

VISOKA ŠOLA ZA VARSTVO OKOLJA VELENJE

MAGISTRSKO DELO

**PREGLED NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH ZDRAVIL V
SLOVENIJI IN IZDELAVA MODELA INTEGRIRANE OCENE
TVEGANJA ZA INHIBITORJE BETA ADRENERGIČNIH
RECEPTORJEV**

GABER HRIBERNIK

VELENJE, 2016

VISOKA ŠOLA ZA VARSTVO OKOLJA VELENJE

MAGISTRSKO DELO

**PREGLED NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH ZDRAVIL V
SLOVENIJI IN IZDELAVA MODELA INTEGRIRANE OCENE
TVEGANJA ZA INHIBITORJE BETA ADRENERGIČNIH
RECEPTORJEV**

GABER HRIBERNIK

Varstvo okolja in ekotehnologije

Mentorica: doc. dr. Lucija Kolar

VELENJE, 2016

Na podlagi Diplomskega reda izdajam naslednji

SKLEP O MAGISTRSKEM DELU

Študent Visoke šole za varstvo okolja **Gaber Hribernik** lahko izdela magistrsko delo z naslovom v slovenskem jeziku:

Pregled najpogosteje uporabljenih zdravil v Sloveniji in izdelava modela integrirane ocene tveganja za inhibitorje beta adrenergičnih receptorjev.

Naslov magistrskega dela v angleškem jeziku:

Review of the most commonly used medicines in Slovenia and introduction of model for integrated risk assessment for beta adrenergic receptor antagonists.

Mentorica: doc. dr. Lucija Kolar.

Magistrsko delo mora biti izdelano v skladu z Diplomskim redom.

Pouk o pravnem sredstvu: zoper ta sklep je dovoljena pritožba na Senat VŠVO v roku 8 delovnih dni od prejema sklepa.



Doc. dr. Boštjan Pokornj
dekan

Visoka šola za varstvo okolja

Trg mladosti 7 | 3320 Velenje

t: 03 898 64 10 | f: 03 89864 13 | e: info@vsvo.si

www.vsvo.si



IZJAVA O AVTORSTVU

Podpisani **Gaber Hribernik**, z vpisno številko 34122004, študent podiplomskega študijskega programa Varstvo okolja in ekotehnologije, sem avtor magistrskega dela z naslovom:

PREGLED NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH ZDRAVIL V SLOVENIJI IN IZDELAVA MODELA INTEGRIRANE OCENE TVEGANJA ZA INHIBITORJE BETA ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV,

ki sem ga izdelal pod mentorstvom doc. dr. Lucije Kolar.

S svojim podpisom zagotavljam, da:

- je predloženo delo moje avtorsko delo, torej rezultat mojega lastnega raziskovalnega dela;
- oddano delo ni bilo predloženo za pridobitev drugih strokovnih nazivov v Sloveniji ali tujini;
- so dela in mnenja drugih avtorjev navedena v seznamu virov, ki je sestavni element predloženega dela in je zapisan v skladu z navodili VŠVO;
- se zavedam, da je plagiatorstvo kaznivo dejanje;
- se zavedam posledic, ki jih dokazano plagiatorstvo lahko predstavlja za predloženo delo in moj status na VŠVO;
- je magistrsko delo jezikovno korektno in da je delo lektorirala Polonca K. Ozimic;
- dovoljujem objavo magistrskega dela v elektronski obliki na spletni strani VŠVO;
- sta tiskana in elektronska verzija oddanega dela identični.

V Velenju, dne 4. 10. 2016

ZAHVALA

Iskrena hvala mentorici, doc. dr. Kolarjevi, za strokovno usmerjanje, svetovanje ter posredovanje podatkov. Zahvaljujem se tudi zaposlenim v Zgornjesavinjskem zdravstvenem domu Nazarje za pomoč pri izvajanju anketnega vprašalnika. Iskrena hvala tudi staršem, bratu Blažu ter življenjski sopotnici Katji za spodbude ter razumevanje v času študija.

IZVLEČEK

Poraba zdravil globalno narašča in posledično v vzorcih odpadnih in površinskih vod vse pogosteje zaznavamo njihove ostanke in metabolite. Čeprav govorimo o koncentracijah merjenih v μg in ng/l , gre za aktivne snovi, ki so lahko v določenih primerih oz. kombinacijah celo bolj toksične kot prvotna snov. V okolju lahko predstavljajo nevarnost za netarčne organizme, saj imajo mnogi med njimi identične ali zelo podobne receptorje kot ljudje. V magistrskem delu smo se na podlagi pregleda podatkov o porabi zdravil ter ekotoksikoloških študij odločili za izdelavo okoljske ocene tveganja po navodilih vodila EMEA/CHMP (2006) za inhibitor adrenergičnih receptorjev beta bisoprolol. Predvidena koncentracija v okolju ($\text{PEC}_{\text{POVRŠINSKA VODA}}$), ki je bila izračunana v fazi I, je preseгла mejno vrednost 10 ng/l . Zato je bila potrebna izvedba faze II, kjer smo ugotovili, da bisoprolol ne predstavlja nevarnosti za bioakumulacijo in adsorpcijo na sedimente ter s tem ne ogroža kopenskih organizmov. Pri opredeljevanju tveganja za vodne organizme smo naleteli na pomanjkanje relevantnih ekotoksikoloških podatkov za bisoprolol, zato smo jih nadomestili s podatki o metoprololu, ki je glede na fizikalno-kemijske parametre in kemijsko strukturo najprimernejši v širši družini beta blokatorjev. Kvocient tveganja so bili pri opredelitvi tveganja za ribe, vodne bolhe (*Daphnia magna*) ter mikroorganizme pod prazno vrednostjo 1 oz. 0,1, s čimer bisoprolol ne predstavlja tveganja za vodne organizme. Zaradi podatkovnih vrzeli smo se odločili za ponovni izračun PNEC vrednosti, z uporabo dodatnega varnostnega faktorja 10. Bisoprolol tudi v tem primeru ne predstavlja nevarnosti za površinske vode in mikroorganizme. Prazna vrednost je bila presežena pri strupenostnem testu z *D. magna*, ki opredeljuje tveganje za podzemne vode. Vodilo v tem primeru določa dodatno presojo usode bisoprolola ter njegovih metabolitov.

Ključne besede: bisoprolol, inhibitorji adrenergičnih receptorjev beta, okoljska ocena tveganja, poraba zdravil

ABSTRACT

The use of medicines is globally increasing which causes pollution of waste and surface waters with their active components and also metabolites. Although the concentrations are measured in μg in ng/l , these are active substances which in some cases can be even more toxic than the original substance. They can be dangerous for non-target water or soil organisms, as many of them have identical or similar receptors as people.

In this thesis we present the environment risk assessment, made according to the data on the use of medicines and eco-toxic studies, using the EMEA/CHMP (2006) for the inhibitor of adrenergic receptors beta bisoprolol. The predicted environmental concentration (PEC) which was calculated in phase I, exceeded the limit value of 10 ng/l . We made phase II research where we found out that bisoprolol is not dangerous for bioaccumulation and adsorption to sediments and thus it does not endanger soil dwelling organisms. At defining the risk for water organisms we could not get enough relevant eco-toxic data for bisoprolol, so we used literature data on metoprolol, which is according to its physical and chemical parameters and chemical structure the most suitable in the group of beta-blockers. Risk quotients were below limit value 1 respectively 0,1, at fish, water flea (*Daphnia magna*) and microorganisms, which means that bisoprolol poses no risk for water organisms. As to many data gaps, we decided to make another calculation PNEC, using additional safety factor 10. The result was that bisoprolol does not cause any risks for surface waters and microorganisms. The limit value was exceeded at the test of *D. magna*, which defines the risk for undersurface waters. The principle in this case urges additional analyses of bisoprolol and its metabolites.

Key words: bisoprolol, beta adrenergic antagonists, environmental risk assessment, medicines use

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	1
1.1	OPIS PODROČJA IN OPREDELITEV PROBLEMA	1
1.2	HIPOTEZE IN CILJI.....	2
1.3	PREDVIDENE METODE DELA	2
2	TEORETIČNE OSNOVE	3
2.1	NERACIONALNA RABA ZDRAVIL.....	3
2.2	METODOLOGIJA SPREMLJANJA PORABE ZDRAVIL	6
2.2.1	Kvantitativna metoda z indikatorji WHO/INRUD.....	6
2.2.2	ATC/DDD klasifikacija zdravil	7
2.3	OBSTOJEČI TRENDI PORABE ZDRAVIL V TRANZICIJSKIH DRŽAVAH	8
2.4	OBSTOJEČI TRENDI PORABE ZDRAVIL V RAZVITIH DRŽAVAH	10
2.4.1	Evropska unija	10
2.4.2	Združene države Amerike.....	13
2.5	OBSTOJEČI TRENDI PORABE ZDRAVIL V SLOVENIJI	16
2.5.1	Najpogosteje predpisana zdravila v Sloveniji	17
2.5.2	Trend porabe antibiotikov v Sloveniji	20
3	OSTANKI IN METABOLITI ZDRAVIL V OKOLJU KOT POTENCIALNI HORMONSKI MOTILCI	21
3.1	MEHANIZEM DELOVANJA HORMONSKIH MOTILCEV	21
3.2	USODA ZDRAVIL IN METABOLITOV V OKOLJU TER NJIHOV VPLIV NA ENDOKRINI SISTEM.....	23
3.3	POTRJENI IN POTENCIALNI TOKSIČNI UČINKI ZDRAVIL IN METABOLITOV... 26	
4	PREDSTAVITEV REZULTATOV ANKETNEGA VPRAŠALNIKA	29
4.1	NAMEN ANKETIRANJA	29
4.2	PREDSTAVITEV REZULATATOV.....	30
5	IZDELAVA INTEGRIRANEGA MODELA OCENE TVEGANJA ZA BISOPROLOL	37
5.1	INHIBITORJI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA.....	37
5.1.1	Farmakokinetika beta blokatorjev	39
5.1.2	Stranski učinki beta bokatorjev	40
5.2	BISOPROLOLIJEV FUMARAT (BISOPROLOL).....	41
5.2.1	Toksikološke študije.....	43
5.2.2	Farmakokinetične lastnosti	45
5.3	EKOLOŠKA OCENA TVEGANJA PO SMERNICAH EMEA VODILA ZA OCENO TVEGANJA PRI UPORABI ZDRAVIL V HUMANI MEDICINI (2006)	47
5.3.1	Faza I: ocena izpostavljenosti.....	48

5.3.2	Faza II: analiza usode in učinkov	49
6	ZAKLJUČEK	53
7	LITERATURA IN VIRI PODATKOV	57
8	PRILOGE	62

KAZALO SLIK

Slika 1:	Geografska distribucija porabe antibiotikov za sistemsko uporabo (ATC J01) v javnem sektorju (primarna raven) v Evropi v letu 2013.....	10
Slika 2:	Korelacija med porabo antibiotikov za sistemsko uporabo (J01) v DDD na 1.000 prebivalcev na dan v sedmih Evropskih državah in odstotkom izolatov z rezistenco	12
Slika 3:	Prikaz potencialnega delovanja hormonskih motilcev na programiranje epigenoma spolnih celic med embrionalnim razvojem ter posledičen prenos obolenj na prihodnje generacije (transgeneracijski učinek)	23
Slika 4:	Glavne poti vnosa humanih in veterinarskih zdravil v okolje	24
Slika 5:	Strukturne formule v vodnih okoljih pogosto zaznanih farmacevtskih sredstev ter njihovih aktivnih metabolitov	28
Slika 6:	Zdravilo metoprolol s tržnim imenom Lopresor	37
Slika 7:	Usoda beta blokatorjev v jetrih.....	40
Slika 8:	Strukturna formula bisoprolola	42
Slika 9:	Metabolna pot bisoprolola v človeškem telesu	46
Slika 10:	Dvostopenjski proces ekološke ocene tveganja za uporabo zdravil v humani medicini	47
Slika 11:	Shematičen prikaz uporabe integrirane ocene tveganja.....	55
Slika 12:	Kvocienti tveganja za posamezne skupine zdravil v vodnem okolju.....	56

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1:	WHO/INRUD indikatorji porabe zdravil.....	7
Preglednica 2:	Rezultati študije porabe zdravil z uporabo indikatorjev SZO v obdobju 1990–2006.....	9
Preglednica 3:	Primerjava porabe antibiotikov med Evropsko unijo in ZDA v letu 2004	16
Preglednica 4:	Deset najpogosteje prepisanih zdravil na zeleni recept v Sloveniji v letu 2013	18
Preglednica 5:	Število izdanih receptov glede na glavne anatomske skupine ATC klasifikacije v Sloveniji v letu 2013	19
Preglednica 6:	Poraba antibiotikov v Sloveniji v obdobju 2002–2012, izražena v številu definiranih dnevni doz (DDD/1.000 prebivalcev na dan).....	20
Preglednica 7:	Maksimalne stopnje izločanja najpogosteje zaznanih farmacevtskih skupin in njihove koncentracije v vzorcih odplak ter vzorcih površinskih vodnih teles.....	25
Preglednica 8:	Primerjava med porabo zdravil glede na vrsto bolezni	35
Preglednica 9:	Prisotnost β_1 in β_2 adrenoreceptorjev v različnih organskih sistemih	38
Preglednica 10:	Farmakokinetične lastnosti najpogosteje uporabljenih inhibitorjev beta receptorjev	39
Preglednica 11:	Stranski učinki beta blokatorjev.....	41
Preglednica 12:	Najpomembnejše fizikalno-kemijske ter farmakokinetične lastnosti bisoprolola	41
Preglednica 13:	Koeficienti particije v oktanol/pufer sistemu.....	42
Preglednica 14:	Testi akutne toksičnosti bisoprolola.....	43

Preglednica 15: Testi subakutne in kronične toksičnosti bisoprolola pri podganah	44
Preglednica 16: Testi subakutne in kronične toksičnosti bisoprolola pri psih	45
Preglednica 17: Opredelitev tveganja za bisoprolol na podlagi faze II, stopnje A vodila EMEA/CHMP 2006	51
Preglednica 18: Opredelitev tveganja za bisoprolol z uporabo dodatnega varnostnega faktorja.....	52

KAZALO GRAFOV

Graf 1: Poraba antibiotikov za sistemsko uporabo (ATC J01) v DDD med leti 2000 in 2013 v državah EU.....	11
Graf 2: Poraba antidepresivov v DDD v obdobju med leti 2000 in 2010 v državah EU	11
Graf 3: Poraba antidiabetikov v DDD v obdobju med leti 2000 in 2010 v državah EU.....	12
Graf 4: Povečanje deleža odraslih nad 18 let, ki so v zadnjih 30 dneh vzeli najmanj eno zdravilo v ZDA v preteklih dveh obdobjih	13
Graf 5: Odstotek odraslih glede na starost, ki so v preteklih 30 dneh vzeli več kot pet zdravil v ZDA v obdobju 2007–2010.....	14
Graf 6: Poraba vseh antibiotikov v ZDA med leti 2000 in 2010	14
Graf 7: Primerjava porabe antibiotikov širokega spektra za zdravljenje akutnih respiratornih obolenj v ZDA med leti 2000 in 2010	15
Graf 8: Izdani recepti v obdobju od leta 2003 do 2013.....	16
Graf 9: Število izdanih receptov/1.000 prebivalcev po spolu in starostnih skupinah v letu 2013 v Sloveniji.....	17
Graf 10: Delež najpogosteje predpisanih zdravil glede na glavne anatomske skupine ATC v Sloveniji v letu 2013.....	19
Graf 11: Poraba zdravil med anketiranci.....	30
Graf 12: Delež uporabe kardiovaskularnih zdravil med anketiranci.....	30
Graf 13: Delež anketirancev glede na nakup zdravil v lekarni v enem letu	31
Graf 14: Delež najpogosteje kupljenih zdravil v lekarni med anketiranci	32
Graf 15: Zavedanje anketirancev o vplivih neprimerne rabe zdravil na okolje.....	32
Graf 16: Poznavanje okoljskih posledic neprimerne rabe zdravil med anketiranci	33
Graf 17: Ravnanje z odpadnimi zdravili med anketiranci	33
Graf 18: Mnenje anketirancev o možnih nevarnostih za okolje	34
Graf 19: Upoštevanje predpisane količine zdravila med anketiranci	34
Graf 20: Deleži anketirancev glede na količino dnevno zaužitih zdravil	35
Graf 21: Seznanjenost anketirancev s hormonskimi motilci	36

KAZALO ENAČB IN PRILOG

Enačba 1: Izračun predvidene koncentracije v okolju $PEC_{POVRŠINSKA VODA}$	48
Enačba 2: Izračun $PEC_{POVRŠINSKA VODA}$ za bisoprolol	48
Enačba 3: Izračun $PEC_{PODZEMNA VODA}$ za bisoprolol.....	50
Priloga 1: Anketni vprašalnik o porabi in posledicah prekomerne rabe zdravil	62

1 UVOD

1.1 OPIS PODROČJA IN OPREDELITEV PROBLEMA

Zdravje je neprecenljivega pomena za človeka, zato je od začetka svojega obstoja bolezen ali poškodbo skušal pozdraviti ter to stanje ohraniti. Vse civilizacije so tisočletja iskale različne učinkovine rastlinskega in živalskega izvora, iz katerih so nastala prva zdravila. Razvoj farmacije je zgodba o izjemnem uspehu. Danes je v Evropi na voljo preko 4.000 aktivnih snovi. Letno se na tržišču pojavi približno 100.000 različnih zdravil, farmacevtska podjetja pa s proizvodnjo in prodajo zdravil služijo milijardne zneske. Poraba zdravil konstantno narašča predvsem zaradi vse večje ponudbe zdravil, večje učinkovitosti le-teh ter nenazadnje vse večjega števila starejših ljudi in ljudi s kroničnimi boleznimi. Dejanske porabe zdravil ne moremo določiti, saj so podatki na voljo le za zdravila, ki so bolnikom na voljo preko recepta, vsekakor pa globalen ter izredno pereč problem, povezan z uporabo zdravil, predstavlja prekomerna oz. iracionalna raba zdravil. Na problematiko, ki je najbolj izrazita v državah tretjega sveta oz. državah v razvoju, lahko gledamo iz dveh različnih vidikov – okoljskega (ekološkega) in ekonomskega. Slednji pomeni, da neracionalna raba predstavlja večje stroške za državo, medtem ko ekološki vidik zajema obremenjevanje okolja in negativen vpliv na zdravje ljudi.

Zdravila so aktivne snovi, ki so namenjene preventivi, diagnostiki, zdravljenju in rehabilitaciji. Razlikujejo se glede na fizikalno-kemijske in biološke značilnosti ter glede na način biokemičnega delovanja (Kümmerr 2010). Aplikacija zdravila v organizem poteka po različnih poteh, najpogosteje oralno. Po apliciranju in učinkovanju sledi dvofazni proces razstrupljanja, ki poteka v jetrih. Določena zdravila se v tem procesu pretvorijo oziroma konjugirajo v polarne metabolite, kar telesu omogoča čim prejšnje izločanje preko urinarnega in črevesnega trakta v odpadne vode. Določena zdravila pa se iz telesa v okolje izločijo nespremenjena, torej v aktivni obliki. Metaboliti in ostanki zdravil se na čistilnih napravah ne odstranijo v celoti. Zaradi polarnih lastnosti zlahka zaidejo v površinske vodotoke ter posledično v pitno vodo. Prvi podatki o ostankih aktivnih snovi v očiščeni odpadni vodi so se v svetu pojavili med 60. in 70. letom prejšnjega stoletja. Problem pa je postal aktualen šele v začetku 90. let, ko so strokovnjaki začeli poročati o negativnih posledicah teh učinkovin na ekosisteme. Po zaslugi optimizacije analitskih metod, ki omogočajo izjemno natančno določanje minimalnih količin snovi, je bilo do danes v vodnem okolju odkritih preko 100 različnih aktivnih snovi in metabolitov zdravil (Calisto in Estevez 2009). Najpogosteje so v odpadnih vodah zaznani ostanki nesteroidnih analgetikov, hormonskih zdravil, zdravil za zdravljenje srca in ožilja ter psihotikov. To so skupine zdravil, ki se najpogosteje uporabljajo v humani medicini. Konstantno uživanje tudi zelo nizkih odmerkov zdravil lahko povzroči motnje v človekovem zdravju ter flori in favni, saj so zdravila mešanica aktivnih snovi, ki delujejo na specifična mesta (Montero in Boxall 2010). Ogroženi so predvsem vodni ekosistemi, saj ostanki in metaboliti delujejo na netarčne vodne organizme in vplivajo na njihovo reprodukcijo, razvoj, rast in obnašanje. Ostanki ter metaboliti nekaterih zdravil, hormonskih pa zagotovo, lahko delujejo kot hormonski motilci, kar pomeni, da motijo delovanje endokrinega sistema v organizmih. Dokazana je feminizacija ribjih samcev zaradi izpostavljenosti steroidnim estrogenom (kontraceptivi) (Christen et al. 2010). Neracionalna raba zdravil v humani in veterinarski medicini, ostanki aktivnih snovi ter njihovi metaboliti v okolju sodijo med najbolj aktualne probleme sodobne ekotoksikologije. Kljub številnim raziskavam je še veliko neznanega predvsem s področja usode, transformacije in ekotoksikologije različnih aktivnih učinkovin in njihovih metabolitov.

