

Uvodnik

Editorial

Spoštovani bralci revije Anali PAZU.

Pred nami je nova številka revije Anali PAZU. V to številko so vključeni sami odlični in različni znanstveni članki, ki pritegnejo vsakega radovednega bralca. Bralca bo nova številka prepričala z vsakodnevnim življenjem, katerega sestavljajo tudi neželeni dogodki, napake in neprijetne situacije. Številka je zelo praktično obarvana in s tem prikazuje pomen članov PAZU za realne spremembe na boljše v vsakdanjem življenju. Osrednja tema številke je široko področje zdravja v povezavi z medicino, farmacijo, kemijo in procesi. Ljudje si vsakdanjega življenja brez zdravil več ne moremo predstavljati. Ker se populacija v Sloveniji stara so potrebe po zdravilih vedno večje, zato potrebujemo vedno nova znanja, ki jih lahko maksimalno uporabimo le z dobrim medsebojnim sodelovanjem. V ta kontekst spada tudi potreba po novih zdravilih, ki jih farmacevtska industrija razvija z namenom izboljšanja zdravljenja z zdravili in seveda tudi lastnega zaslužka.

V tej luči je napisan tudi znanstveni članek pom. akad. dr. Zdenka Časarja in soavtorjev z naslovom: *Uporaba alilnega intermediata pri novi sintezni poti do heterocikličnega gradnika rosuvastatina: N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetsulfonamida*. Raziskovalci na področju farmacevtske kemije so v članku predstavili razvitje nove metode priprave *N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetsulfonamida*, ki predstavlja enega izmed najpomembnejših heterocikličnih gradnikov za sintezo rosuvastatina, ki spada med najbolj prodajana zdravila na svetu in se uporablja za zdravljenje hiperholesterolemije in preprečevanje srčno-žilnih dogodkov. Avtorji so opisali celotno štiristopenjska sintezo, ki omogoča pripravo naslovne spojine s 60-odstotnim celokupnim izkoristkom, kar da odličen 88-odstotni povprečni izkoristek na stopnjo. (1) Rosuvastatin je poleg atorvastatina eden izmed komercialno najbolj uspešnih statinov nasploh, saj se je njegova prodaja v letih od 2011 do 2016 gibala med 8,3 in 9,5 milijarde dolarjev, prav tako pa je tudi v Sloveniji ambulantna poraba zelo visoka, saj je v letu 2016 za rosuvastatin bilo porabljenih skoraj 6 milijonov EUR, kar ga uvršča na četrto mesto med zdravili z najvišjo ambulantno prodajo v Sloveniji. (1, 2, 3) V tem kontekstu je članek pom. akad. dr. Zdenka Časarja in soavtorjev pomemben, saj lahko pomeni novo priložnost za sintezo rosuvastatina, sploh če bi le-ta bila ekonomsko upravičena. Prav navedeno je še posebej pomembno za generična zdravila, saj se zaradi padca patenta cene zdravil nižajo cene tudi pri rosuvastatinu kar povzroča pritisk na farmacevtsko industrijo k optimizaciji procesov sinteze, kar nam potrjuje tudi navedeni znanstveni članek avtorjev.

Ob sinteznih zdravilih, ki so opisana v prejšnjem poglavju, v zadnjih letih čedalje več zdravil pridobivamo z uporabo biotehnologije, pri čemer so predvsem pomembna monoklonska protitelesa (npr. adalimumab), kar je privedlo do prave revolucije v zdravljenju avtoimunskih obolenj (npr. revmatoidni in psoriatični artritis) in nekaterih vrst raka (npr. rak dojke) in tako bolnikom omogočajo visoko kvaliteto življenja. Adalimumab (inhibitor TNF-alfa), humano monoklonsko protitelo, je v letu 2016 v Sloveniji na ambulantnem nivoju predstavljal učinkovino za katero je bilo porabljenega največ denarja od vseh zdravil (13 milijonov EUR). (3) Biotehnološko pridobivanje učinkovin zajema čedalje pogosto tudi gensko spremenjene rastline kot vir pridobivanja antigenov za zdravila. V ta namen so bili uspešno opravljeni številni poskusi povečanja izražanja antigenov za zdravljenje nalezljivih virusnih in bakterijskih bolezni. Najnovejše raziskave so osredotočene v optimizacijo sinteze

