebi. Problematično je predvsem slepo zaupanje vanjo tako s strani zdravnikov kot bolnikov. Slepo zaupanje se prav tako pogosto hitro sprevrne v svoje nasprotje, v slepo zavračanje in nezaupanje predvsem bolnikov v sodobno medicino in farmacijo, če niso zadovoljni s storitvami, če jih je tehnika razočarala. Temu razočaranju pa prav tako pogosto sledi podobna slepa vera v kake druge »alterneativne« zdravstvene pripomočke in storitve.

Sodobna pričakovanja in standardi medicine in farmacije se najbolje realizirajo v partnerskem modelu odnosov. Ta model odnosov je tudi

najuspešnejši v razmerjih med različnimi strokami v širšem območju zdravstva, vključno s farmacijo. O partnerskih odnosih govorimo tedaj, ko tako zdravnik in farmacevt kot tudi bolnik skupaj sodelujejo pri dosegu končnega cilja - zdravlja in dobrega počutja. V tem odnosu zdravnik in farmacevt delujeta kot izkušena strokovnjaka, bolnik pa kot dejaven, samoodgovoren sodelavec. Od tega, kako bolnik sodeluje z zdravnikom in farmacevtom in kako natančno se drži dogovorjene discipline in poteka zdravljenja, je odvisno, kako uspešna bo terapija. Seveda mora bolnik v tem odnosu tudi poznati vsa pomembna dejstva o bolezni in terapiji in vzroke svoje bolezni.

Dejstvo, da se partnerski odnos med bolnikom ter zdravnikom in farmacevtom vse bolj prebija v ospredje pozornosti strokovne javnosti, dokazujejo tudi številne resolucije in predpisi o pravicah bolnikov. Ravno farmacevti lahko veliko pripomorejo k vzpostavljanju bolj simetričnih in partnerskih odnosov v zdravstvu. Farmacevti niso namreč tako obremenjeni z odgovornostjo in avtoriteto nasproti pacientu kot zdravniki, obenem pa lahko s svojimi nasveti pomembno razbremenijo odnos med zdravnikom in pacientom.

9 Literatura

1. Albrecht, G. L., Fitzpatrick, R., Scrimshaw, S. C. (ur.) (2000): *Social Studies in Health and Medicine*. Sage, London.
2. Bateson, G., Ruesch, J. (1967): *Communication. The Social Matrix of Psychiatry*. Norton, New York.
3. Flis, V. (1998): *Doktrina o zavestni privolitvi*. V: Polajnar-Pavčnik, Wedam-Lukič (ur.): *Pravo in Medicina*. CZ, Ljubljana.
4. Freud, S. (1940) *Die Frage der Leienanalyse*. Ges. Werke XIV, London.
5. Giddens, A. (2000). *Preobrazba intimnosti*. *cf. Ljubljana.
6. Lupton, D. (1994): *Medicine as Culture. Illness, Disease and the Body in Western Societies*. Sage, London.
7. Lupton, D. (1996). *Your life in their hands: trust in medical encounter*. V: James, V., Gabe, J. (ur.). *Health and the Sociology of Emotions*. Oxford, Blackwell.
8. Ule, M. (2003): *Spregledana razmerja. O družbenih vidikih sodobne medicine*. Maribor, Aristej.
9. Ule, M. (2004): *Socialna psihologija*. Zbirka Psihologija vsakdanjega življenja. Ljubljana, Založba FDV.
10. Ule, M. (2005): *Psihologija medosebnega komuniciranja*. Zbirka Psihologija vsakdanjega življenja. Ljubljana, Založba FDV.
11. Wolff, H. P. (1989): *Arzt und Patient*. V: Sass, H. M. *Medizin und Ethik*. Reclam, Stuttgart.



Veletrgovina za oskrbo lekarn.