1.2 HIPOTEZE IN CILJI

Z raziskavo želimo preveriti naslednje hipoteze:

1. Ena od bolj prisotnih skupin zdravil v našem prostoru so inhibitorji beta adrenergičnih receptorjev.
2. Ljudje so slabo ozaveščeni glede racionalne rabe zdravil in njihovih posledic na zdravje ljudi in okolje.
3. Z uporabo sestavljenega modela bomo skušali preveriti prednosti med uporabo okoljske ocene tveganja in ocene tveganja za zdravje ljudi – integrirane ocene tveganja.
4. Bisoprolol glede na dostopne ekotoksikološke podatke sodi med zdravila z manjšim tveganjem za okolje.

1.3 PREDVIDENE METODE DELA

Pri izdelavi magistrske naloge so bile v empiričnem delu uporabljene metode dedukcije in indukcije ter metodi analize in sinteze strokovne literature. V praktičnem delu smo uporabili metodo anketiranja, čemur je sledil analitični metodološki način raziskovanja.

2 TEORETIČNE OSNOVE

2.1 NERACIONALNA RABA ZDRAVIL

Dostop do ustrezne zdravstvene oskrbe in ustreznih zdravil je osnovna pravica vsakega državljan katerekoli države, vendar zagotovitev te pravice predstavlja velik izziv za vse vlade in zdravstvene sisteme po svetu. Demografski premiki v smislu staranja prebivalstva, ki se pojavljajo v številnih evropskih državah, v kombinaciji z vse večjimi potrebami po zdravstvenem varstvu in proračunskih omejitvah, predstavljajo resen izziv za sodobno družbo. Situacijo še dodatno otežujejo visoke cene novih zdravil. Številne vlade so se zaradi neugodne finančne situacije znašle v precepu, ali zagotoviti vse bolnikove potrebe ali racionalneje razporediti sredstva. Sistem zdravstvenega varstva vključuje organizacije, ki delujejo v korist zdravja in zdravstvenih potreb posameznika, skupnosti in celotne družbe. Registracija novih zdravil v Evropski uniji poteka preko Evropske agencije za zdravila (EMA ang. European Medicines Agency). Dve ključni komponenti vsakega zdravstvenega sistema, ki med drugim vplivata tudi na porabo zdravil, sta odnos prebivalstva in farmacevtska politika. Brez močne politike, z jasnimi cilji, sistem ne more delovati pravilno in v korist bolnika ter okolja (Hoebert 2013).

Racionalna raba zdravil je definirana kot pravilna (primerna, ustrezna, korektna) kadar pacient dobi pravilno zdravilo, v ustreznem odmerku, v pravilnem časovnem obdobju in da pri tem nastanejo najnižji možni stroški. O iracionalni rabi zdravil govorimo takrat, ko eden ali več omenjenih pogojev ni izpolnjen. Podatki raziskav kažejo, da je v svetovnem merilu preko polovica zdravil neprimerno predpisanih, prodanih in uporabljenih. Približno polovica bolnikov na svetu predpisanih zdravil ne jemlje po navodilih zdravnika oziroma farmacevta. Neracionalna raba vključuje več različnih oblik rabe, kot je prekomerna raba več vrst zdravil pri starostnikih (t. i. polifarmacija), prekomerna raba antibiotikov in injekcij, uporaba antibiotikov za nebakterijska obolenja, neupoštevanje kliničnih smernic ter neprimerno samozdravljenje. Prekomerna oz. iracionalna raba zdravil predstavlja globalen problem, ki je v porastu v vseh državah, zlasti v državah v razvoju, kljub temu so določene uspele zagotoviti ustrezen monitoring porabe ter oblikovati ukrepe za zmanjšanje rabe zdravil (WHO, Promoting rational use of medicines: Core components – Policy perspective on medicines 2002; Dijk in Holloway 2011).

Neracionalna raba predstavlja resen problem tako z ekonomskega kot ekološkega vidika, saj je strošek samega zdravila le del celotnega stroška, ki ga predstavlja taka uporaba. Tu je potem potrebno upoštevati še stroške odstranjevanja in stroške, ki nastajajo pri čiščenju odpadnih vod. Odstranjevanje ostankov zdravil in njihovih metabolitov je zelo kompleksen postopek in pogosto nezadostno učinkovit, kar se kaže v ostankih zdravil v okolju in posledično možnih škodljivih učinkih na floro, favno ter zdravje ljudi. Posledica neustrezne rabe zdravil so tudi neželeni učinki zdravil, ki spadajo med poglavitne vzroke obolevnosti in smrtnosti. Ranljive skupine prebivalstva so predvsem otroci ter kronični bolniki z diabetesom, arterijsko hipertenzijo in duševni bolniki. Po ocenah strokovnjakov naj bi stroški, povezani z neželenimi učinki zdravil, znašali tudi do 5 milijonov letno na bolnišnico v ZDA (WHO, Promoting rational use of medicines: Core components – Policy perspective on medicines 2002).

Odkritje antibiotikov in protibakterijskih zdravil v 40. letih prejšnjega stoletja je korenito spremenilo smernice humanega in veterinarskega zdravljenja. V osnovi gre za kemične snovi, proizvedene s strani bakterij in gliv (aktinomicete in streptomicete), ki zavirajo rast bakterij. Po ocenah naj bi v svetu letno proizvedli 100.000 ton antibiotikov. Približno 80 % antibiotikov naj bi se uporabilo kot dodatek živalski krmi za spodbujanje rasti in kot profilaktično sredstvo (Bbosa in Mwebaza 2013).

Antibiotike v humani in veterinarski medicini uporabljamo preko 50 let, v zadnjih dvajsetih letih pa govorimo o prekomerni oz. iracionalni uporabi antibiotikov kot globalnem problemu. Finančne in proračunske omejitve, neodgovorno ravnanje zdravstvenih sistemov, izvajalcev zdravstvenega varstva in farmacevtske industrije je nastalo situacijo samo še poslabšalo (Hoebert 2013). Po ocenah naj bi bile tretjini bolnikom predpisane dvakratne količine antibiotikov (Bbosa in Mwebaza 2013).

Prekomerna raba in zloraba antibiotikov je posledica kompleksnih socioekonomskih dejavnikov, med katere spadajo (Bbosa in Mwebaza 2013):

- pomanjkanje kompetentnih izvajalcev zdravstvenih storitev (usposobljenih zdravnikov) in ustreznega nadzora nad delovanjem zdravnikov,
- pomanjkljiv dostop do informacij o zdravilih, kot so smernice kliničnega zdravljenja, informativni bilteni in sezname zdravil,
- neorganiziranost nadaljnega izobraževanja za izvajalce zdravstvenega varstva,
- neodgovorna in pretirana promocija zdravil in antibiotikov s strani farmacevtskih podjetij, zaradi katere so zdravniki postali nepristranski do določenih zdravil s številnimi stranskimi učinki,
- prekratek posvetovalni čas, ki onemogoča ustrezno diagnostiko, določitev terapije in konzultacije glede jemanja predpisanega zdravila,
- pritiski na zdravnike s strani nadrejenih in s strani pacientov, ki zahtevajo določena zdravila,
- pomanjkljiva laboratorijska in ostala podporna diagnostika,
- slaba infrastruktura,
- slaba kakovost zdravil,
- ekonomske spodbude in korupcija na področju predpisovanja zdravil.

Antibiotiki predstavljajo pomemben dejavnik onesnaženja v okolju. Globalna prekomerna raba in zloraba povzročata akumulacijo antibiotikov v okolju, zlasti kinolonov, ki so počasi razgradljivi. V okolju imajo potencialno škodljive učinke na makro- in mikroekosistem, saj vplivajo na spremembe filogenetskih struktur in razvoj rezistence. Ko govorimo o škodljivih učinkih na mikroekosistem, imamo v mislih motnje v kroženju dušika, žvepla in metanogonezi. Bakterijska rezistenca patogenih bakterij povzroča težave v bolnišnicah, v živinoreji in poljedelstvu. Globalno širjenje rezistentnih patogenih bakterij lahko povzroči strukturne spremembe v mikrobni biosferi in vpliva na spremembe v fiziologiji mikroorganizmov. Kot primer lahko izpostavimo možen vpliv rezistentnih bakterij na zmanjšanje populacije cianobakterij, ki so pomemben vir kisika. Ekosistemi so med seboj povezani, zato vplivi na mikrobioto posledično ogrožajo tudi makroekosisteme, vključno z ljudmi (Bbosa in Mwebaza 2013).

Glavna posledica iracionalne uporabe antibiotikov je razvoj bakterijske rezistence. Problem je v svetu prisoten vse od t. i. zlate dobe antibiotikov v petdesetih letih prejšnjega stoletja. Ključni dejavnik pri razvoju bakterijske rezistence so pridobljeni genetski mehanizmi, ki se preko transfernih elementov (plazmidi, transposoni in integroni) prenašajo po vertikalnih in horizontalnih rezistenčnih genih. Obstoječi antibiotiki bodo zaradi širjenja odpornih bakterij postali neučinkoviti, kar lahko privede do dolgotrajnega zdravljenja bakterijskih okužb, razvoja novih obolenj, posledičnega porasta obolevnosti in umrljivosti. S tem nastajajo dodatni stroški v sistemu zdravstvenega varstva (Bbosa in Mwebaza 2013). Antibiotiki, ki jih imamo za samoumevne in so ključni pri preventivni okužbi kirurških ran ter kemoterapiji, ne bodo več na voljo. Bakterijska odpornost na stare antibiotike se povečuje, razvoj novih pa zahteva veliko časa in sredstev, zato je za prihodnost bistvena bolj smotrna uporaba obstoječih antibiotikov, ki nam bo zagotovila dolgoročno učinkovitost v boju proti bakterijskim okužbam (Dijk in Holloway 2011).

Povečanje števila rezistentnih bakterij že povzroča škodljive učinke na zdravje ljudi, ki se bodo v prihodnosti le še stopnjevali. Resne posledice obolenj zaradi bakterijske rezistence (Bbosa in Mwebaza 2013) so:

- občutno zmanjšanje učinkovitosti antibiotikov oz. antimikrobne terapije proti rezistentnim bakterijam, z možnostjo pojava popolne neučinkovitosti (stanje pred odkritjem antibiotikov),
- preusmeritev finančnih sredstev v zdravljenje okužb z rezistentnimi bakterijami in posledična stagnacija razvoja drugih življenjsko pomembnih zdravil,
- povečano tveganje za pojav škodljivih učinkov (npr. zdravljenje multirezistentne tuberkulozne okužbe z drugorazrednimi in škodljivimi antibiotiki),
- podaljševanje hospitalizacije, remisije okužb in s tem povezani večji stroški,
- visoka umrljivost zaradi okužb predvsem v revnih državah in tranzicijskih državah, saj že danes letno v EU za posledicami bakterijske rezistence umre 25.000 ljudi,
- povečana poraba ostalih zdravil zaradi psihološkega učinka,
- povečana poraba tetraciklinov, kar lahko povzroči porušenje obstoječe mikroflore in povečane incidence glivičnih okužb, predvsem s kandido,
- globalno širjenje patogenih rezistentnih bakterij v humani in v veterinarski medicini lahko privede do negativnih socialno-ekonomskih učinkov.

Velik doprinos h globalnemu širjenju bakterijske rezistence ima prekomerna raba antibiotikov v živinoreji in veterinarski medicini. V svetu naj bi se med 75 in 80 % vseh proizvedenih antibiotikov uporabilo za spodbujanje rasti v živinoreji, kemoprofilakso in za zdravljenje živali. Rezistenca v veterinarski medicini predstavlja resen problem tudi z vidika človekovega zdravja, saj so nekatere bakterijske okužbe prenosljive z živali, ki predstavljajo rezervoar bolezni, na človeka (Bbosa in Mwebaza 2013). Vse te količine prekomerno uporabljenih antibiotikov lahko imajo resne posledice, med katerimi je potrebno izpostaviti (Amin 2011):

- večje število obolelih in poginulih živali in s tem povezano manjšo proizvodnjo,
- povečanje števila rezistentnih zoonoznih bakterij, ki lahko še dodatno ogrozijo zdravje ljudi,
- slabšo proizvodnjo v kmetijsko usmerjenih državah zaradi zmanjšane pridelave, karanten in embarga živalskih proizvodov,
- podhranjenost ter zdravstvene težave pri otrocih iz revnih držav, ki so odvisni izključno od živalskih proizvodov.

2.2 METODOLOGIJA SPREMLJANJA PORABE ZDRAVIL

Monitoring porabe zdravil je bistvenega pomena za zagotavljanje racionalne porabe zdravil in oblikovanje zdravstvene politike, saj zagotavlja podatke o kakovosti rabe zdravil. Vodi k bolj odgovornemu ravnanju z zdravili, kar je osnova farmakoeconomike. V mnogih razvitih državah spremljanje porabe zdravil poteka s pomočjo podatkov zavarovalnic in elektronskih zbirk podatkov. Analiza zbranih podatkov izvajalcem zdravstvenega varstva zagotavlja povratne informacije o porabi, pripomore k boljšim učinkom zdravljenja in zmanjšuje tveganje za nastanek neželenih učinkov zdravil. Spremljanje porabe zdravil je pomembno tudi z ekonomskega vidika, saj so novejša zdravila praviloma draga, kar ob vse pogostejšem uvajanju novih zdravil predstavlja znaten in naraščajoč strošek (IVZ, Ambulantno predpisovanje zdravil ... 2012; NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013). Problematika iracionalne rabe in prekomerne rabe je v porastu zlasti v nerazvitih državah, kjer ustreznega monitoringa in ukrepov ni mogoče vzpostaviti.

Pomen spremljanja porabe zdravil (Dijk in Holloway 2011):

- ocena dostopnosti, kakovosti učinkovitosti zdravstvenega varstva,
- spremljanje trendov potrošnje,
- zagotavljanje meril za primerjavo s podobnimi državami, regijami in zavodi,
- povečanje osveščenosti,
- prepoznavanje problematičnih območij, kjer je potreben razvoj strategije za racionalno porabo.

2.2.1 Kvantitativna metoda z indikatorji WHO/INRUD

V svetu obstajajo številne metodologije, s katerimi spremljamo porabo zdravil. Zaradi zagotovljene kredibilnosti rezultatov se najpogosteje uporabljajo standardizirane metodologije, ki jih je v sodelovanju z ostalimi inštitucijami razvila WHO (ang. World Health Organization – Svetovna zdravstvena organizacija – SZO) (Holloway et al. 2013). Spremljanje porabe zdravil je v državah v razvoju in v tranzicijskih državah zaradi razmer (pomanjkljiva infrastruktura, slab sistem zdravstvenega varstva ...) dodatno oteženo. SZO in Mednarodna mreža za racionalno rabo zdravil (INRUD ang. International Network of Rational Use of Drugs) sta zato oblikovali posebej prilagojeno metodologijo spremljanja porabe zdravil in ocene sistema zdravstvenega varstva v primarnem sektorju zdravstva v državah v razvoju in tranzicijskih državah. Monitoring porabe poteka s pomočjo obrazca, ki vsebuje serijo indikatorjev (*Preglednica 1*). Podatke pridobimo preko dvanajstih ključnih in sedmih komplementarnih indikatorjev, ki spremljajo različne vidike farmacevtskega predpisovanja, obravnave pacienta, dostopa do zdravil in do informacij o zdravilih. Ključni indikatorji izpostavijo specifične probleme v zdravstvu, manj standardizirani komplementarni indikatorji so bolj prilagodljivi in namenjeni primerjavi z obstoječimi smernicami zdravljenja. Število zdravstvenih ustanov, vključenih v raziskavo, je odvisno od vrste raziskave. V regionalno oz. nacionalno raziskavo mora biti vključenih najmanj 20 stohastično izbranih ustanov. V vsaki ustanovi mora biti opravljenih 30 konzultacij (obiskov) pri zdravniku, kar pomeni, da raziskava skupno obsega 600 konzultacij s pomočjo indikatorjev. Kriterij, po katerem se izbirajo ustanove, je število izdanih receptov, ki mora presegati 100 receptov na ustanovo (Management sciences for health 2012).

Preglednica 1: WHO/INRUD indikatorji porabe zdravil

Ključni indikatorji	Komplementarni indikatorji
Predpisovanje	
1. Povprečno število zdravil na konzultacijo	1. Odstotek pacientov brez predpisanega zdravila
2. Odstotek predpisanih zdravil z generičnim imenom	2. Povprečna cena zdravila na konzultacijo
3. Odstotek predpisanih antibiotikov na konzultacijo	3. Odstotek stroškov namenjenih antibiotikom
4. Odstotek predpisanih injekcij na konzultacijo	4. Odstotek stroškov namenjenih injekcijam
5. Odstotek zdravil predpisanih z esencialne liste	5. Predpisovanje v skladu z zdravstvenimi smernicami
Obravnavanje pacienta	6. Odstotek pacientov, ki so zadovoljni z obravnavo v zdravstveni ustanovi
6. Povprečen čas, ki ga zdravnik nameni pacientu	7. Odstotek zdravstvenih ustanov, ki imajo zagotovljen dostop do objektivnih podatkov o zdravilih
7. Povprečen čas izdaje zdravila	
8. Odstotek zdravil, ki so dejansko predpisana pacientu	
9. Odstotek zdravil, ki so pravilno označena	
10. Pacientovo poznavanje pravilnega doziranja	
Zdravstvena organizacija	
11. Dostop pacienta do seznama esencialnih zdravil	
12. Zagotavljanje nujno potrebnih zdravil	

Vir: prirejeno po: WHO/DAP 1993 v Management sciences for health 2012.

2.2.2 ATC/DDD klasifikacija zdravil

Pri spremljanju porabe zdravil za zdravljenje specifičnih bolezni raziskovalci pogosto naletijo na težave. Dobljeni podatki običajno niso dovolj natančni, metodologije pa zahtevne in drage (Management sciences for health 2012). Zaradi omenjenih težav je Center za statistično obdelavo zdravil, ki deluje v okviru Svetovne zdravstvene organizacije, ustanovil agregatno metodologijo. Gre za tako imenovano anatomsko terapevtsko kemično klasifikacijo (ATC), ki se povezuje z definirano dnevno dozo odmerkov (DDD, ang. Defined daily dose) (Dijk in Holloway 2011). Glavni cilj centra za statistično obdelavo zdravil in mednarodne skupine za statistično obdelavo zdravil je ohraniti stabilno ATC/DDD oznako skozi daljši čas. S tem je raziskovalcem zagotovljena kontinuiteta in kredibilnost pri proučevanju trendov glede porabe zdravil. ATC/DDD metodologija je primerna za primerjave med institucijami, regijami in državami (IVZ, Ambulantno predpisovanje zdravil ... 2012; NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013). Za razliko od WHO/INRUD metodologije se ta uporablja predvsem v razvitih zahodnih državah (Dijk in Holloway 2011).