in pridobivanja antigenov za zdravljenje avtoimunih in genetskih bolezni, a še vedno veliki izziv predstavlja prenos raziskav v klinično prakso. Za učinkoviti prenos v klinično prakso bo potrebno odpraviti težave povezane s proizvodnjo, uporabo, predvsem pa z biološko varnostjo in splošnim mnenjem javnosti do tovrstnih rastlin. Tovrstno tematiko opisuje znanstveni članek pom. akad. dr. Zlate Luthar z naslovom: Sinteza aktivnih komponent za zdravila z gensko spremenjenimi rastlinami. (4) Članek poleg obsežnega pregleda področja opisuje tudi specifične bolezni, npr. Alzheimerjeva bolezen, diabetesa in revmatoidni artritis, ter raziskave kjer so raziskovalci s pomočjo biotehnologije dosegli pomembne rezultate. Kljub številnim raziskavam tega področja ključno vprašanje povezano z uporabi v rutinski praksi še vedno ostaja nerešeno. Avtorica članka tako zaključuje, da gensko spremenjene rastline postajajo zelo zanesljiv alternativni sistem pridobivanja antigenov za zdravila. Večina od njih je bila testirana na živalskih modelnih vrstah, obstajajo pa tudi uspešni primeri kliničnih raziskav na človeku. Pred komercialno proizvodnjo teh zdravil je potrebno odpraviti določene pomanjkljivosti v izražanju nekaterih transgenov, ki so odgovorni za sintezo antigenov ter s postopki in vitro in in vivo gojenja (4). Avtorica se prav tako dotakne pomembnega vprašanja nasprotovanja javnosti, ki je v zadnjih letih različno odzivna na tovrstne izzive.

V nadaljevanju je potrebno izpostaviti razlike med zdravili, ki so že na tržišču in potencialnimi zdravili o katerih je bilo govora v prejšnjih poglavjih. Varnost in učinkovitost zdravil sta ključna elementa vsakega zdravila in določata terapevtsko vrednost samemu zdravilu. Poleg poglavitnih učinkov, ki nam prinašajo zelene učinke zdravil, so prav tako pomembni neželeni učinki. Vsako zdravilo ima potencial za neželene učinke. Določene skupine zdravil imajo večjo verjetnost neželenih učinkov (npr. stimulansi), s katerimi se ukvarjajo predvsem zdravniki in farmacevti ter sami bolniki, ko zdravilo potrebujejo. (6) Še posebej je tovrstno spremljanje pomembno pri bolnikih s kroničnimi boleznimi, med katere spada tudi shizofrenija, kjer bolniki po številnih psihotičnih epizodah prejemajo zdravilo v večini primerov doživljenjsko. (5) V tej luči je zelo dobrodošel znanstveni članek pom. akad. dr. Brigitte Novak Šarotar, ki opisuje spremembe v EKG-ju za bolnike, ki prejemajo antipsihotike. V prospektivni opazovalni študiji je bila opravljena analiza EKG pri 46 bolnikih s shizofrenijo, ki so bili v času enega tedna po sprejemu v psihiatrično bolnišnico zdravljeni z različnimi antipsihotičnimi zdravili. Izmerjena je bila srčna frekvenca, QT interval, izračunan je bil QTc interval. Izračunan je bil povprečni dnevni odmerek antipsihotičnega zdravila. Razlike v QTc intervalih med bolniki, ki so bili zdravljeni z antipsihotičnimi zdravili prve ali druge generacije ali s kombinacijo obojih, niso bile ugotovljene. Avtorica zaključuje članek z zaključki, da glede na rezultate se postavlja vprašanje o kliničnem pomenu le ene meritve EKG pri ugotavljanju srčnih zapletov pri bolnikih s shizofrenijo in svetuje, da se pri bolnikih z visokim tveganjem za srčne zaplete spremlja EKG tekom celotnega zdravljenja. (7)