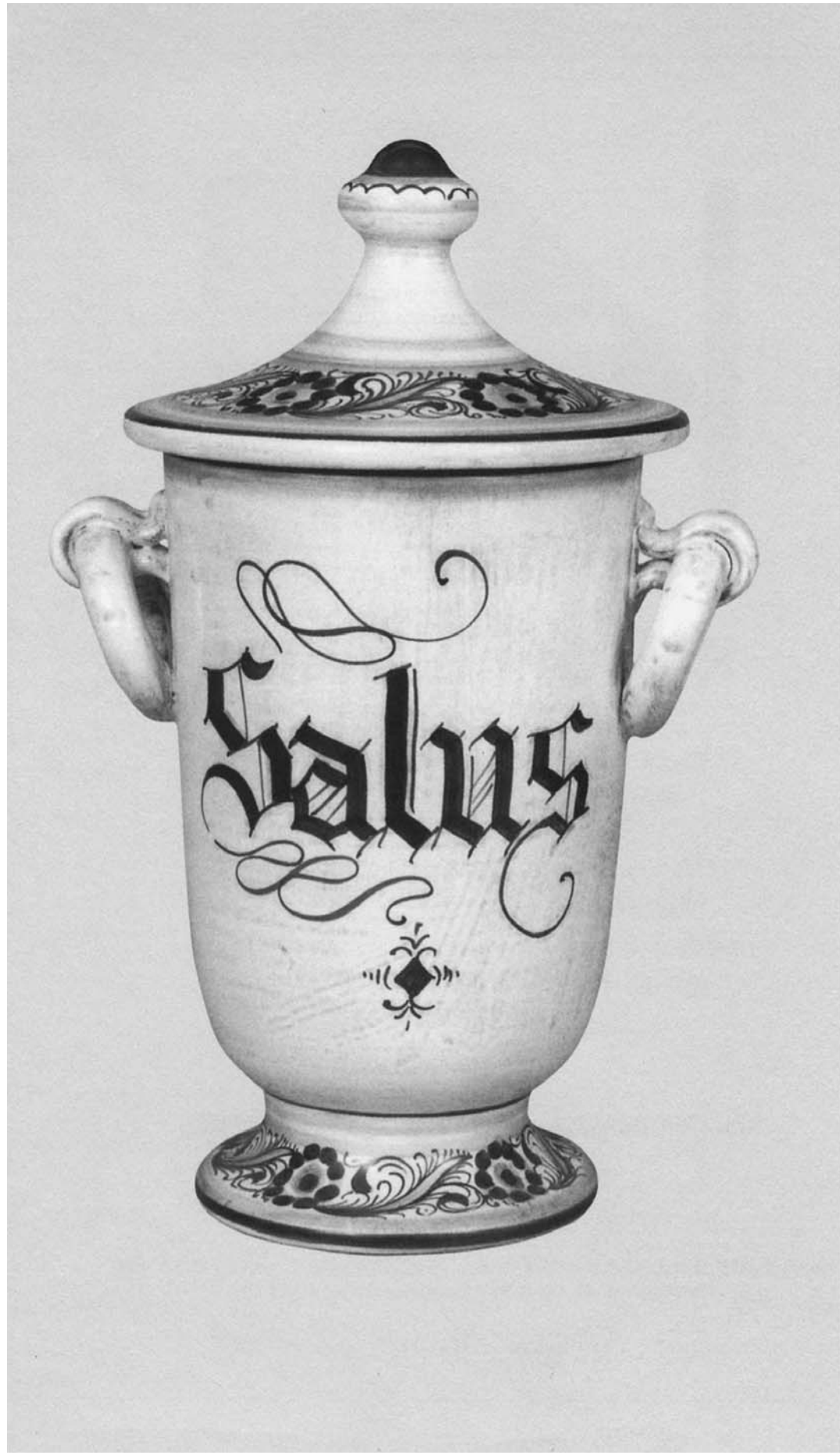
Želimo postati tudi vaš dobavitelj.

Pokličite nas!

telefon: (01) 423 48 25, (01) 423 48 88

telefaks: (01) 423 48 25

Tbilisijska 87 • Ljubljana



SALUS

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