Klasifikacijski sistem, ki ga je razvil center za statistično obdelavo zdravil, je sistem razvrščanja zdravil glede na njihovo glavno indikacijo. V primeru večkomponentnih zdravil se indikacija

nanaša na glavno učinkovino. Zdravilo, ki ga določajo sestava, jakost, farmacevtska oblika in pakiranje ima lahko le eno oznako ATC, četudi ima več enako pomembnih glavnih indikacij. Če gre za zdravila z isto učinkovino v dveh ali več različnih jakostih ali različnih farmacevtskih oblikah z namenom, da bi dosegli drugačen terapevtski učinek, imajo takšna različne ATC oznake. Klasifikacijski sistem razvršča zdravila v različne skupine glede na mesto delovanja, terapevtske in kemične lastnosti. Sistem zdravila najprej razvrsti v 14 anatomskih skupin in nato naprej v podskupine. V vsaki glavni skupini obstaja pet ravni. Vsaka anatomska skupina je omejena na določen organski sistem. To je prva raven klasifikacije. Izjema so skupina H (hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje – razen spolnih hormonov in inzulinov), skupina J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij) ter skupina P (antiparazitiki, insekticidi in repelenti). Anatomsko skupina je označena z veliko tiskano črko. Drugo raven klasifikacije predstavlja glavna terapevtska ali farmakološka skupina. Tretjo raven predstavlja terapevtsko-farmakološka podskupina, četrto terapevtsko- farmakološko-kemična podskupina in peto raven učinkovina (ime INN) (Dijk in Holloway 2011; NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013).

Definiran dnevni odmerek (ang. Defined Daily Dose) oz. DDD je definiran kot statistična enota, ki jo je SZO opredelila za določitev porabe zdravila. Metodologija se uporablja za standardizirane primerjave porabe različnih zdravil med seboj ali med okolji z različnimi sistemi zdravstvenega varstva. DDD je povprečni vzdrževalni odmerek zdravila, ki ga odrasel bolnik prejme v enem dnevu za zdravljenje glavne indikacije zdravila. Predstavlja teoretično vrednost, s katero poenotimo prikaz porabe zdravil. Dejansko odmerjanje se lahko zelo razlikuje od teoretično določenih vzdrževalnih odmerkov. Število DDD v posameznem pakiranju zdravila je zmnožek količine zdravilne učinkovine v eni farmacevtski obliki (npr. 10 mg v eni tableti) ter števila farmacevtskih oblik v enem pakiranju (npr. škatla s 30 tabletami).

Če DDD za zdravilo znaša 5 mg, potem je v škatli s 30 tabletami po 10 mg 60 dnevnih odmerkov (IVZ, Ambulantno predpisovanje zdravil ... 2012; NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013).

2.3 OBSTOJEČI TRENDI PORABE ZDRAVIL V TRANZICIJSKIH DRŽAVAH

Zdravila imajo ključno vlogo v preventivi, zdravljenju, rehabilitaciji in ohranjanju človekovega zdravja. Glavni cilj vsake vlade je zagotovitev ustreznih zdravil z zagotovljeno kakovostjo, v zadostnih količinah in po razumnih cenah. Glavna problematika držav v razvoju je slabo delujoč sistem zdravstvenega varstva, zaradi katerega se po eni strani soočajo s prekomerno oz. nesmotno rabo zdravil, po drugi strani pa državljanom ne zagotavljajo ustreznih zdravil. Kar 90 % prebivalstva zdravila plačuje iz lastnega žepa. Dostop do ustreznih zdravil še dodatno otežujejo visoki stroški, spreminjajoči se vzorci obolevnosti, krepitev zasebnega sektorja, pomanjkljiv sistem zdravstvenega varstva ter globalizacija (Hoebert 2013). Rezultati študije SZO, ki je obsegala 697 zbirk podatkov s področja primarne ravni zdravstvenega varstva iz 97 držav v razvoju in tranzicijskih držav, kažejo na globalen porast porabe zdravil v zadnjih 20. letih (*Preglednica 2*). Zaskrbljujoče so tudi napovedi, saj trendi, predvsem v zasebnem sektorju zdravstva, ne kažejo na izboljšanje problematike in odražajo veliko neskladnost v primerjavi s smernicami optimalne porabe. Poraba zdravil je v vseh tranzicijskih državah racionalnejša v javnem sektorju, kjer se je izboljšala tudi metodologija zdravljenja, dveh za ta območja, najpogostejših akutnih obolenj (akutna diareja in akutna respiratorna obolenja) (Dijk in Holloway 2011). Vendar pa problem neracionalne uporabe antibiotikov pri akutnih obolenjih narašča. Med poglavitne vzroke spada neustrezno izdajanje zdravil. SZO ocenjuje, da je preko 80 % zdravil izdanih neustrezno in s strani nekompetentne osebe. Izdaja običajno poteka brez ustreznih navodil o priporočenem odmerku in pogostosti jemanja. Prav tako je med 20 in 50 odstotkov zdravil, ki so izdana, neoznačenih (WHO, Medicines use in ... 2009).

Spremljanje porabe zdravil lahko poteka z uporabo različnih standardiziranih metodologij. Pridobivanje relevantnih podatkov je v državah v razvoju zahtevno, predvsem zaradi pomanjkljivega nadzora in slabe organizacije sistema zdravstvenega varstva. Kot najbolj primerna se je izkazala metoda pridobivanja podatkov na podlagi indikatorskih anket (Management sciences for health 2012).

Preglednica 2: Rezultati študije porabe zdravil z uporabo indikatorjev SZO v obdobju 1990–2006

Država	Število zdr. ustanov	Število predpisanih zdravil/na pacienta	% anti -biotikov	% injekcij	% generikov	%, ki poznajo odmerjan je	% nujnih zdravil na zalogi
Afrika							
Kamerun	20	3,0	51	41	58	/	/
Gana	20	4,3	47	56	59	/	/
Malavi	72	1,8	34	19	/	27	67
Mozambik	26	2,2	43	18	99	82	87
Nigerija	20	3,8	48	37	58	81	62
Sudan	37	1,4	63	36	63	/	/
Kraljevina Svazi	20	3,0	54	38	63	87	92
Tanzanija	20	2,2	39	29	82	75	72
Uganda	127	2,4	53	36	86	29	/
Zimbabve	56	1,3	29	11	94	/	/
Povprečje	/	2,5	46,1	32,1	73,6	/	/
Azija							
Bangladeš	20	1,4	31	0		63	/
Indonezija	20	3,3	43	17	59	82	/
Nepal	20	2,1	43	5	44	56	90
Jemen	19	1,5	46	25	/	/	/
Povprečje	/	2,1	40,8	11,8	/	/	/
Latinska Amerika in Karibi							
Vzhodni Karibi	20	1,9	39	1	49	/	/
Ekvador	19	1,3	27	17	37	/	/
El Salvador	20	2,2	32	7	72	/	/
Gvatemala	20	1,4	27	13	72	/	/
Jamajka	20	2,4	30	4	40	/	/
Povprečje	/	1,8	31	8,4	54	/	/

Vir: INRUD Bibliography (<http://www.inrud.org/Bibliographies/INRUD-Bibliography.cfm>) v Management sciences for health 2012.

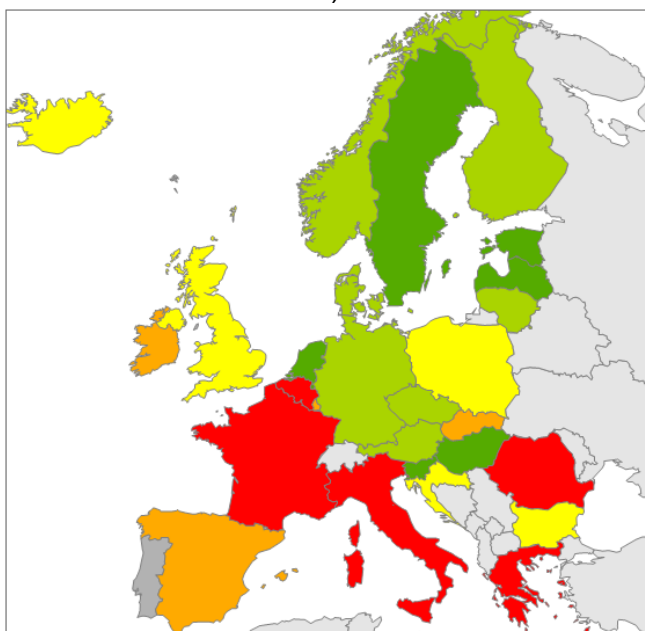
Če primerjamo rezultate študije SZO ugotovimo, da so imele v navedenem obdobju Gana, Nigerija in Kamerun največjo porabo zdravil. Odstotek predpisanih antibiotikov je prav tako najvišji v Afriki, giblje se med 32 in 63 odstotki, v Aziji se odstotek antibiotikov giblje med 30 in 46, v Latinski Ameriki pa med 27 in 39 odstotki. Najmanjšo porabo zdravil so imele države Latinske Amerike, najboljšo informiranost pacientov pa Kraljevina Svazi.

Metoda spremljanja z WHO/INRUD indikatorji nam omogoča osredotočenje na specifična področja, lažjo izbiro prednostnih ukrepov na področjih, ki zahtevajo ukrepe in ugotavljanje učinkov izbranih ukrepov. Je odlično orodje za promocijo racionalne rabe zdravil med izvajalci zdravstvenega varstva in za spremljanje specifičnih problemov porabe, kot je npr. uporaba zdravil pri diareji, malariji in pri akutnih respiratornih obolenjih. S sekundarno analizo rezultatov lahko ugotovimo neustrezen način rabe zdravil pri omenjenih obolenjih. Kot primer lahko navedemo rabo antibiotika pri virusnih okužbah zgornjih dihal in kininskih injekcij pri malariji (Management sciences for health 2012).

2.4 OBSTOJEČI TRENDI PORABE ZDRAVIL V RAZVITIH DRŽAVAH

2.4.1 Evropska unija

Problematika iracionalne rabe zdravil je zelo pereča tudi v razvitih državah s sodobnim zdravstvenim sistemom. V ospredju je predvsem prekomerna raba analgetikov in antibiotikov tako v humani kot tudi v veterinarski medicini in živinoreji. Raziskave so zaradi tega usmerjene predvsem na področje prekomerne rabe antibiotikov in posledičnega razvoja rezistence. Monitoring rabe antibiotikov od leta 1997 v Evropi izvaja Evropski projekt za spremljanje porabe antibiotikov ESAC (angl. European Surveillance of Antimicrobial Consumption), ki vključuje 25 držav članic. Kot je razvidno iz *Slike 1*, se poraba antibiotikov med državami zelo razlikuje. Največja je v Grčiji in Franciji, kjer število DDD na 1.000 prebivalcev na dan znaša 32 oz. 30, medtem ko v Estoniji znaša 12, na Nizozemskem pa 10,8 (European center for disease prevention and control – ECDC, Antimicrobial consumption interactive database: ESAC – Net 2015). Razlike so opazne tudi pri vrsti uporabljenih antibiotikov, denimo v Grčiji porabijo bistveno več markolidov kot na Nizozemskem (Dijk in Holloway 2011; WHO, Medicines use in ... 2009).



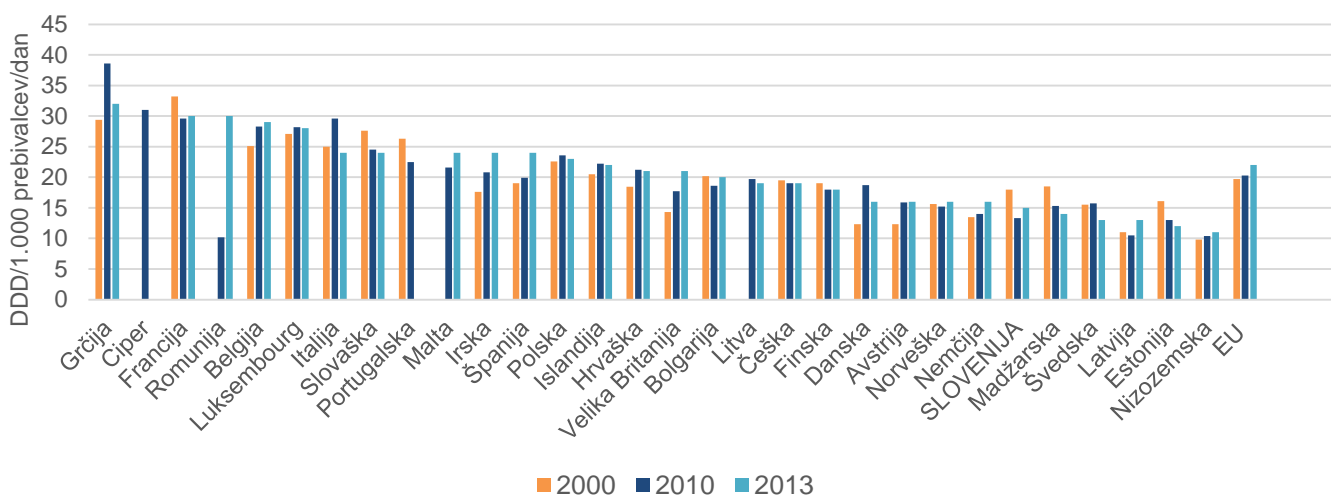
Slika 1: Geografska distribucija porabe antibiotikov za sistemsko uporabo (ATC J01) v javnem sektorju (primarna raven) v Evropi v letu 2013

DDD na 1.000 prebivalcev na dan				
0	15,07 < 19,30	23,55 < 27,79	Ni podatkov	
10,83 < 15,07	19,30 < 23,55	27,79 < 32,02	Država ni vključena	

Vir: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx (17. 3. 2013).

Največji korak k izboljšanju problematike iracionalne rabe antibiotikov sta glede na preteklo obdobje (2010–2013) naredili Grčija in Italija. Pri obeh je očiten trend zmanjšanja porabe za 18 % oz. 20 % (Graf 1). Poraba pa se je v tem obdobju najbolj povečala v Romuniji, Španiji in na Irskem, vendar je pri tem potrebno opozoriti na vprašljivo zanesljivost podatkov Romunskih organizacij za leto 2010. Prav tako narašča tudi povprečje za Evropsko unijo, ki je v letu 2000 znašalo 19,2, v letu 2013 pa 20,5. (OECD Health Data 2012; ECDC, Antimicrobial consumption interactive database: ESAC – Net 2015).

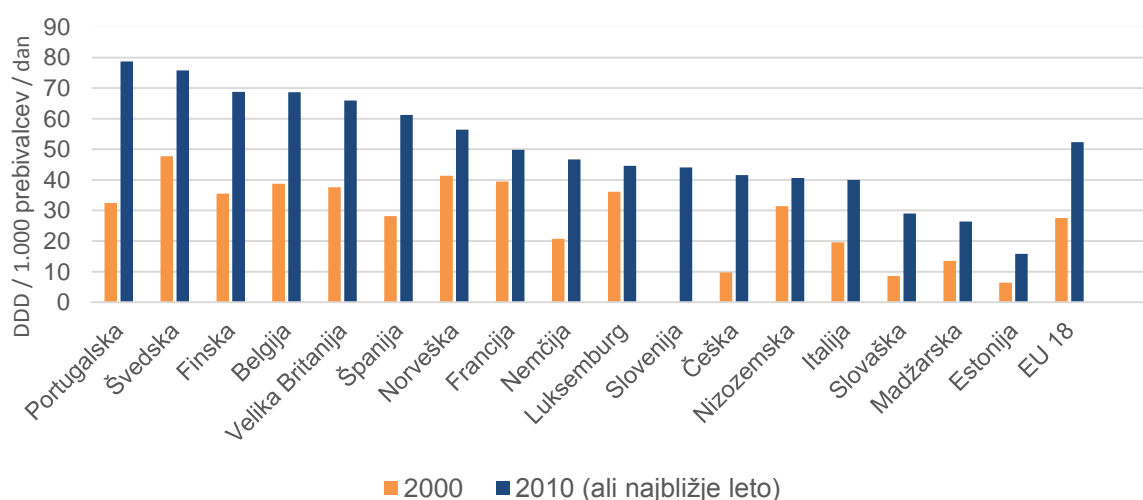
Graf 1: Poraba antibiotikov za sistemske uporabo (ATC J01) v DDD med leti 2000 in 2013 v državah EU



Vir: prirejeno po: OECD Health Data 2012; ECDC, Antimicrobial consumption interactive database: ESAC – Net 2015.

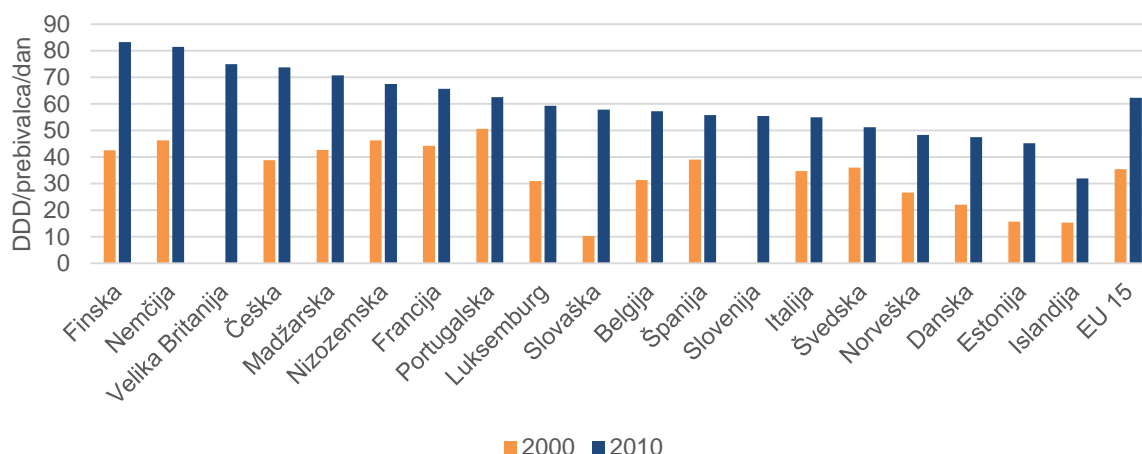
Problem kontinuirane rasti porabe zdravil je očiten tudi na področju rabe ostalih zdravil. V Evropski uniji se je v zadnjem desetletju poraba antidepresivov povečala za 53,8 % (Graf 2), poraba antidiabetikov pa za 57 % (Graf 3).

Graf 2: Poraba antidepresivov v DDD v obdobju med leti 2000 in 2010 v državah EU



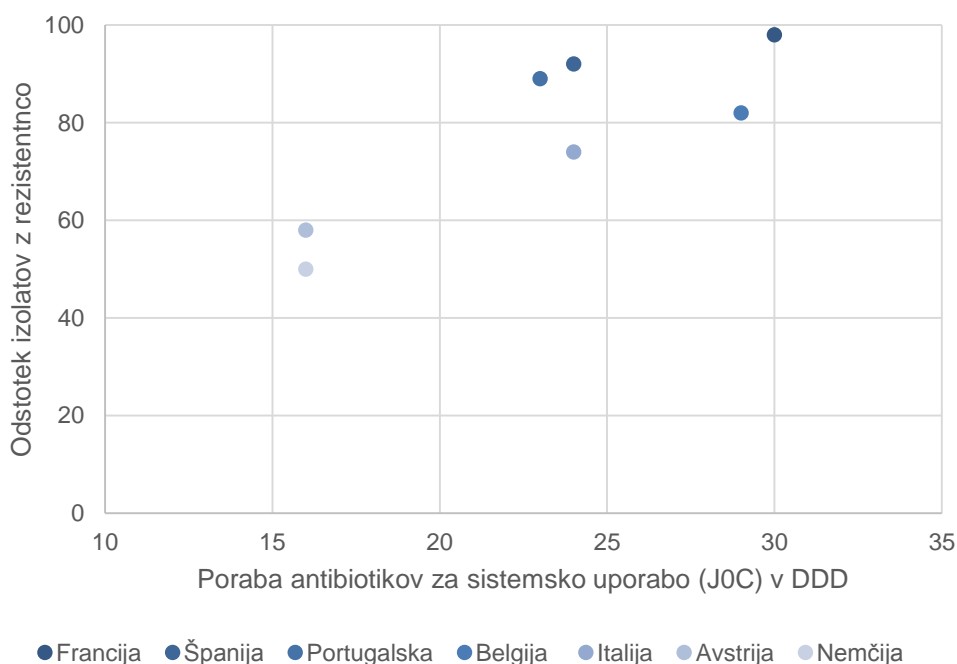
Vir: prirejeno po OECD Health Data 2012.

Graf 3: Poraba antidiabetikov v DDD v obdobju med leti 2000 in 2010 v državah EU



Vir: prirejeno po OECD Health Data 2012.

O pomenu racionalne rabe antibiotikov, predvsem z vidika zdravja ljudi, opozarja raziskava Pneumoworld Europe study, ki je bila opravljena med leti 2001 in 2003, ko je potekalo proučevanje distribucije rezistentnih genov v makrolid rezistentni *S. pneumoniae*. Izsledki kažejo na bistveno višji odstotek izolatov z rezistenco v državah z najvišjo porabo antibiotikov v DDD na prebivalca na dan (Reinert et al. 2005 v Goossens 2007) (Slika 2).