Ob neželenih učinkih se pogosto spominjamo neprepoznanih neželenih učinkov, ki jih lahko uvrstimo med napake v zdravljenju z zdravili, ki so pomemben element sistema kakovosti vsake zdravstvene ustanove. Napaka v zdravljenju z zdravili je definirana kot nenamerna napaka v zdravljenju z zdravili, ki vodi oziroma lahko povzroči značilno škodo za bolnika. Po podatkih iz raziskav je razširjenost napak v zdravljenju z zdravili v Evropi 9.8–25.8 %. (8, 9) V sistematičnem pregledu avtorjev Lewis in sodelavcev so izračunali, da je razširjenost napak v zdravljenju z zdravili v bolnišnicah okoli 10 % (4). Podobno so ugotovili na Škotskem v bolnišnicah, kjer so pregledali predpisana zdravila za 4710 bolnikov.

Razširjenost napak v zdravljenju z zdravili je bila 7,5 %. (11) Za implementacijo sistema je potrebno razviti kazalnike kakovosti napak v zdravljenju z zdravili, ki morajo temeljiti na oceni tveganja ter dobri medsebojni komunikaciji med deležniki v zdravstvu. Le tako bo mogoče bistveno povečati zavest zdravstvenih delavcev, da je potrebno napake odkrivati, analizirati in poročati ter za njihovo zmanjšanje uvesti ustrezne korektivne in preventivne ukrepe. Znanstveni članek pom. akad. dr. Mateja Štuheca z naslovom: Napake v zdravljenju z zdravili: realnost in prihodnost opisuje pomembno tematiko in predlagane ukrepe za zmanjšanje napak v zdravljenju z zdravili v slovenskih zdravstvenih ustanovah na podlagi z dokazi podprte medicine. (12) Članek opisuje, da je vključevanje kliničnega farmacevta neposredno ob bolniku v vse procese, ki so povezani z zdravili (npr. konzultacije, vizite, raporti, sodelovanje pri izbiri zdravil, spremljanje odziva na zdravljenje in predlaganje alternativnega zdravila) najboljši ukrep za zmanjšanje napak in se sprašuje zakaj vodstva slovenskih bolnišnic pogosto temu ustrezno ne sledijo. Razmišljanju pom. akad. dr. Mateju Štuhecu je sledila Vlada RS, ki je konec leta 2016 sprejela nov Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1), ki je pričel veljati januarja 2017 in določa obvezno prisotnost kliničnega farmacevta v vseh aktivnosti zdravljenja z zdravili. (13) Ob tem se postavlja vprašanje implementacija ZLD-1 v praksi, saj bo marsikje potrebno spremeniti dosedanje prakso dela v zdravstvenem timu in predvsem logistično farmacevtu omogočiti neoviran pogovor z bolnikom in urediti način sodelovanja z evidenco z ostalimi zdravstvenimi delavci. Vsekakor je pravilno, da se bolniki ob jemanju zdravil sprašujemo zakaj in kako smo prejeli zdravila in zdravstvene delavce opozarjamo na morebitna odstopanja, odkloni pa se morajo v ustanovah konstruktivno reševati in nagrajevati tiste, ki o njih poročajo.