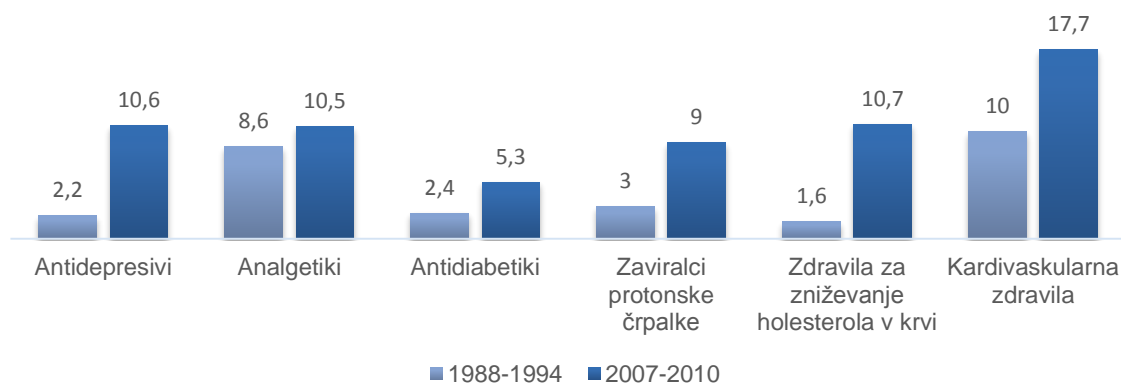
Slika 2: Korelacija med porabo antibiotikov za sistemsko uporabo (J01) v DDD na 1.000 prebivalcev na dan v sedmih Evropskih državah in odstotkom izolatov z rezistenco

Vir: prirejeno po: ECDC, Antimicrobial consumption interactive database: ESAC – Net 2015; Reinert et al. 2005 v Goossens 2007.

2.4.2 Združene države Amerike

Med razvite države z iracionalno oz. prekomerno rabo zdravil zagotovo spadajo Združene države Amerike, kjer v zadnjih petdesetih letih beležijo kontinuirano rast izdaje zdravil na recept na primarni ravni zdravstvenega varstva. V obdobju od leta 1988 do leta 2010 se je odstotek Američanov, ki so v preteklem mesecu vzeli vsaj eno zdravilo, zvišal iz 39,1 na 47,5 %. Odstotek Američanov, ki so v preteklem mesecu vzeli pet ali več zdravil, je leta 1994 znašal 4,0 v letu 2010 pa že 10,1 (*Graf 4*). Porast porabe zdravil v ZDA v zadnjih desetletjih povezujejo predvsem z večjo učinkovitostjo zdravil, uspešnih pri zdravljenju akutnih in kroničnih obolenj, večjo dostopnostjo in širšo ponudbo zdravil. Vsesplošna uporaba vakcin je omogočila kontrolo nad širjenjem nalezljivih bolezni (ošpice, rdečke, davica, poliomieltis ...), odkritje antibiotika pa je bistveno zmanjšalo smrtnost zaradi bakterijskih okužb. Med nalezljivimi boleznimi tako ostajata najnevarnejši le še gripa in pljučnica. Vsi omenjeni ukrepi so privedli do zmanjšanja smrtnosti in vse večjega deleža starejšega prebivalstva. Tem trendom sledi tudi proizvodnja in potrošnja zdravil v ZDA, ki je usmerjena predvsem v zdravljenje raka, kroničnih obolenj, kot sta arterijska hipertenzija in diabetes mellitus ter psiholoških motenj (NCHS – National center for health statistics, Health, United States 2013).

Graf 4: Povečanje deleža odraslih nad 18 let, ki so v zadnjih 30 dneh vzeli najmanj eno zdravilo v ZDA v preteklih dveh obdobjih

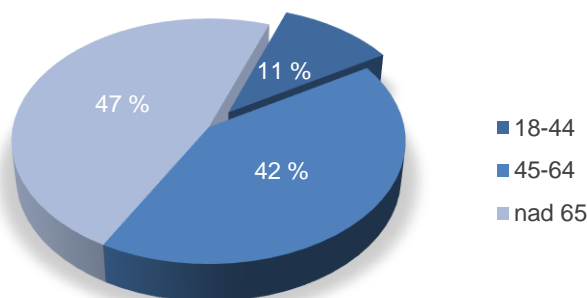


Vir: NCHS, Health, United States 2013.

Najbolj opazno je povečanje porabe antidepresivov, kardiovaskularnih zdravil in zdravil za zniževanje holesterola. Poraba slednjih se je v obdobju 2007–2010 povečala za sedemkrat v primerjavi z obdobjem 1988–1994.

Z leti se pri človeku pojavijo različne zdravstvene težave, ki jih zdravimo z različnimi oblikami zdravil. Hkratno jemanje več zdravil (pet ali več) (*Graf 5*), ki je značilno predvsem za starejše in kronične bolnike razvitega sveta, imenujemo polifarmacija, ki tudi v ZDA predstavlja vse večji problem, povezan s prekomerno porabo zdravil. Jemanje več različnih zdravil hkrati lahko zaradi možnega medsebojnega vpliva, neustreznih odmerkov, neželenih učinkov in možne nekompatibilnosti različnih zdravilnih učinkovin poveča tveganje za nastanek škodljivih učinkov na zdravje ljudi in okolje. Polifarmacija najbolj ogroža starejše, saj ti obiskujejo več specialistov, ki ne poznajo celotne bolnikove terapije in bolniku predpisujejo različna zdravila, z različnimi zdravilnimi učinkovinami. Te imajo lahko v okolju potencialne sinergistične ali antagonistične učinke (NCHS, Health, United States 2013).

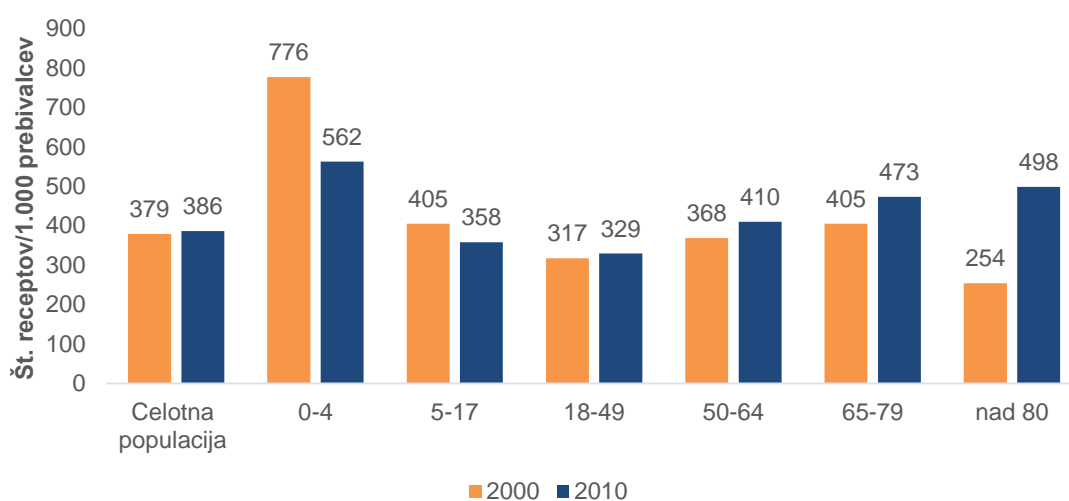
Graf 5: Odstotek odraslih glede na starost, ki so v preteklih 30 dneh vzeli več kot pet zdravil v ZDA v obdobju 2007–2010



Vir: prirejeno po CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey v NCHS, Health, United States 2013.

Podatki raziskav o porabi zdravil v ZDA odražajo resno stanje na področju prekomerne rabe zdravil, kjer podobno kot v Evropski uniji poglobljen problem predstavljajo antibiotiki in analgetiki (NCHS, Health, United States 2013). Antibiotiki spadajo med najpogosteje predpisana zdravila v ZDA (Lee et al. 2014) (*Graf 6*). Kar 75 % antibiotikov je v ZDA predpisanih za zdravljenje akutnih respiratornih obolenj, kot so bronhitis, faringitis in sinusitis, ki pa zaradi svoje etiologije (virusni povzročitelj) v večini primerov ne potrebujejo zdravljenja z antibiotiki (*Graf 7*). Na podlagi raziskav je bilo ugotovljeno, da je preko 50 % antibiotikov neustrezno predpisanih oz. predpisanih za zdravljenje obolenj, na katere nimajo terapevtskega učinka (Lee et al. 2014). Neprimerna in prekomerna uporaba antibiotičnih zdravil vodi v povečano incidenco okužb z rezistentnimi bakterijami. Poleg antibiotikov je v ZDA potrebno izpostaviti tudi porabo opioidnih analgetikov. Gre za zdravila, ki imajo pomembno vlogo pri obvladovanju bolečin, vendar njihova prekomerna uporaba oz. zloraba vodi v odvisnost in smrt. V ZDA se je med leti 1999 in 2010 poraba opioidnih analgetikov povečala kar za 300 odstotkov, posledično se je potrojilo tudi število zastrupitev s smrtnim izidom (NCHS, Health, United States 2013).

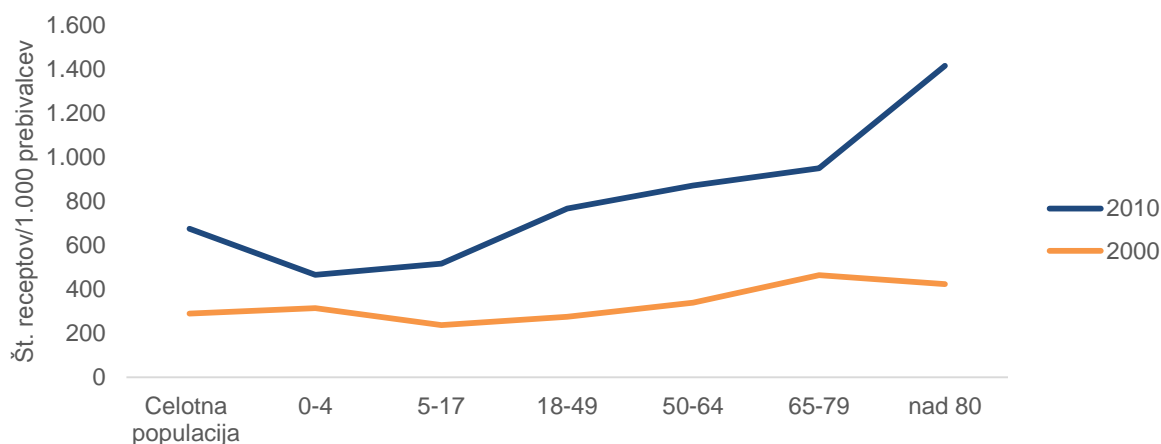
Graf 6: Poraba vseh antibiotikov v ZDA med leti 2000 in 2010



Vir: prirejeno po Lee et al. 2014.

Med leti 2000 in 2010 je bilo po ocenah izvajalcev raziskave predpisanih približno 1,4 milijarde antibiotikov. Primerjava porabe, gledano na celotno prebivalstvo ZDA, kaže na stabilen trend, ki se med desetletjem ni spreminjal. Poraba antibiotikov se med otroki in mladostniki do leta 2003 ni spreminjala, nato pa je sledil padec porabe za približno 25 %. Podoben trend opazimo tudi v starostni skupini odraslih, kjer je poraba naraščala do leta 2003 in nato do leta 2010 stagnirala. Pri starejših pa je opazna konstantna rast porabe antibiotikov. Tudi predhodne raziskave kažejo na padec porabe antibiotikov med otroki in mladostniki. McCaig (McCaig et al. v Lee et al. 2014) ugotavlja 40 % zmanjšanje porabe v obdobju od 1989 do 2000. Trend zmanjševanja predpisovanja antibiotikov se v tej skupini nadaljuje tudi danes, kar predstavlja velik uspeh za zdravstveni sistem ZDA. Zmanjšanje porabe med otroki in mladostniki je rezultat sočasnega delovanja različnih ukrepov. Izpostaviti je potrebno predvsem nacionalne, regionalne in lokalne iniciative, ki so pripomogle k boljši diagnostiki akutnih respiratornih obolenj in racionalnejšemu predpisovanju antibiotikov ter uvedbo cepljenja dojenčkov proti pnevmokoknim okužbam. Posledica tega je zmanjšana incidenca invazivnih pnevmokoknih obolenj in vnetij srednjega ušesa, ki so zahtevala antibiotično zdravljenje.

Graf 7: Primerjava porabe antibiotikov širokega spektra za zdravljenje akutnih respiratornih obolenj v ZDA med leti 2000 in 2010



Vir: prirejeno po Lee et al. 2014.

Zagotovo so za ZDA najbolj zaskrbljujoči trendi porabe antibiotikov širokega spektra, ki se uporabljajo za zdravljenje akutnih respiratornih obolenj. Poraba se je v omenjenem desetletju občutno povečala, med odraslimi in starejšimi odraslimi celo podvojila. To področje porabe antibiotikov zahteva dodatne raziskave, saj vzroki še niso povsem dognani, nedvomno pa k temu prispeva sprememba starostne strukture. Tako imenovana »babyboom« generacija se upokojuje in bo v prihodnje predstavljala največji delež v zdravstvu. Vsekakor bo na tem področju potrebno razmišljati o pripravi podobnih ukrepov kot na področju pediatrije in ravnanje po shemah, kjer je za določeno indikacijo točno določen antibiotik (Lee et al. 2014).

Poraba zdravil v razvitem svetu narašča. Največ pozornosti je zaradi vse večjega odstotka rezistentnih bakterij usmerjeno v iracionalno porabo antibiotikov. Poraba izražena v DDD na 1.000 prebivalcev na dan je v ZDA leta 2004 znašala 24,9, kar jo je uvrščalo na tretje mesto v primerjavi z ostalimi članicami EU (Center for disease prevention and control – CDC, Get smart programs 2014). Tudi danes ostaja poraba zdravil v ZDA primerljiva z državami, ki imajo največjo porabo – to so predvsem države južnega dela Evrope (*Preglednica 3*) (Dijk in Holloway 2011).

Preglednica 3: Primerjava porabe antibiotikov med Evropsko unijo in ZDA v letu 2004

Poraba antibiotikov v DDD/1.000 prebivalcev/dan		
	Evropska unija	ZDA
Vsi antibiotiki (J01) za sistemsko uporabo	19	24,9
Azitromicin	1,68	0,52
Klaritomicin	1,1	1,23
Eritromicin	0,43	0,34
Klindamicin	0,25	0,14

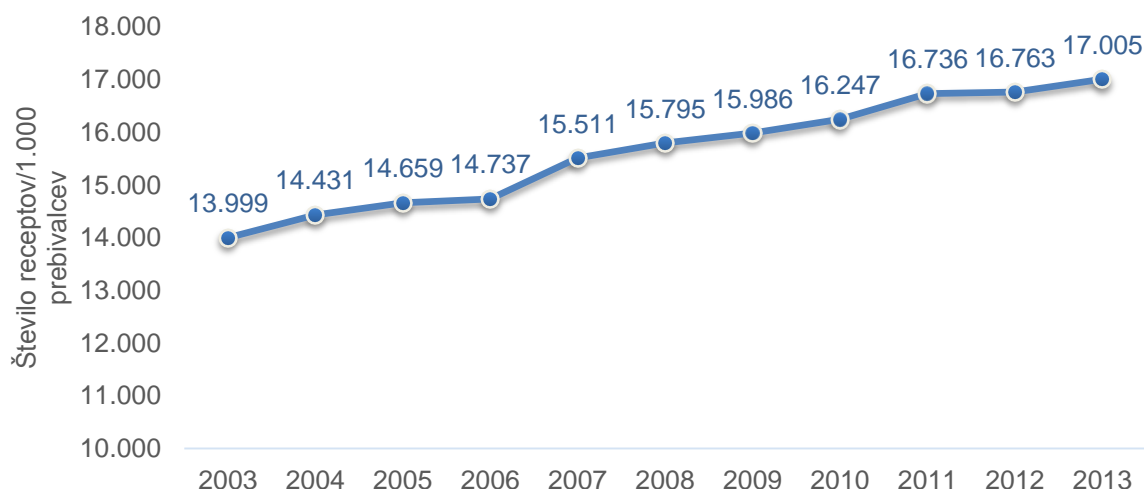
Vir: prirejeno po: Goossens 2007; CDC Antibiotics/antimicrobial resistance.

2.5 OBSTOJEČI TRENDI PORABE ZDRAVIL V SLOVENIJI

Spremljanje porabe zdravil v Sloveniji poteka na podlagi avtomatske obdelave receptov od leta 1976 dalje. Nabor podatkov ostaja ves čas enak, spreminja se le tehnologija zbiranja podatkov. Do leta 1998 se je za prikaz podatkov uporabljala enotna klasifikacija zdravil (EKZ), od tega leta dalje pa se uporablja anatomsko terapevtska klasifikacija (ATC) (Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2012). Podatki o izdanih zdravilih na recept, ki jih imajo lekarne, se skladno z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva posredujejo Zavodu za zdravstveno zavarovanje (ZZZS). Zbrani podatki se nato pošljejo v obdelavo na Nacionalni inštitut za javno zdravje Republike Slovenije (v nadaljevanju NIJZ).

V preteklem desetletju beležimo konstantno rast števila izdanih receptov. Po zadnjih podatkih iz leta 2013 je bilo v Sloveniji izdanih preko 17 milijonov receptov v vrednosti 451 milijonov evrov, kar na posameznika znese 8,26 recepta letno (NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013). Najbolj opazno je povečanje v letu 2007, ko se je število izdanih receptov, glede na preteklo leto, povečalo za 6,6 % (Graf 8). Spodbudni pa so podatki o porabi antibiotikov, kjer v zadnjih dvanajstih letih beležimo za 27,4 % nižjo porabo (Čižman 2013; NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013).

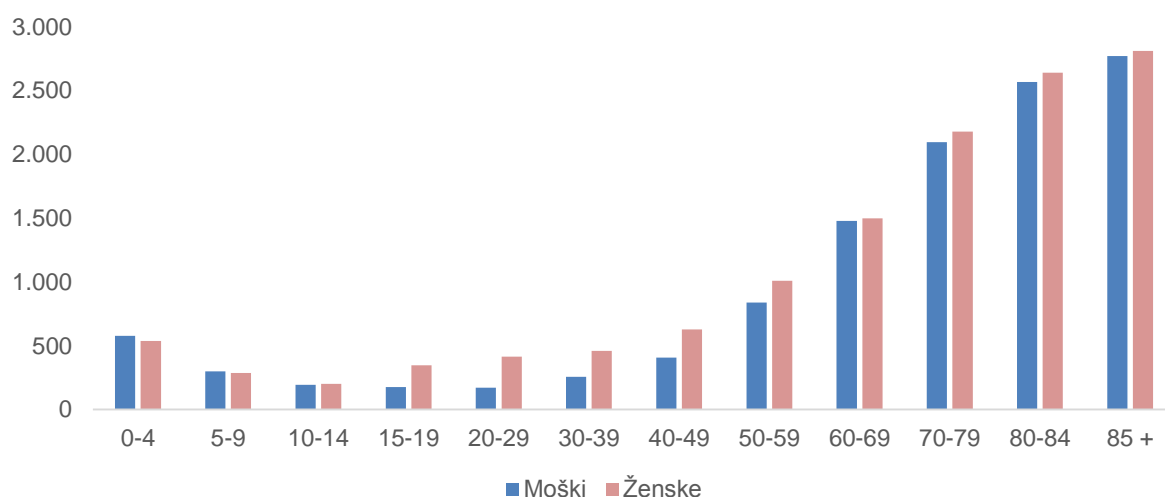
Graf 8: Izdani recepti v obdobju od leta 2003 do 2013



Vir: NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013.

Spremljanje porabe zdravil v Sloveniji vključuje tudi spremljanje po posameznih statističnih regijah. Na predpisovanje zdravil v posamezni regiji vpliva več različnih dejavnikov. Stopnja obolevnosti in predpisovanje zdravil sta odvisni predvsem od socialno-ekonomske situacije, starostne strukture prebivalstva, stopnje brezposelnosti, organiziranosti zdravstvenega varstva, zdravstvene obravnave, oskrbe z zdravili itd. Največ receptov je bilo predpisanih v Pomurju, in sicer 10.058. Sledita Zasavje z 9.601 in Spodnjeposavska regija z 9.109. Najmanj receptov je bilo izdanih v osrednjeslovenski regiji, kjer so zdravniki predpisali 7.479 receptov na 1.000 prebivalcev. Slovensko povprečje v letu 2013 je bilo 8.260 receptov na 1.000 prebivalcev (NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013). Poraba zdravil je v prvi vrsti zelo povezana s starostjo posameznika, saj s staranjem praviloma narašča incidenca raznih obolenj in potreba po zdravilih. Največja poraba je pri bolnikih starejših od 85 let, najmanjša pa pri otrocih v starostnih skupinah od 5–9 oz. 10–14 let ter mladostnikih (Graf 9) (Čižman 2013; NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013).

Graf 9: Število izdanih receptov/1.000 prebivalcev po spolu in starostnih skupinah v letu 2013 v Sloveniji



Vir: NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013.

Kot je razvidno z grafa, so bila do desetega leta zdravila pogosteje predpisana fantom, nato pa dekletom oz. ženskam. Po petdesetem letu začne poraba zdravil pri obeh spolih strmo naraščati.

2.5.1 Najpogosteje predpisana zdravila v Sloveniji

Zdravila so v Sloveniji na osnovi predloga o razvrstitvi, razvrščena na pozitivno in vmesno listo. Razvrščanje poteka na osnovi strokovnih, doktrinarnih in ekonomskih meril. Oznaka zvezdica (*) pri razvrstitvi na pozitivno in vmesno listo pomeni omejitev predpisovanja in jo določi ZZS. Omejitev se lahko nanaša na določeno indikacijo, določene bolnike ali zdravnike specialiste. Zdravila iz pozitivne in vmesne liste se predpisujejo na zelene recepte, kar pomeni, da se stroški v celoti oz. deloma krijejo s strani obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ). Na beli recept se predpisujejo zdravila iz negativne liste, katerih stroške ne pokriva OZZ, ampak bolnik sam (Podgrajšek 2015).

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje Republike Slovenije, ki spremlja le zdravila izdana na recept (brez samoplačniške porabe), je bilo v letu 2013 najpogosteje predpisano zdravilo analgetik Lekadol tablete 500 mg. To zdravilo predstavlja 2,59 % delež vseh predpisanih receptov. Drugo mesto prav tako zaseda analgetik Aspirin protect 100 mg, ki predstavlja 2,58 % delež vseh predpisanih receptov. Sledita še dve zdravili iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil (Naklofen duo in Nalgesin) in tri zdravila iz skupine kardiovaskularnih zdravil (*Preglednica 4*) (NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013).

Preglednica 4: Deset najpogosteje prepisanih zdravil na zeleni recept v Sloveniji v letu 2013

Zdravilo	Pakiranje	Aktivna učinkovina	Število receptov	% števila receptov
Lekadol 500 mg tablete	2 x 10 tablet v pretisnem omotu	paracetamol	439.592	2,59
Aspirin protect 100 mg gastrorezistentne tablete	3 x 10 tablet v pretisnem omotu	acetilsalicilna kislina	438.631	2,58
Naklofen duo 75 mg kapsule	2 x 10 tablet v pretisnem omotu	diklofenak	264.209	1,55
Nalgesin forte 550 mg filmsko obložene tablete	1 x 10 tablet v pretisnem omotu	naproksen	225.495	1,33
Plivit D3 4000 i.e./ml peroralne kapljice	10 ml raztopina	holekalciferol	197.499	1,16
Amoksiklav 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete	2 x 5 tablet v pretisnem omotu	amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	175.503	1,03
Concor Cor 2,5 mg filmsko obložene tablete	3 x 10 tablet v pretisnem omotu	bisoprolol	171.746	1,01
Prenessa 4 mg orodisperzibilne tablete	3 x 10 tablet v pretisnem omotu	perindopril	156.573	0,92
Zaldiar 37,5 mg/325 mg filmsko obložene tablete	2 x 10 tablet v pretisnem omotu	tramadol, kombinacije	134.670	0,79
Concor 5 mg filmsko obložene tablete	3 x 10 tablet v pretisnem omotu	bisoprolol	120.486	0,71

Vir: NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013.

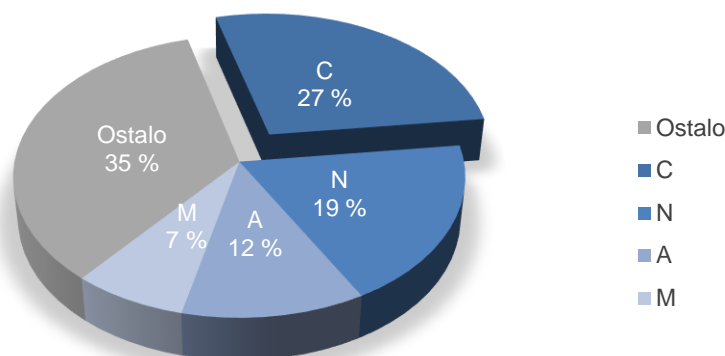
NIJZ spremlja predpisovanje zdravil v Sloveniji tudi glede na ATC klasifikacijo zdravil, ki obsega 14 glavnih anatomskih skupin (*Preglednica 5*). Zdravila so razvrščena v različne skupine glede na mesto delovanja, terapevtske in kemične lastnosti. Sistem zdravila najprej razvrsti v 14 anatomskih skupin in nato naprej v podskupine. Največji odstotek predpisanih v letu 2013 predstavljajo zdravila iz skupine C (zdravila za bolezni srca in ožilja), sledijo zdravila iz skupine N (zdravila z delovanjem na živčevje) in zdravila iz skupine A (zdravila za bolezni prebavil in presnove) (*Graf 10*). Pri skupini C in N opazimo tudi pozitiven indeks glede na preteklo leto (NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013).

Preglednica 5: Število izdanih receptov glede na glavne anatomske skupine ATC klasifikacije v Sloveniji v letu 2013

ATC	Število receptov	% delež	Indeks 2012/13	Število receptov /1.000 prebivalcev
A – zdravila za bolezni prebavil in presnove	1.991.934	11,9	100	968
B – zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	938.754	5,6	102	456
C – zdravila za bolezni srca in ožilja	4.530.748	27,2	102	2.201
D – zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	602.652	3,6	99	293
G – zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	899.930	5,4	101	437
H – hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje – razen spolnih hormonov in inzulinov	338.029	2,0	107	164
J – zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	1.143.364	6,9	100	555
L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	110.906	0,7	92	54
M – zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	1.234.786	7,4	99	600
N – zdravila z delovanjem na živčevje	3.121.963	18,7	103	1.516
P – antiparazitiki, insekticidi in repelenti	49.383	0,3	107	24
R – zdravila za bolezni dihal	1.021.065	6,1	105	496
S – zdravila za bolezni čutil	660.622	4,0	101	321
V – razna zdravila	29.881	0,2	128	15
Skupaj	16.674.017	100	101	8.099

Vir: Rihtar et al. v NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013.

Graf 10: Delež najpogosteje predpisanih zdravil glede na glavne anatomske skupine ATC v Sloveniji v letu 2013



Vir: Rihtar et al. v NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil ... 2013.

2.5.2 Trend porabe antibiotikov v Sloveniji

Spremljanje porabe antibiotikov pri nas poteka od leta 1974 in temelji na avtomatski obdelavi receptov. Monitoring od leta 1997 poteka v sklopu Evropskega projekta ESAC (angl. European Surveillance of Antimicrobial Consumption) in v primerjavi z letom 2012 smo porabo znižali za 21,5 odstotka. Spodbudni so tudi rezultati zadnjih spremljanj za obdobje od leta 2000 do 2013, saj se je število predpisanih receptov znižalo za 27,1 %. Vrednost DDD na 1.000 prebivalcev na dan je v Sloveniji v letu 2013 znašala 14,5, kar jo je uvrščalo na 6. mesto med državami z najmanjšo porabo antibiotikov (*Preglednica 6*). Manjšo porabo imajo le še na Madžarskem, v Latviji, na Švedskem, Estoniji in na Nizozemskem (ECDC Antimicrobial consumption interactive database 2015; Čižman 2013).

Preglednica 6: Poraba antibiotikov v Sloveniji v obdobju 2002-2012, izražena v številu definiranih dnevni doz (DDD/1.000 prebivalcev na dan)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
DDD/1.000 prebivalcev	16,4	17,08	16,76	16,19	14,74	16,05	15,06	14,44	14,41	14,42	14,26
Število receptov	660	676	666	646	587	631	583	565	551	540	526

Vir: Čižman 2013.

V letu 2007 je Nacionalna komisija za smotno rabo protimikrobnih zdravil objavila 12 kazalnikov kakovosti predpisovanja antibiotikov za ambulantno rabo, ki so temeljili na podatkih ESAC. Rezultati kazalnikov kakovosti kažejo na prekomerno predpisovanje penicilinov (67,3 % delež), kar gre na račun amoksisicilin/klavulanske kisline, prav tako imamo preveliko celotno porabo antibiotikov v zimskih mesecih v primerjavi z letnimi. Na podlagi kazalnikov in primerjav z ostalimi državami bo Slovenija morala znižati celotno porabo antibiotikov za 25 %, še posebej pa bi morali zmanjšati predpisovanje kinolonov v zimskih mesecih. Na prekomerno uporabo antibiotikov v Sloveniji lahko opozorimo s primerjavo z Nizozemsko, kjer so v letu 2012, otrokom, starim 0–14 let, predpisali manj kot 400 receptov na 1.000 otrok na leto, medtem ko smo pri nas v istem letu predpisali 800 receptov na 1.000 otrok iste starostne skupine (ECDC Antimicrobial consumption interactive database 2015; Čižman 2013).

Ambulantno predpišemo največ antibiotikov bolnikom z akutno okužbo zgornjih dihal, sledijo bolniki z okužbami spodnjih in srednjih dihal, okužbami sečil, kože, podkožja in mehkih delov ter drugimi okužbami. Na podlagi rezultatov raziskave, opravljene v ljubljanski regiji v letu 2002 je bilo ugotovljeno, da pri nas predpišemo bistveno več antibiotikov bolnikom z zgoraj omenjenimi diagnozami, kot bi bilo potrebno. Zaradi tega je Nacionalna komisija za smotno rabo protimikrobnih zdravil izdelala nova priporočila za zdravljenje okužb v bolnišnicah, ki so objavljena od leta 2013 in vsebujejo tudi priporočila za zdravljenje pogostih ambulantnih okužb. Poleg indikacij so na teh poročilih navedeni tudi antibiotiki izbire, odmerki in čas trajanja zdravljenja. Z upoštevanjem priporočil bi lahko v Sloveniji porabo antibiotikov še dodatno znižali (Čižman 2013).

3 OSTANKI IN METABOLITI ZDRAVIL V OKOLJU KOT POTENCIALNI HORMONSKI MOTILCI

V sodobnem svetu se človek dnevno srečuje z različnimi kemičnimi snovmi (Bergman et al. 2012). Te lahko posredno ali neposredno vstopajo v človeški organizem, kjer se vključujejo v različne procese. Glavni mejnik v zavedanju ljudi o škodljivih posledicah kemičnih snovi v okolju predstavlja objava znamenite knjige *Silent Spring* avtorice Rachel Carson iz leta 1962. Avtorica v knjigi omenja upad populacije ptičev zaradi škodljivih posledic uporabe izjemno učinkovitega pesticida DDT, ki sodi med prvo odkrite hormonske motilce. Med snovi, ki povzročajo hormonske motnje, sodijo tudi zdravila in njihovi ostanki (Kümmerer 2010).

Problematika ostankov in metabolitov zdravil v okolju je postala predmet raziskav v poznih 60. letih. K temu je v veliki meri botrovala študija o prisotnosti estrogenov v okolju, ki je bila objavljena s strani Harvardske univerze (Stumm – Zollinger in Fair 1965; Tabak in Bunch, 1970 v Snyder et al. 2003). Omenjeni avtorji so z raziskavo o biotransformaciji estrogenskih hormonov v odpadnem blatu prvi opozorili na možne škodljive učinke naravnih in sintetičnih estrogenov na okolje. Ostala proučevanja, ki so v 70. potekala predvsem v ZDA, so v odpadnih vodah pokazala še prisotnost klobibrinske in salicilne kisline (Snyder et al. 2003). Prepoznavanje škodljivih učinkov je privedlo do vse večjega števila raziskav, ki so v kombinaciji s sodobno metodologijo razširile seznam ugotovljenih ostankov aktivnih snovi v odplakah in površinskih vodah, zato v današnjem času pogosto govorimo o »koktajlu« ostankov in metabolitov antibiotikov, nesteroidnih protivnetnih zdravil, anksiolitikov, inhibitorjev beta receptorjev in kontrastnih sredstev. Najbolj poznan primer, ki nas opozarja na nepredvidljivost zdravil in njihovih metabolitov, je zagotovo upad populacije treh vrst jastreb v Indiji in Pakistanu leta 2004, ki je bil posledica uživanja mesa kontaminiranega s protivnetnim sredstvom diklofenakom (Fent et al. 2006).

3.1 MEHANIZEM DELOVANJA HORMONSKIH MOTILCEV

Mednarodni program za kemijsko varnost (ang. IPCS), ki deluje znotraj SZO, je hormonske motilce definiral kot eksogene snovi oz. mešanice le-teh, ki motijo delovanje endokrinega sistema, kar se odraža v zdravstvenih težavah organizma, njegovih potomcev in celotne populacije. Dobro poznavanje vloge hormonov v obdobju razvoja in kasneje v odrasli dobi, predstavlja temelj za nadaljnje proučevanje potencialnih negativnih učinkov na zdravje ljudi in živali ter mehanizmov delovanja hormonskih motilcev (Damstra et al. 2002)

V osnovi ločimo dva osnovna mehanizma delovanja hormonskih motilcev. Hormonski motilec lahko povzroča hormonsko motnjo z direktnim delovanjem na kompleks protein – receptor ali z direktnim delovanjem na specifičen protein, ki je odgovoren za izločanje ali transport hormona na pravo mesto ob pravem času.

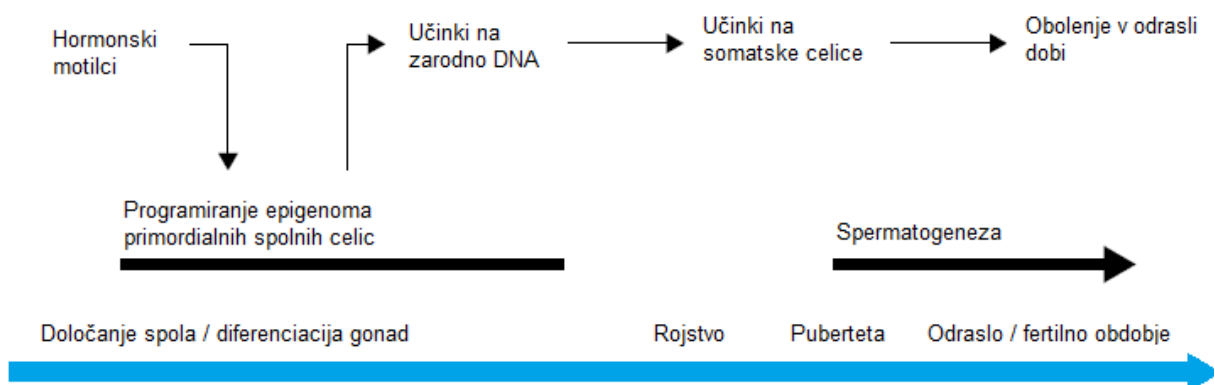
Hormonski motilci preko dveh osnovnih mehanizmov v telesu povzročajo naslednje učinke (Kolar 2014):

- posnemajo učinke endogenih hormonov,
- antagonizirajo učinke endogenih hormonov,
- motijo sintezo in metabolizem endogenih hormonov,
- motijo sintezo hormonskih receptorjev,
- spreminjajo občutljivost tarčnih celic,
- spreminjajo število receptorjev v celici (zviševanje ali zniževanje števila),
- motijo sintezo in metabolizem naravnih hormonov.

Glavna posledica hormonskih motenj je previsoka ali prenizka koncentracija hormonov v telesu. Hormonski motilci povzročajo motnje v vseh organskih sistemih in v različnih življenjskih obdobjih. V preteklosti je bilo največ raziskav usmerjenih v kemikalije, ki povzročajo motnjo v estrogenem, androgenem in tireoidnem hormonskem sistemu. Sodobna endokrinologija pa zaradi naraščajočega števila potencialnih hormonskih motilcev vse več pozornosti usmerja tudi v ostale hormonske sisteme. Dober primer je kopičenje maščob in posledično pridobivanje na telesni teži, ki je posledica endokrinih motenj v fizioloških procesih. Številni hormonski motilci dokazano vplivajo na pridobivanje telesne teže, zmanjšujejo občutljivost na inzulin in povzročajo glukozno intoleranco. Hormonski sistem je vpet v številne organske sisteme (metabolizem, živčevje, prebava, skelet, reprodukcija) ter kompleksne fiziološke procese, zato lahko hormonski motilci specifično ter neposredno vplivajo na vsakega od teh (Bergman et al. 2012).

Hormonski motilci, tako kot hormoni, delujejo v vseh življenjskih obdobjih organizma. Posledice njihovega delovanja se razlikujejo glede na obdobje, v katerem je prišlo do hormonskih motenj, saj v vsakem življenjskem obdobju učinkujejo na drugačen način in puščajo drugačne posledice (Bergman et al. 2012). Hormonski motilci največjo nevarnost predstavljajo v obdobju fetalnega razvoja, ki je eno izmed ključnih obdobj človekovega razvoja. Prisotnost snovi, ki so potencialni hormonski motilci, v tem obdobju povzročajo motnje v diferenciaciji celic in razvoju tkiv, zato so posledice trajne in nepopravljive. Celice oz. tkiva, ki so sestavljena iz celic, ki niso ustrezno programirane, imajo določene predispozicije za razvoj obolenj, ki se lahko pojavijo šele v odrasli dobi (Bergman et al. 2012; Damstra et al. 2002). Na primer: majhna koncentracija zelo znanega hormonskega motilca bisfenola-A v obdobju razvoja miši povzroči nepopravljivo motnjo v razvoju prostate, ki lahko v odrasli dobi postane rakava. Kadar je posameznik identičnim hormonskim motilcem izpostavljen kasneje, torej v otroštvu ali odrasli dobi, imajo ti drugačne posledice, ki so prehodne narave, saj so celični procesi že programirani. Pri tem je pomembno izpostaviti tudi koncentracijo motilca, saj je za pojav motenj v fetalnem odboju potrebna manjša koncentracija hormonskega motilca kot v odrasli dobi (Bergman et al. 2012; Ying et al. 2004).

Proučevanje mehanizmov delovanja hormonskih motilcev vse pogosteje vključuje tudi problematiko transgeneracijskih učinkov. Prenos dednih lastnosti iz staršev na potomce poteka preko dedovanja. Vsaka izmed spolnih celic (moška in ženska) prispeva polovico dednega materiala. Razvoj organizma je odvisen od genoma in epigenoma. Hormoni vplivajo na epigenom, hormonski motilci, ki učinkujejo na hormone, pa posledično povzročajo motnje v epigenetskem mehanizmu in nadaljnjem razvoju organizma. Epigenetika je v širšem smislu definirana kot dedne spremembe genoma, ki niso posledica spremembe genetske sekvence. Raziskave, ki temeljijo na mišjih samcih, kažejo, da imajo hormonske motnje epigenomskih procesov za posledico transgeneracijske učinke (Bergman et al. 2012; Damstra et al. 2002). Deformacije, ki so se pojavile na testisih mišjih samcev zaradi izpostavljenosti vinklozolinu v ključnem obdobju razvoja testisov, so se pojavile še v treh naslednjih generacijah mišjih samcev. Te deformacije so posledica epigenomskih sprememb, ki so se prenesle preko zarodnih celic (*Slika 3*) (Bergman et al. 2012).



Slika 3: Prikaz potencialnega delovanja hormonskih motilcev na programiranje epigenoma spolnih celic med embrionalnim razvojem ter posledičen prenos obolenj na prihodnje generacije (transgeneracijski učinek).