Številko pa vsebinsko zaključuje članek pom. akad. dr. Rudolfa Pušenjaka kot vodilnega avtorja, ki je prav tako neposredno povezan s sistemom kvalitete kakovosti upravljanja z naslovom: Upravljanje proizvodnega sistema z zakasnitvami v proizvodnji s pomočjo Lambertovih funkcij. (13) V članku je raziskana stabilnost upravljanja proizvodnega sistema z določitvijo stabilnostne meje v analitični obliki. Pri tem je ugotovljeno, da zakasnitve proizvodnje povzročajo nihajoči potek dejanskih zalog v odvisnosti od časa, pri čemer z upravljanjem proizvodnje ta nihanja uspešno zadržimo, v kolikor se časovna zakasnitev in stopnja načrtovane proizvodnje na osnovi informacije o pogoški regulacije nahajata v stabilnem področju. (13) Avtorja v glavnini svojega članka opisujeta stanja s pomočjo zapletenih matematičnih enačb in funkcij ter tako na analitičen način prikažeta upravljanje proizvodnega sistema z zakasnitvami v proizvodnji.

Poleg vsega zgoraj navedenega avtorji natančno opisujejo številne zanimivosti, ki niso zajete v tem uvodniku, zato vas vljudno vabim, da si preberete celotno številko Analov PAZU. Prijetno branje Vam želim.

pom. akad. dr. Matej Štuhec

LITERATURA

1. Čusak, A.; Časar, Z.; Šterk, D. Uporaba alilnega intermedijata pri novi sintezni poti do heterocikličnega gradnika rosuvastatina: *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida. *Anal. PAZU* 2017, 7, 18-23.
2. IMS Health Analytics Link™: <https://analyticslink.imshealth.com/>.
3. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji. NIJZ. Dostopno na (julij 2017): <http://www.nijz.si/>

sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2016_290617_zadnja.pdf.

4. Luthar, Z. Sinteza aktivnih komponent za zdravila z gensko spremenjenimi rastlinami. *Anali PAZU* 2017, 7, 38-47.
5. Štuhec, M. Epidemiologija, farmakoepidemiologija ter primerjalna učinkovitost in sprejemljivost zdravil za zdravljenje hiperkinetične motnje otrok in mladostnikov. *Anali PAZU* 2016, 6, 37-43.
6. Leucht, S.; Cipriani, A.; Spineli, L.; Mavridis, D.; Orey, D.; Richter, F.; Samara, M.; Barbui, C.; Engel, R.R.; Geddes, J.R.; Kissling, W.; Stapf, M.P.; Lässig, B.; Salanti, G.; Davis, J.M. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013, 382(9896), 951-62.
7. Novak Šarotar, Brigita. Antipsihotična zdravila in podaljšanje QT interval. *Anali PAZU* 2017, 7, 50-55.
8. Ay, P.; Akici, A.; Harmanc, H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005, 43, 195-202.
9. Egger, S.S.; Bachmann, A.; Hubmann, N.; Schlienger, R.G.; Krähenbühl, S. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: comparison between general medical and geriatric wards. *Drugs Aging* 2006, 23, 823-837.
10. Lewis, P.J.; Dornan, T.; Taylor, D.; Tully, M.P.; Wass, V.; Ashcroft, D.M. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf* 2009, 32, 379-389.
11. Ryan, C.; Ross, S.; Davey, P.; Duncan, E.M.; Francis, J.J.; Fielding, S.; Johnston, M.; Ker, J.; Lee, A.J.; MacLeod, M.J.; Maxwell, S.; McKay, G.A.; McLay, J.S.; Webb, D.J.; Bond, C. Prevalence and causes of prescribing errors: the PRescribing Outcomes for Trainee Doctors Engaged in Clinical Training (PROTECT) study. *PLoS One* 2014, 9, e79802.
12. Štuhec, M. Napake v zdravljenju z zdravili: realnost in prihodnost. *Anali PAZU* 2017, 7, 10-17.
13. Zakon o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS, št. 85/16). Dostopno na (julij 2017): <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO7375>.
14. Pušenjak, R.; Oblak, M. Upravljanje proizvodnega sistema z zakasnitvami v proizvodnji s pomočjo Lambertovih funkcij. *Anali PAZU* 2017, 7, 26-35.