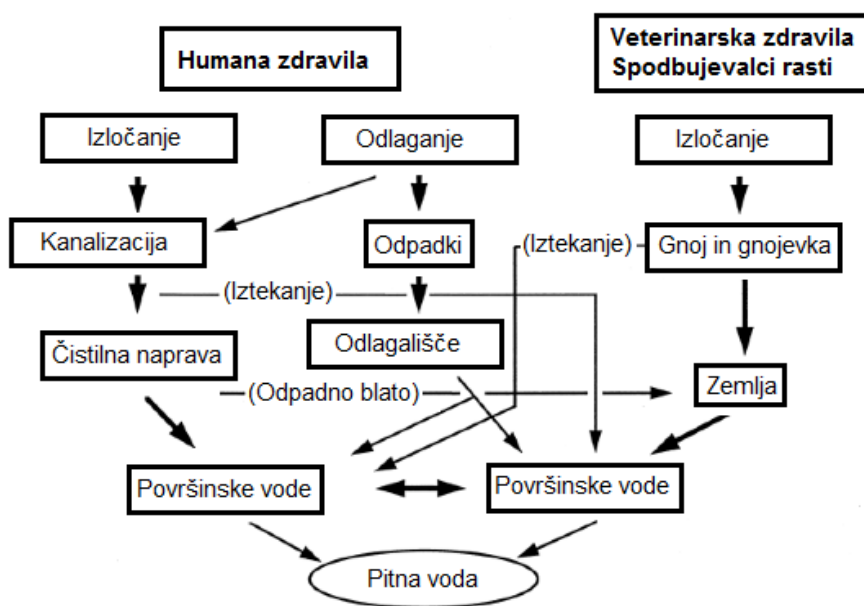
Vir: prirejeno po: Bergman et al. 2012.

3.2 USODA ZDRAVIL IN METABOLITOV V OKOLJU TER NJIHOV VPLIV NA ENDOKRINI SISTEM

Glavna funkcija zdravil je povzročiti biološki učinek v tarčnem organizmu oz. v njegovih molekularnih strukturah. Aktivna snov oz. zdravilo se po aplikaciji v organizmu absorbira. Pri večini zdravil to poteka preko preproste difuzije. Stopnja absorpcije je odvisna od določenih fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila, kot so velikost molekule, oblika, stopnja ionizacije in particijskega koeficienta. Lipidne sestavine v celičnih membranah omogočajo prehajanje tudi hidrofobnim molekulam (Monteiro in Boxall 2010; Fent et al. 2009). Zdravilo po absorpciji vstopi v krvni obtok in nato potuje do mesta učinka (Calisto in Esteves 2009). Po delovanju sledi dvofazni proces razstrupljanja, v katerem se zdravila preko različnih reakcij običajno pretvorijo v hidrofilne oz. polarne metabolite z nižjo stopnjo aktivnosti, ki se hitro in učinkovito izločijo iz telesa. V primeru, da zdravilo ostane lipofilno, se ponovno absorbira in v telesu ostane dlje časa. Prva faza razstrupljanja vključuje oksidacijske (npr. hidroksilacija, deaminacija, N-dealkilacija ...) ali hidrolizne reakcije (Monteiro in Boxall 2010). Biodostopnost metabolitov prve faze je običajno odvisna od monooksigenaznih reakcij, ki jih katalizirajo citokromi P450. Gre za superskupino encimov, ki hidrofobne molekule pretvorijo v hidrofilne s seštevanjem različnih funkcionalnih skupin kot so -OH, -SH, -NH₂, ali -COOH (Celiz et al. 2009). V drugi fazi poteka konjugacija metabolnih produktov prve faze, kjer nastajajo hidrofilni konjugati (O- ali N-glukuronidi, sulfati, acetatni estri, glutationski produkti (Monteiro in Boxall 2010; Celiz et al. 2009). V določenih primerih proces razstrupljanja ni učinkovit, saj so lahko nekateri metaboliti biotransformacije še bolj toksični kot sama aplicirana snov oz. zdravilo. Pri določenih produktih razstrupljanja je dokazana zmožnost vezave s proteini in celičnimi receptorji, kar povzroča motnje v celičnem delovanju (Monteiro in Boxall 2010).

Kot rezultat razstrupljanja v večini primerov nastajajo polarni metaboliti, zato so raziskave usmerjene predvsem v vodne ekosisteme, kjer je bilo v preteklih letih odkritih približno 160 zdravilnih učinkovin (Kümerrer 2010) in 30 razgradnih produktov (Celiz et al. 2009). Izločene aktivne učinkovine in njihovi metaboliti se v okolju zaradi različnih biotskih in abiotskih dejavnikov strukturno spremenijo, kar ima za posledico nastanek novih spojin z različnimi biološkimi učinki (Kümerrer 2010). Stopnja razgradnje je odvisna predvsem od temperature, pH vrednosti in lastnosti spojine. Številne aktivne učinkovine pod vplivi različnih dejavnikov (pH, particijski koeficient, stopnja absorpcije, delež organske snovi, aerobne lastnosti) in procesov (degradacija, particija ...) prehajajo iz vode v tla in obratno. Hitrost prehajanja je odvisna predvsem od stopnje sorpcije. Snovi z nizko stopnjo (npr. sulfonamidi) zelo hitro

prehajajo v površinske vode, medtem ko snovi z višjo stopnjo prehajajo bistveno počasneje (BIO intelligence service 2013). Čeprav gre za koncentracije snovi merjene v ng oz. $\mu\text{g/l}$, te predstavljajo tveganje za zdravje, saj imajo sposobnost izzivanja posebnih bioloških učinkov tudi pri zelo nizkih koncentracijah. Potencialna toksičnost je odvisna predvsem od lastnosti same aktivne snovi, in njenih metabolitov, (npr. molekulska struktura, stopnja razgradljivosti, particijski koeficient ...), trajanja izpostavljenosti ter ostalih fizikalno-kemijskih procesov. Konstantno dotekanje kontaminirane vode predstavlja doživljenjsko izpostavljenost organizmov, kar bi lahko vodilo v proces bioakumulacije (Monteiro in Boxall 2010), ki pa zaradi pomanjkanja potrjenih primerov za zdaj predstavlja le potencialno nevarnost. Prav tako gre v večini primerov za polarne snovi, kar onemogoča uporabo obstoječih bioakumulacijskih modelov za ugotavljanje usode snovi znotraj trofične verige (Slika 4) (BIO intelligence service 2013).



Slika 4: Glavne poti vnosa humanih in veterinarskih zdravil v okolje

Vir: prirejeno po Monteiro in Boxall 2010.

V dostopni literaturi se pogosteje kot o bioakumulaciji zdravil in presnovnih produktov govori o biokoncentraciji hormonov. Fick in drugi (2010) so v plazmi šarenk, ki so bile 14 dni izpostavljene odplaki iz čistilne naprave ugotovili vrednosti levonorgestrela, ki so bile višje od terapevtske vrednosti v humani plazmi (Fick et al. 2010 v BIO intelligence service 2013). Al – Ansari in drugi (2010) so v kanadski študiji v ribah dolvodno od iztoka iz čistilne naprave ugotovili prisotnost etinilestradiola (EE₂) v koncentracijah tudi do 1,5 ng/g, kar EE₂ uvršča na seznam potencialnih snovi, ki bi se lahko nalagale v višjih plenilcih, zlasti tistih, ki se hranijo z ribami iz nižjih trofičnih nivojev (Al – Ansari et al. 2010 v BIO intelligence service 2013). Ekotoksikološke študije v laboratorijih so namreč prikazale učinke ostankov in metabolitov na reprodukcijo, rast, razvoj, prehranjevanje ter obnašanje rib in vodnih nevretenčarjev (Christen et al. 2010; Rademaker in de Lange 2009).

Koncentracije ostankov in metabolitov zdravil variirajo tako geografsko kot časovno. Glavni dejavniki pri tem so razlike v porabi zdravil glede na letni čas in okoljski faktorji (stopnja redčenja, stopnje absorpcije, padavin ...). Študija, ki je bila izvedena na Nizozemskem, je potrdila tudi do 10-krat višje koncentracije protivnetnih sredstev ibuprofena in diklofenaka v vzorcih vode v zimskem času v primerjavi s poletnim časom (BIO intelligence service 2013). V površinskih vodah so najpogosteje zaznani ostanki in metaboliti acetilsalicilne kisline, karbamazepina, antibiotikov, inhibitorjev adrenergičnih receptorjev beta in diklofenaka. Metabolit aspirina, salicilna kislina, je bila odkrita v številnih vzorcih odplak in v površinskih vodah. Najvišja koncentracija je bila izmerjena na čistilni napravi v Španiji in je znašala kar

13 µg/l, najvišja koncentracija v površinski vodi pa 8,8 µg/l. Med inhibitorji adrenergičnih receptorjev je najpogosteje zaznan metoprolol. Najvišja koncentracija metoprolola, izmerjena v Nemčiji, je v vzorcu odpadnih vod na čistilni napravi kot v vzorcu površinske vode znašala 2,2 µg/l (*Preglednica 7*) (Monteiro in Boxall 2010). Z raziskavo, ki je potekala v Nemčiji, so bili v površinskih vodah odkriti metaboliti analgetika analgina (fenazon) ter njegova derivata propifenazon in dimetilaminfenazon, ki sta bila v procesu priprave vode uspešno odstranjena. Določeni metaboliti pa so bili v koncentraciji 1 µg/l prisotni tudi v pitni vodi (Celiz et al. 2009; Christen et al. 2010). Zdravila se običajno iz telesa izločajo v obliki konjugatov, ki jih najdemo v vodnih ekosistemih. Konjugati različnih zdravil pa imajo sposobnost dekonjugacije in s tem pretvorbe v prvotno obliko zdravila. Sulfonamidno antibiotično sredstvo sulfometoksazol se metabolizira v metabolit acetilsulfametoksazol. Acetilirana oblika antibiotika ni aktivna, vendar obstaja možnost pretvorbe v aktivno obliko na čistilni napravi (Celiz et al. 2009; Ferrari et al. 2011).

Preglednica 7: Maksimalne stopnje izločanja najpogosteje zaznanih farmacevtskih skupin in njihove koncentracije v vzorcih odplak ter vzorcih površinskih vodnih teles

Skupina	Maksimalna stopnja izločanja prvotne spojine (%)	Koncentracija v vzorcih odplak (min–max µg/l)	Koncentracija v površinskem vodnem telesu (min–max µg/l)
Analgetiki in protivnetna zdravila			
Acetaminofen	2–3	nz–6 (Nem.)	nz–10 (ZDA)
Acetilsalicilna kislina	1	0,22–0,15 (Nem.)	nz–0,34 (Nem.)
Diklofenak	6–39	nz–5,45 (Ita.)	nz–1,2 (Nem.)
Fenoprofen	/	nz–0,405 (Kan.)	nz–0,142
Ibuprofen	1–8	nz–7,11 (Šve.)	< 0,0002–5,044 (VB)
Ketoprofen	/	nz–0,871 (Špa.)	nz–0,3 (Špa.)
Naproxen	<1	nz–5,22 (Ita.)	nz–2 (Špa.)
Metaboliti analgetikov in protivnetnih zdravil			
4-aminoantipirin	/	nz–0,36 (Nem.)	nz–0,63 (Nem.)
Karboksi – ibuprofen	/	nz–1,27 (Nor.)	nz–0,68 (Šve.)
Hidroksi – ibuprofen	/	0,05–1,13 (Nor.)	nz–0,06 (Šve.)
Salicilna kislina	≤5	nz–13 (Špa.)	0,018–8,800 (Špa.)
Makrolidni antibiotiki			
Azitromicin	6	0,085–0,255 (Švi.)	/
Klaritomicin	/	< 0,05–0,536 (Kan.)	nz–0,26 (Nem.)
Eritromicin	12–15	< 0,01–6 (Nem.)	0,0032–1,7 (Nem., ZDA)
Ostali antibiotiki			
Norfloksacin	40–69	0,03–0,112 (Kan.)	0,12 (ZDA)
Ofloksacin	/	0,45–0,6 (Ita.)	0,0331–0,3061 (Ita.)
Amoksicilin	80–90	0,0047 (Ita.)	nz
Sulfametoksazol	10–30	nz–2,14 (ZDA)	nz–1,9 (ZDA)
Tetraciklin	80–90	nz–1 (ZDA)	nz–0,14 (ZDA)
Kloramfenikol	5–10	0,56 (Nem.)	nz–0,06 (Nem.)
Anksiolitik			
Fluksetin	≤ 5	nz–0,099 (Kan., ZDA)	nz–0,046 ± 0,004 (Kan.)
Diazepam	/	nz–0,053 (Nem.)	0,00029–0,033 (Nem.)
Antiepileptik			

Karbamazepin	1–2	0,0325–6,3 (Nem.)	< 0,001–7,1 (Nem.)
Inhibitorji Beta			
Atenolol	85	< 0,05–0,466 (Nem., Ita., Šve.)	0,01–0,24 (Ita., Šve)
Betaksolol	15	nz–0,19 (Nem.)	nz–0,028 (Nem.)
Bisoprolol	50	0,057–0,37 (Nem.)	nz–2,9 (Nem.)
Metoprolol	39	0,01–2,2 (Nem.)	0,03–2,2 (Nem.)
Hormoni			
17 α – Etinilestradiol	23–59	< 0,0001–0,42 (Kan.)	< 0,0001–0,831 (ZDA)
17 β – Estradiol	/	nz–0,064 (Kan.)	< 0,0003–0,2 (ZDA)
Jodirana kontrastna sredstva			
Jopromid	/	0,75–11 (Nem., Špa.)	0,017–0,91 (Nem.)
Sredstva za spreminjanje ravni serumskih lipidov (regulatorji maščob)			
Bezafibrat	40–69	nz–4,6 (Nem.)	nz–3,1 (Nem.)
Klofibrat	40–60	nz–0,8 (Grč.)	nz–0,04 (VB)
Gemfibrozil	< 2	0,005–4,76 (Ita.)	nz–1,55 (Špa.)
Metabolit regulatorjev maščob			
Klofibrinska kislina	/	nz–0,68 (Ita.)	nz–0,55 (Nem.)

nz-ni zaznano

Vir: prirejeno po: Monteiro in Boxall 2010; Mehinto 2009; Calisto in Esteves 2009, Chrisen et al. 2010.

3.3 POTRJENI IN POTENCIALNI TOKSIČNI UČINKI ZDRAVIL IN METABOLITOV

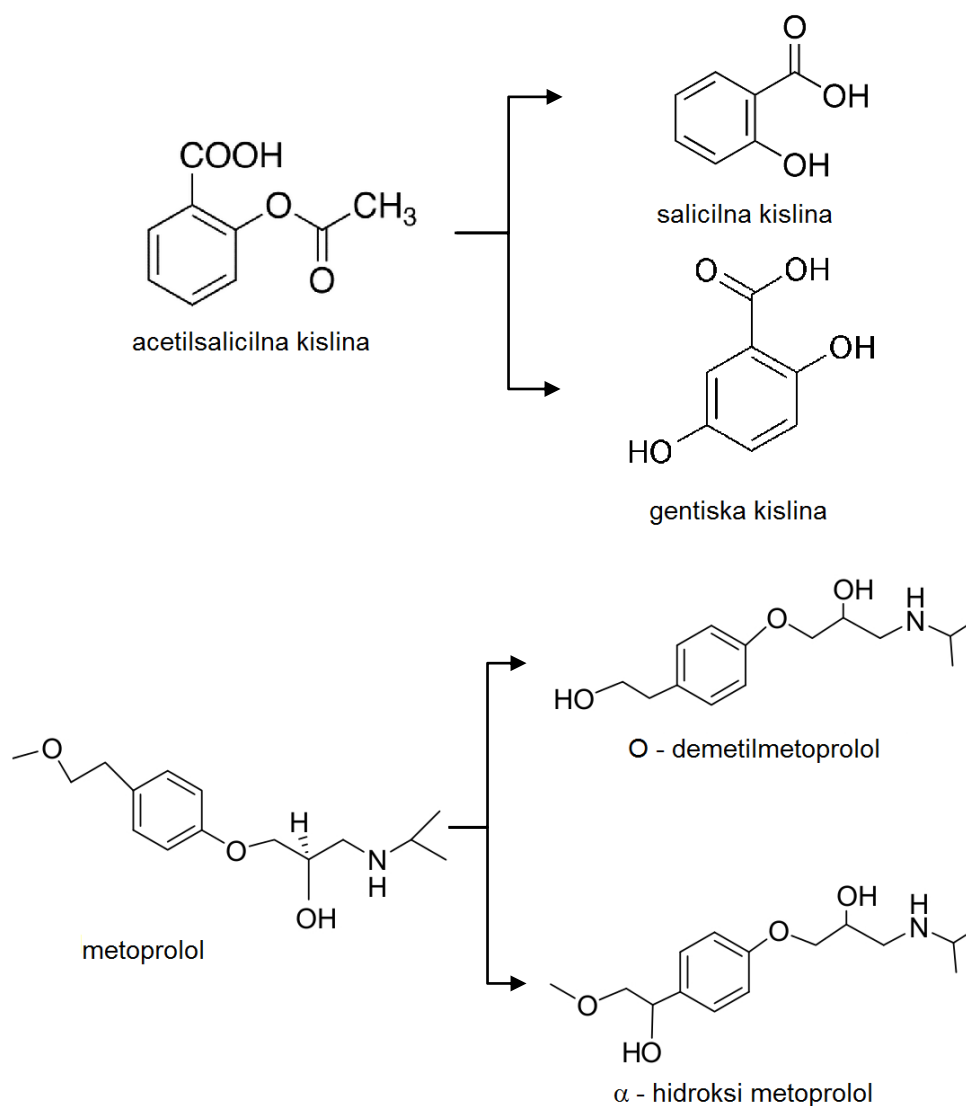
Zdravila so biološko zelo aktivne spojine, ki delujejo na specifična mesta v našem telesu, imenovana tarčni organi. Po načinu delovanja (celice, tkiva, hormoni ...) jih lahko razdelimo v dve skupini. Antibiotiki, antiparazitiki, antimikotiki ter večina citostatikov tarčne organizme oz. njihove celice ubijajo, medtem ko druga skupina zdravil (hormoni, analgetiki, antidepresivi ...) učinkuje s proženjem specifičnega učinka v tarčnem organizmu, brez letalnih učinkov (Christen et al. 2010; BIO intelligence service 2013). Določeni organi, receptorji in encimi so v ostalih organizmih zelo podobni našim, zato obstaja možnost delovanja ostankov aktivnih snovi na ostale izpostavljene, t. i. netarčne organizme. Zaradi polarnosti ostankov in metabolitov zdravil so najpogosteje netarčni organizmi v vodnih ekosistemih (Rademaker in de Lange 2009). Načini in mehanizmi delovanja farmacevtskih sredstev na netarčne organizme se določajo preko palete sodobnih ekotoksikoloških tehnik, s katerimi ugotavljajo spremembe končnih točk na nivoju molekule, posameznika in populacije ter nato kvantificirajo prazne vrednosti (NOAEC, LOAEL, PNEC ...). Ob pogledu na vse širši spekter zdravil in njihovih produktov presnove, ki se pojavljajo v okolju, se nam nedvomno poraja vprašanje o možnih škodljivih posledicah na zdravje ljudi in na okolje (BIO intelligence service 2013). Uvodoma omenjen primer upada populacije jastreb v Indiji in Pakistanu, zaradi protivnetnega sredstva diklofenaka, predstavlja nedvoumen odgovor.

Med sredstvi, za katere so bili potrjeni ekotoksikološki učinki, izstopajo v 90. letih odkriti učinki steroidnih hormonov, predvsem sintetičnega estrogena EE₂ (17 α -etinilestradiol; Kümerr 2010). Omenjena aktivna snov, ki se uporablja kot kontracepcijsko sredstvo, je zelo pogosto zaznana v odpadnih vodah na čistilnih napravah, v določenih primerih pa celo v površinskih in pitni vodi v številnih državah sveta (npr. Velika Britanija, Nemčija, ZDA Brazilija; BIO intelligence service 2013). Z delovanjem na hormonski sistem rib povzroča feminizacijo

samcev, maskulinizacijo samic ter ruši razmerje med številom samcev in samic v korist samic. Učinki se pri ribah, zaradi narave delovanja hormonov, pokažejo že pri zelo nizkih koncentracijah (ng/l), ki so na srečo le redko presežene (Kümerrer 2010; Christen et al. 2010). EE₂ ter nekatera druga farmacevtska sredstva imajo učinke tudi na druge, bistveno manj razvite organizme (alge, bakterije in rastline), ki v svojih telesih nimajo estrogenskih receptorjev. Propanolol, ki deluje kot beta blokator je lahko tudi do 100-krat bolj toksičen za alge, ki nimajo adrenergičnih receptorjev, kot za organizme, v katerih so ti receptorji prisotni (BIO intelligence service 2013). Negativni učinki na različne bakterijske združbe in alge so bili potrjeni tudi za različne vrste antibiotikov, toksičen učinek na alge pa ima tudi antimikotik klortrimazol (Brosche 2010; Halling - Sørensen 2002; Porsbring 2009 v BIO intelligence service 2013). Antiparazitik ivermektin ruši naravno floro v gnoju, anksiolitik benzodiazepin pa dokazano negativno učinkuje na Evropskega ostriža (BIO intelligence service 2013). Antidepresiv fluoksetin (Prozac), ki deluje kot selektivni zaviralec privzema serotonina, ter njegov metabolit norfluoksetin v določeni koncentraciji dokazano vplivata na cikel razmnoževanja dvoživk, saj je serotonin (hormon sreče) pomemben pri razmnoževanju le-teh (Sopko 2009).

Zanimivo je tudi dejstvo, da aktivna učinkovina v netarčnem organizmu, ki ima enak tarčni receptor kot ciljni organizem, izzove povsem drugačen biološki učinek. Veterinarsko zdravilo medetomidin je agonist α 2-adrenoreceptorja in se uporablja kot sedativ. Pri ribah aktivacija omenjenega receptorja vpliva na pigmentacijo, pri nevretenčarjih pa se medetomidin selektivno veže še na receptor oktopamin, kar povzroči povečano aktivnost ličink, ki so nato še bolj razpršene v vodi in s tem bolj izpostavljene različnim plenilcem. Podoben primer predstavlja tudi aktivacija HMG-CoA reduktaze, encima, ki ga aktivirajo statini (sredstva za uravnavanje serumskih lipidov). Pri sesalcih je encim odgovoren za uravnavanje holesterola, pri črevesnem parazitu (*Schistosoma mansoni*) vpliva na tvorbo jajčec, pri insektih pa na raven hormonov v obdobju rasti (BIO intelligence service 2013).

Kljub sodobni raziskovalni tehnologiji so ekotoksikološki učinki potrjeni le z peščico aktivnih snovi. V ostalih primerih, ki so navedeni v nadaljevanju, govorimo le o potencialnih učinkih, ki temeljijo na laboratorijskih testih in anatomskih ter fizioloških podobnostih. Antiepileptično sredstvo karbamazepin posnema delovanje GABA receptorja, s čimer ustavi vnos kloridnih ionov v možgane in prepreči nastanek epileptičnega napada. GABA receptor imajo tudi nekatere vrste rib. Diklofenak učinkuje tako, da inhibira COX encime (ciklooksigenaze) in s tem preprečuje nastanek določenih snovi (npr. prostaglandini), ki povzročajo bolečino. COX encimi se nahajajo tudi v ribah, kjer so aktivni predvsem pri infekcijah. Prostaglandine vsebujejo tudi ostali vodni vretenčarji in nevretenčarji (Rademaker in de Lange 2009). Aspirin postane učinkovit analgetik šele po transformaciji v salicilno kislino, pri čemer v želodcu nastaja salicilat. Salicilna kislina se v organizmu pretvori v gentisko in salicilurično kislino, kar pomeni, da se izloči v obliki konjugata. Salicilna in gentiska kislina sta pogosto zaznani v različnih površinskih vodnih telesih, pri čemer salicilna dokazano toksično deluje na zarodke rib Cebric (*Danio rerio*), gentiska kislina ima dokazane toksične učinke na vodne bolhe (*Daphnia magna* in *Daphnia longispina*; Celiz et al. 2009). Potencialen negativen vpliv na vodne organizme imajo inhibitorji adrenergičnih receptorjev beta (beta-blokatorji). Metoprolol zavira adrenalinske receptorje beta in s tem znižuje srčni utrip. Omenjeni receptorji se nahajajo tudi v ribah, dvoživkah, sesalcih in ostalih vretenčarskih organizmih, kjer opravljajo identično vlogo kot pri ljudeh. Znižana frekvenca bitja srca v vodnih organizmih bi lahko privedla do motenj v rasti in sprememb v obnašanju (*Slika 5*) (Rademaker in de Lange 2009). Ostanki in metaboliti antibiotikov imajo v okolju dolgoročne in kratkoročne posledice. Dolgoročne se kažejo predvsem v povečanju števila rezistentnih bakterij, kratkoročne pa v porušenju mikrobnega ravnovesja v ekosistemih (Kümerrer 2010; Rademaker in de Lange 2009).



Slika 5: Strukturne formule v vodnih okoljih pogosto zaznanih farmacevtskih sredstev ter njihovih aktivnih metabolitov

Vir: prirejeno po: http://www.pharmahost.org/support/index.php?title=Acetylsalicylic_Acid;

Chowdhury in Borah 2012 <http://www.intechopen.com/books/gluocorticoids-new-recognition-of-our-familiar-friend/soft-gluocorticoids-eye-targeted-chemical-delivery-systems-cdss-and-retrometabolic-drug-design-a-re> (16. 6. 2015).

Raziskave predstavljajo dokazane škodljive učinke snovi, ki so običajno v zelo nizkih koncentracijah ali celo pod mejo detekcije, vendar imajo kombinacije le-teh pomembne učinke na okolje (Rademaker in de Lange 2009). Pri tem je potrebno dodati, da so ekotoksikološke študije mogoče le za določeno število aktivnih snovi in da obstoječe raziskave niso vključevale metabolitov zdravil (Kümerrer 2010; Rademaker in de Lange 2009). Nekateri izmed njih so dokazano biološko aktivni, kot je npr. metabolit karbamazepina karbamazepin -10,11-epoksid, ki ima še vedno med 50–90 % biološke aktivnosti v primerjavi s prvotno substanco (Rademaker in de Lange 2009).

4 PREDSTAVITEV REZULTATOV ANKETNEGA VPRAŠALNIKA

4.1 NAMEN ANKETIRANJA

Pri zbiranju podatkov za izdelavo integriranega modela ocene tveganja smo ugotovili, da bo potrebno uporabiti tudi metodo anketiranja, saj podatki o porabi zdravil v Sloveniji, ki jih izdaja Nacionalni inštitut za javno zdravje, zajemajo le porabo zdravil predpisanih z receptom, torej ne vključujejo zdravil kupljenih v lekarnah ali specializiranih trgovinah brez recepta. Z anketiranjem smo uspešno nadomestili manjkajoče podatke ter razširili spekter podatkov, s katerimi smo razpolagali v nadaljevanju. Z metodo anketiranja smo pridobili tudi neposredne podatke o poznavanju in odnosu ljudi do okoljskih posledic rabe zdravil.

Anketni vprašalnik je bil namenjen vsem starejšim od 18 let, ne glede na spol, starost in izobrazbo. Obsegal je deset vprašanj, med katerimi so prevladovala vprašanja zaprtega tipa. S tem smo vprašalnik poenostavili, zagotovili čim večjo preglednost ter objektivnost odgovorov. Poleg tega so vprašalniki zaprtega tipa primernejši za preizkušanje hipotez. Anketiranje je potekalo v digitalni (elektronska pošta in socialna omrežja) ter fizični obliki. V anketi je sodelovalo 224 oseb, od tega je 142 oz. 63,4 % anketirancev, ki je anketo izpolnilo v fizični obliki, izhajalo iz Zgornjesavinjske regije, in sicer iz občin Rečica ob Savinji, Nazarje ter Mozirje. Preostanek anketirancev je izhajal iz drugih občin Slovenije.

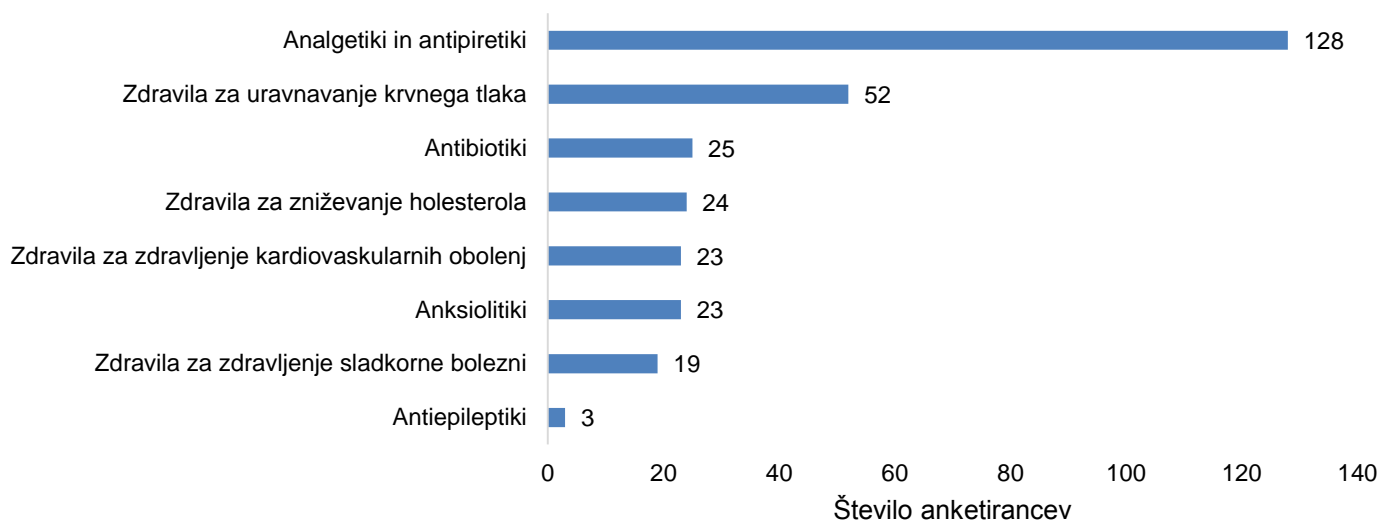
Pred izvedbo anketiranja smo predpostavili naslednje hipoteze:

1. da ljudje najpogosteje kupujejo in uporabljajo protibolečinska in protivročinska zdravila,
2. da so ljudje slabo ozaveščeni glede posledic prekomerne oz. neracionalne rabe zdravil,
3. da ljudje odpadna zdravila v večini odlagajo v hišne smeti.

4.2 PREDSTAVITEV REZULATATOV

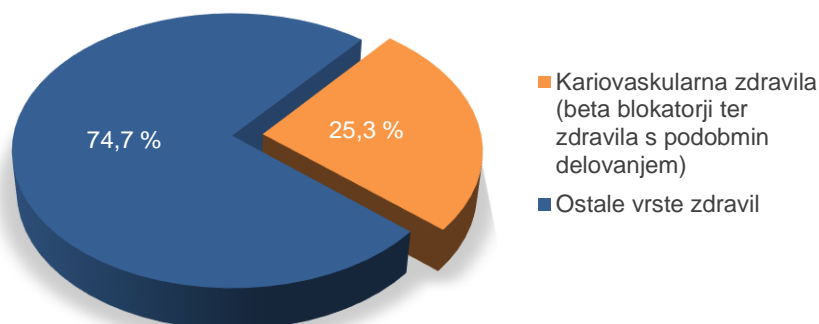
1. Katera zdravila najpogosteje uporabljate?

Graf 11: Poraba zdravil med anketiranci



Rezultati anketnega vprašanja, s katerim smo ugotavljali najpogosteje uporabljena zdravila, odražajo zelo podobno sliko kot rezultati NIJZ. Prevladujejo analgetiki ter antipiretiki, ki jih najpogosteje uporablja 43,1 % vseh anketirancev, kar potrjuje našo hipotezo. Druga najpogosteje uporabljena zdravila so zdravila za uravnavanje krvnega tlaka (17,5 %). Nato sledijo antibiotična zdravila (8,4 %), zdravila za zniževanje holesterola (8,1 %), zdravila za zdravljenje kardiovaskularnih obolenj ter anksiolitiki (7,7 %) (Graf 11). Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni uporablja 6,4 % anketirancev, antiepileptike pa 1 % anketirancev. Ker v nalogi ocenjujemo tveganje beta blokatorjev, je za nas ključni podatek delež uporabe kardiovaskularnih zdravil, ki ga prikazuje spodnji graf (Graf 12).

Graf 12: Delež uporabe kardiovaskularnih zdravil med anketiranci

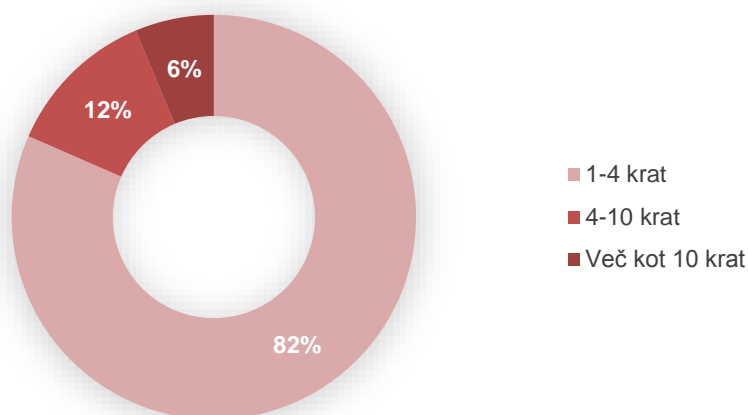


Iz zbranih podatkov je nemogoče izločiti le inhibitorje beta adrenergičnih receptorjev, saj pacienti uživajo več različnih vrst kardiovaskularnih zdravil hkrati, med katerimi so tudi takšna s kombiniranim učinkom (inhibicija beta receptorjev v kombinaciji z inhibicijo alfa receptorjev

ter vazodilatacijo itd.). V skupino srčnožilnih zdravil so namreč poleg inhibitorjev beta adrenergičnih receptorjev vključeni še inhibitorji alfa adrenergičnih receptorjev, zaviralci angiotenzinske konvertaze, kalcijevi antagonisti ter diuretiki.

2. Kolikokrat letno kupite zdravilo v lekarni?

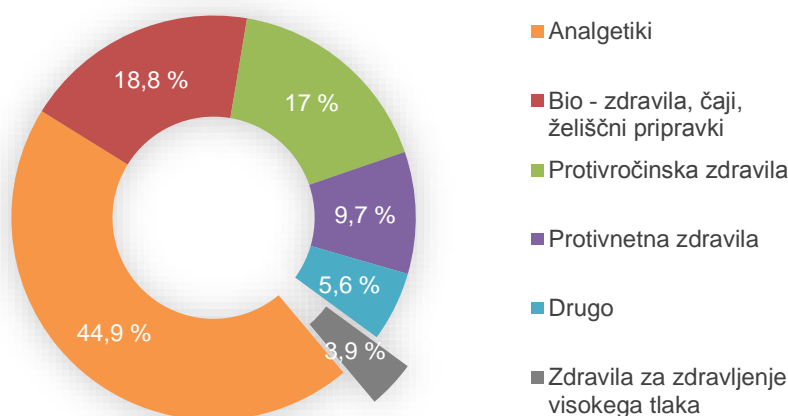
Graf 13: Delež anketirancev glede na nakup zdravil v lekarni v enem letu



Rezultati raziskave kažejo, da velika večina anketirancev lekarno obišče 1–4 krat letno (*Graf 13*). Pri teh opažamo predvsem nakup analgetikov, antipiretikov ter bio zdravil oz. zdravil, ki bazirajo na zeliščih. Izvedli smo primerjavo med nakupom in porabo zdravil ter ugotovili, da anketiranci, ki lekarno obiščejo 1–4 krat letno, v povprečju pojedjo 0,83 tablete na dan, medtem ko skupina anketirancev, ki lekarno obiščejo več kot 10 krat letno, zaužije povprečno 2,23 tablete dnevno.

3. Katere vrste zdravil so to?

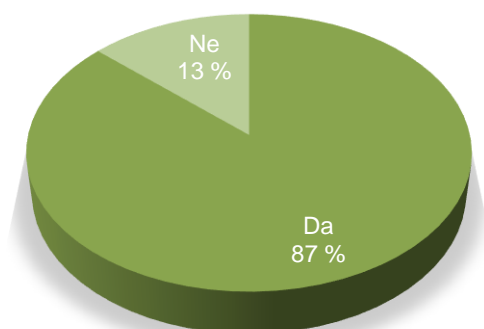
Graf 14: Delež najpogosteje kupljenih zdravil v lekarni med anketiranci



Vprašanje o nakupu vrste zdravil v lekarni je eno izmed bistvenih, saj nam poda podatke, ki jih NIJZ ne spremlja. Pri analizi rezultatov smo ugotovili, da tudi med kupljenimi zdravili, torej zdravili izdanimi brez recepta, prevladujejo analgetiki ter antipiretiki, saj obsegajo 61,9 % delež (Graf 14). Pri izračunu korelacij med pogostostjo obiska in nakupom posameznih skupin zdravil smo zaznali zelo visoko povezanost rezultatov. Korelacija je najvišja (0,99) med anketiranci, ki lekarno obiščejo redkeje (1–4 krat letno) ter skupino zdravil analgetiki. Ta ugotovitev je posledica uporabe teh zdravil za lajšanje simptomov akutnih obolenj, bolečin ter uporaba tovrstnih zdravil pri sezonskih obolenjih. Na drugem mestu z 18,8 % sledijo naravna oz. bio zdravila ter zdravila in pripravki, ki bazirajo na zeliščnih učinkovinah. Protivnetna zdravila v lekarni najpogosteje kupi 9,7 % anketiranih.

4. Ali menite, da neprimerna raba zdravil vpliva na okolje?

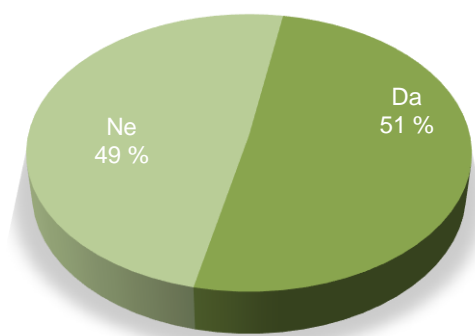
Graf 15: Zavedanje anketirancev o vplivih neprimerne rabe zdravil na okolje



Odgovori na vprašanje o vplivu neprimerne rabe zdravil na okolje odražajo zelo dobro ozaveščenost anketirancev o možnih negativnih posledicah neprimerne rabe zdravil (Graf 15). Nikalni odgovor so praviloma izbirali anketiranci, ki dnevno jemljejo več različnih zdravil hkrati.

5. Ste slišali za kakšno okoljsko posledico neprimerne rabe zdravil?

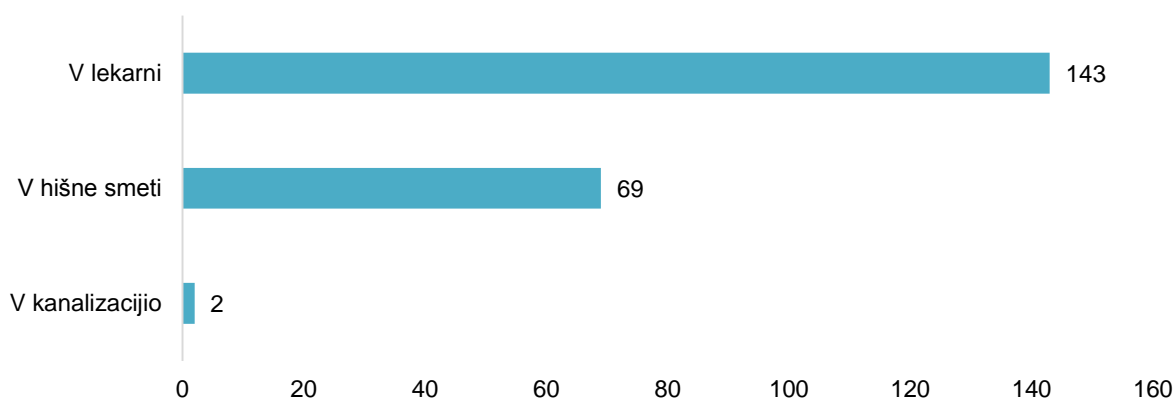
Graf 16: Poznavanje okoljskih posledic neprimerne rabe zdravil med anketiranci



Poleg ozaveščenosti anketirancev nas je zanimalo tudi poznavanje posledic neprimerne rabe. Analiza odgovorov kaže na polovično poznavanje posledic iracionalne rabe zdravil (*Graf 16*). Odziv nas je pozitivno presenetil, zato je naša hipoteza o slabi ozaveščenosti prebivalstva ovržena. Pri tem verjetno igrajo pomembno vlogo tudi različni sodobni mediji, ki vse pogosteje poročajo o okoljskih posledicah rabe zdravil, predvsem o posledicah humane in veterinarske rabe antibiotičnih sredstev.

6. Kam oz. kje odlagate odpadna zdravila?

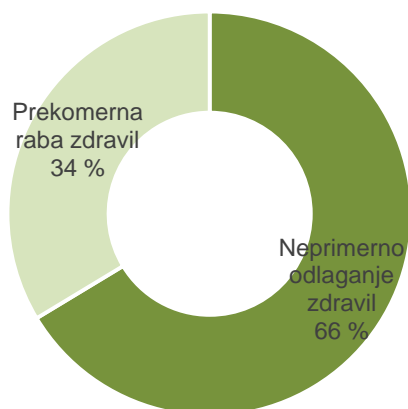
Graf 17: Ravnanje z odpadnimi zdravili med anketiranci



Zanimal nas je tudi način ravnanja z odpadnimi zdravili. Rezultat analize podatkov odraža zelo dobro okoljsko ozaveščenost anketirancev, saj preko dve tretjini oz. natančneje 66,8 % anketiranih zdravila, ki jih ne potrebuje več, vrne v lekarno (*Graf 17*). Naša hipoteza je s tem ovržena, saj smo na podlagi primerjave podatkov iz preteklih raziskav pričakovali bistveno večji odstotek anketirancev, ki odpadna zdravila odlaga med hišne smeti. Ta način ravnanja še vedno uporablja 32,2 % anketiranih.

7. Kaj je za okolje po vašem mnenju bolj nevarno?

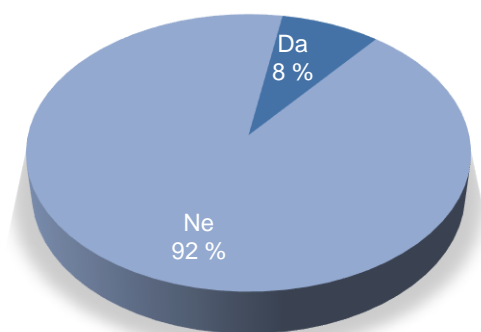
Graf 18: Mnenje anketirancev o možnih nevarnostih za okolje



Anketiranci so imeli pri tem vprašanju na voljo dva ponujena odgovora. Očiten je večji poudarek na neprimernem odlaganju zdravil, kar lahko povežemo z dobrim rezultatom pri predhodnem vprašanju (*Graf 17*). Dobra tretjina anketiranih meni, da je za okolje bolj nevarna prekomerna raba zdravil (*Graf 18*). Ukrepi na področju varovanja okolja so bili do sedaj usmerjeni predvsem v smeri pravilnega ravnanja z zdravili, zelo malo pa je bilo govora o prekomerni rabi zdravil kot nevarnosti za okolje. Pomemben korak pri tem predstavlja dejstvo, da se sodobna medicina vse bolj usmerja k racionalni oz. smiselni rabi zdravil. Pri tem imajo veliko vlogo zdravniki, ki zdravila predpisujejo ter zdravstveno ozaveščajo paciente. Na tem mestu je potrebno izpostaviti racionalnejše predpisovanje antibiotikov ter spremembe na področju vpisa na pozitivno oz. vmesno listo.

8. Ali kdaj prekoračite predpisano količino zdravila?

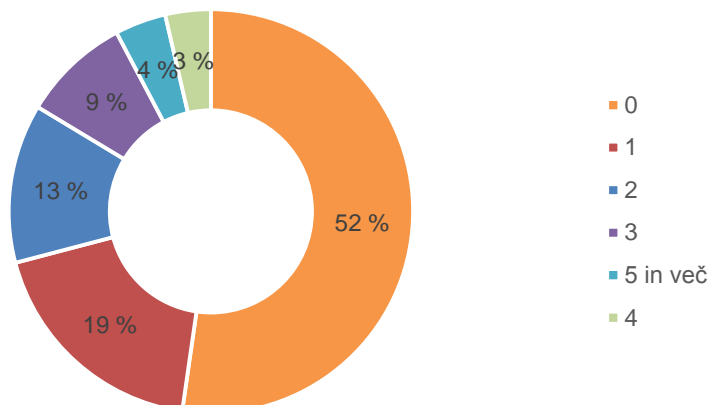
Graf 19: Upoštevanje predpisane količine zdravila med anketiranci



Analiza vprašanja o prekoračenju predpisane količine zdravila odraža dejstvo, da le 8 % anketiranih občasno prekorači predpisano količino zdravila. Najpogosteje gre za nenamerne prekoračitve ter prekoračitve zaradi nezadostnega učinka zdravila.

9. Koliko različnih zdravil jemljete vsak dan?

Graf 20: Deleži anketirancev glede na količino dnevno zaužitih zdravil



Rezultat odgovorov odraža stanje vsakodnevne porabe zdravil med anketiranci. Poleg tega odraža tudi delež kroničnih obolenj med anketiranci, saj je pri teh bolnikih običajno potrebna vsakodnevna, doživljenjska terapija. Polovica anketiranih zdravila jemlje le občasno, torej nobenega vsakodnevno. Eno zdravilo na dan vzame 18,6 % oz. 41 anketirancev. Dve zdravili vsakodnevno vzame 12,7 %, tri pa 8,6 % anketiranih.

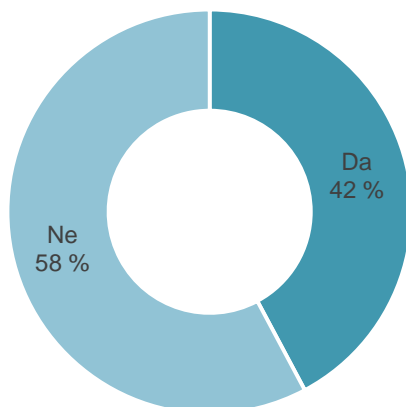
Preglednica 8: Primerjava med porabo zdravil glede na vrsto bolezni

Vrsta obolenja		Število	Odstotek od akutnih oz. kroničnih obolenj	Odstotek od celote
Akutna obolenja	Poraba zdravil za zdravljenje zgolj akutnih obolenj med anketiranci	126	/	63,0
	Od teh anketiranci, ki na dan zaužijejo 0, 1 oz. 2 odmerka	123	97,6	61,5
	Od teh anketiranci, ki na dan zaužijejo 3 in več odmerkov	3	2,4	1,5
Kronična obolenja	Poraba zdravil za zdravljenje zgolj kroničnih bolezni med anketiranci	74	/	37,0
	Od teh anketiranci, ki na dan zaužijejo 0, 1 oz. 2 odmerka	39	52,7	19,5
	Od teh anketiranci, ki na dan zaužijejo 3 in več odmerkov	35	47,3	17,5

Primerjavo podatkov med porabo zdravil glede na vrsto obolenja smo izvedli z namenom, da bi ugotovili delež ljudi s kroničnim obolenjem ter porabo zdravil glede na obliko bolezni (Preglednica 8). Anketirance smo razdelili v dve skupini glede na število dnevni odmerkov. Ugotovili smo, da se anketiranci najpogosteje zdravijo za akutnimi obolenji (63 %), predvsem zaradi svoje narave (visoka nalezljivost, hitro širjenje). Ti zdravila jemljejo le občasno. Približno 37 % anketirancev pa se zdravi za eno ali več kroničnimi obolenji. V skupini kroničnih obolenj je poraba pričakovano večja, saj gre za kronična obolenja, ki zahtevajo vsakodnevno terapijo.

10. Ste že slišali za hormonske motilce?

Graf 21: Seznanjenost anketirancev s hormonskimi motilci



Pri zadnjem vprašanju nas je zanimalo poznavanje pojma hormonski motilci med anketiranci, saj imajo določena zdravila in njihovi metaboliti dokazan učinek na endokrini sistem (*Graf 21*). Hormonske motilce pozna 42 %, kar je dober rezultat, glede na to, da gre za relativno novo področje v znanosti.

5 IZDELAVA INTEGRIRANEGA MODELA OCENE TVEGANJA ZA BISOPROLOL

Na podlagi podatkov o porabi zdravil v Sloveniji ter podatkov o koncentracijah ostankov zdravil in metabolitov zdravil v odpadnih in površinskih vodah smo se odločili za izdelavo modela ocene tveganja za beta blokator bisoprolol. Filmsko obložene tablete s tržnim imenom Concor ter Concor Cor, katerih glavna aktivna snov je beta blokator bisoprolol, spadajo med deset najpogosteje uporabljenih zdravil. Pri izbiri zdravila smo upoštevali tudi dejstvo, da se omenjena aktivna snov uporablja pri zdravljenju kroničnih kardiovaskularnih obolenj, kar pomeni vsakodnevno jemanje zdravila.

5.1 INHIBITORJI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (beta blokatorji) je leta 1962 razvil britanski farmacevt Sir James Black. Beta blokatorji sodijo med najpomembnejša odkritja klinične medicine in farmakologije 20. stoletja. Ključni so pri zdravljenju različnih kardiovaskularnih anomalij, kjer so v ospredju predvsem zdravljenje idiopatske arterijske hipertenzije, sistoličnih obolenj srca, zaščita srca po akutnem miokardnem infarktu ter preventiva in zdravljenje ventrikularne aritmije kot posledice miokardnega infarkta (Mansoor in Kaul 2009).

Glavna funkcija beta blokatorjev je vezava na beta receptorje, ki jih delimo v tri vrste. β_1 receptorji se večinoma nahajajo v srčni mišici, β_2 v ožilju in bronhialnem tkivu, β_3 receptorji pa v adipocitih ter srcu (*Preglednica 9*) (Mansoor in Kaul 2009). Osnovna delitev beta blokatorjev je delitev glede na njihovo selektivnost. Prva generacija beta blokatorjev je neselektivna, zavirajo tako β_1 kot tudi β_2 adrenoreceptorje, beta blokatorji druge generacije so bolj kardioselektivni, saj v večji meri delujejo na β_1 receptorje, kar ima za posledico manj stranskih učinkov. Tretja generacija beta blokatorjev inhibira receptorje beta ter hkrati deluje še kot vazodilatator, saj blokira žilne alfa-adrenoreceptorje (Klabunde 2013). Študije na izoliranih srčnih preparatih in bronhialnem tkivu so pokazale sledečo β_1 selektivnost: bisoprolol ~ betaksolol ~ nebivolol > atenolol ~ talinolol > metoprolol > acebutalol ~ celiprolol (Borchard 1998).



Slika 6: Zdravilo metoprolol s tržnim imenom Lopresor

Vir: <https://www.drogueriascafam.com.co/9418/lopresor-tab-50-mg.jpg> (25. 7. 2016).

Preglednica 9: Prisotnost β_1 in β_2 adrenoreceptorjev v različnih organskih sistemih

Organ oz. organski sistem	Podtip	Funkcija
Presinaptični		
Noradrenergični živčni končiči	β_2	Povečano sproščanje epinefrina
Postsinaptični		
Srce	β_1 (β_2) ¹	Povečanje sinusnega ritma, povečanje prevodnosti, povečana kontrakcija
Gastrointestinalni trakt	β_1	Nižji mišični tonus
Ledvice	β_1 (β_2)	Povečano izločanje renina
Maščobne celice	β_1 (β_2)	Pospešena lipoliza
Dihala	β_2	Nižji mišični tonus
Ožilje	β_2 (β_1)	Nižji mišični tonus
Maternica	β_2	Nižji mišični tonus
Pankreas	β_2 (β_1)	Povečano izločanje inzulina
Ščitnica	β_2 (β_1)	Povečana pretvorba T4 v T3
Žleze z notranjim izločanjem	β_2 (β_1)	Povečano izločanje parathormona, manjše izločanje kalcitonina, glukagona

Vir: Borchard 1998; Mansoor in Kaul 2009.

Glede na fizikalno-kemijske lastnosti beta blokatorje delimo na hidrofilne, kot sta na primer atenolol ter nadolol, in lipofilne (npr. labetalol, metoprolol, pindalol in propranolol). Omenjena lastnost je ključna v povezavi s trajanjem inhibicije receptorjev, difuzijo preko membran, izločanjem iz telesa ter kopičenjem v telesu (predvsem pri zastrupitvah, Borchard 1998). Inhibitorji beta se po aplikaciji zelo hitro absorbirajo, saj so maksimalne vrednosti v plazmi dosežene že v 1–3 urah. Lipofilne oblike zdravila se v gastrointestinalnem traku povsem absorbirajo, hidrofilne pa le delno (Borchard 1998).

Vsi inhibitorji beta adrenoreceptorjev delujejo tako, da z vezavo na beta receptorje zasedejo mesto na receptorju in onemogočijo delovanje kateholaminov (norepinefrin, epinefrin, dopamin) na kardiovaskularni sistem. Večina beta blokatorjev je antagonistov, agonisti so le nekateri izmed njih (npr. acebutalol, pindalol) (Mansoor in Kaul 2009). Bitje srca je v prvi vrsti odvisno od koncentracije kateholaminov v krvi in receptorjev beta. β_1 receptorji, ki so locirani v srčni sarkolemi, se vežejo z Gs-proteini in s tem aktivirajo adenilat-ciklazo, ki katalizira pretvorbo ATP v cAMP (Mansoor in Kaul 2009). Povečana koncentracija cAMP aktivira protein kinazo (PK-A), ki fosforilira kalcijeve kanale, kar povzroči povečan vstop kalcija v citosol. PK-A prav tako sproži izločanje kalcija iz sarkoplazemskega retikuluma. Povečana koncentracija kalcija poveča inotropen učinek (moč kontrakcije srca) ter kronotropen učinek (povečan ritem srca) (Klabunde 2013).

Beta blokatorji učinkujejo na tri organske sisteme (British hypertension society; Klabunde 2013):

- V srčni mišici v prvi vrsti delujejo na β_1 in β_2 receptorje locirane v sinoartrialnem vozlu (SA vozlu), ki je odgovoren za srčni ritem. Z vezavo na receptorje beta (predvsem na β_1) zasedejo mesto in s tem onemogočijo delovanje norepinefrina in epinefrina, kar povzroči negativen kronotropen učinek. Vezava na β_1 receptorje v miokardu pa

¹ V oklepajih je navedena sočasna prisotnost receptorjev v manjšem deležu (npr. v srcu je tudi 20 % β_2).

povzroči negativen ionotopen učinek. Beta blokatorji učinkujejo tudi na prevodni sistem srca in na miocite, ki krčijo srce.

- V ledvicah zavirajo β_1 receptorje in s tem inhibirajo sproščanje renina, kar zavira aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema.
- Z zaviranjem receptorjev v centralnem in perifernem živčnem sistemu inhibirajo izločanje nevrotransmiterjev in s tem znižujejo aktivnost simpatičnega živčnega sistema.

5.1.1 Farmakokinetika beta blokatorjev

Farmakokinetika beta blokatorjev poteka preko jeter in/ali ledvic, odvisno od particijskega koeficienta zdravila (British hypertension society). Bolj kot je zdravilo hidrofobno, večji delež se ga izloči preko jetrnega metabolizma in obratno. Zaradi učinkovitega metabolizma prvega prehoda v jetrih se hidrofobne oblike pretvorijo v aktivne oz. neaktivne presnovke (pribl. 70 % propranolola in 50 % metoprolola) (*Preglednica 10*). Pri tem je potrebno dodati, da se učinkovitost metabolizma prvega prehoda pri pacientih, ki se zdravijo z beta blokatorji, zelo razlikuje (Borchard 1998).

Preglednica 10: Farmakokinetične lastnosti najpogosteje uporabljenih inhibitorjev beta receptorjev

Spojina	$t_{1/2}$ (h) ²	Izločanje preko ledvic v nespremenjeni obliki (%) ³	Celotno izločanje (%)	Izločanje preko ledvic (ml/min)	Celotno izločanje (ml/min)
Acebutalol	7–13	< 10	25–50	200	600
Atenolol	6–9	47	47	100–170	100–180
Betaksolol	14–20	15	80	47	326
Bisoprolol	10–12	50	95	140	257
Carteolol	7	65	75	277	650
Carvedilol	7	< 2	15	≈0	600
Celiprolol	5	23,5	23,5	150	850
Mepindalol	4,2	2	65–75	≈0	650
Metoprolol	3–4	3	> 97	109	1.100
Nadolol	14–24	25	25	67	110
Nebivolol	22	< 0,5	36	7,4	860
Oksprenolol	1–3	< 5	70–95	≈0	600
Penbutolol	1–3	< 1	> 90	≈0	350
Pindalol	3–4	40	> 90	163	400
Propranolol	3–4	< 1	> 90	≈0	1.000
Sotalol	15	75–90	75–90	120	120
Talinolol	12	28	28	196	343
Timolol	5,5	< 20	73	70–109	560

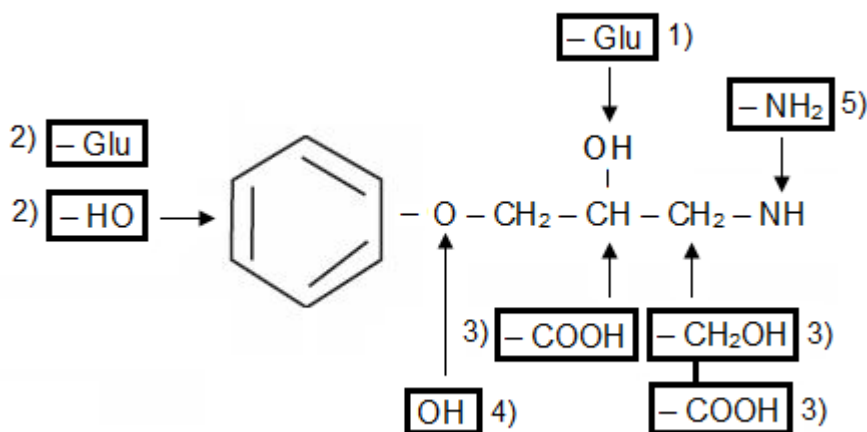
Vir. prirejeno po: Borchard 1998 in Medical News Today, <http://www.medicalnewstoday.com/articles/173068.php> (28. 8. 2015).

Z glukuronacijo v jetrih se iz telesa učinkovito izločata predvsem oksprenolol in penbutolol. Podoben proces izločanja je opazen tudi pri betaksololu, metoprololu in timololu (*Slika 7*).

² Razpolovna doba v plazmi

³ Odstotek odmerka

Bisoprolol ima zaradi delne hidrofobnosti uravnoteženo izločanje, kar pomeni, da se v približno 50 % izloča preko ledvic in 50 % preko jeter. Na podoben način se izloča tudi pindalol. Pri metabolizmu acetbutolola nastaja aktivni hidrofilni metabolit diacetolol, kar je potrebno upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju s to obliko beta blokatorja. Pri diacetololu je izražena večja afiniteta do β_1 receptorjev in daljša razpolovna doba v plazmi kot pri samem acetbutalolu. Zdravila, kot so propranolol, metoprolol ali oksprenolol in se v večji meri oz. povsem metabolizirajo v jetrih, lahko reagirajo z cimetidinom in inhibitorji protonske črpalke. V teh primerih je potrebno zamenjati vrsto beta blokatorja. Prav tako se hidrofilni beta blokatorji predpisujejo pacientom z okvaro jeter (Borchard 1998).



Slika 7: Usoda beta blokatorjev v jetrih

Vir: prirejeno po: Borchard 1998.

Številke označujejo posamezne metabolne poti v jetrih, in sicer 1) predstavlja glukuronidacijo⁴ zdravila na OH skupini; 2) aromatsko hidroksilacijo ter posledično glukuronidacijo delno povezano s procesoma 3) in 4); 3) oksidativno deaminacijo; 4) vezavo etra na fenol in 5) N-deakilacijo.

Hidrofilni beta blokatorji, kot so atenolol, nadolol in sotalol, se izločajo preko ledvic. Hitrost izločanja znaša od 100 do 170 ml/min. Peroralno apliciran odmerek pindalola se iz našega telesa v 95 % deležu izloči preko ledvic: približno 40 % v aktivni obliki ter 55 % v obliki metabolitov. V primeru zmanjšane funkcije ledvic je izločanje manj učinkovito, razpolovna doba v plazmi pa daljša. Za pindalol se razpolovna doba podaljša za faktor 1,4, za atenolol 4, za sotalol pa faktor znaša 6. Pri pacientih z močno zmanjšano ledvično funkcijo (< 10 ml/min) se razpolovni čas podaljša tudi na 40 do 45 ur, kar zahteva prilagoditev odmerka oz. prehod na lipofilne oblike beta blokatorjev (Borchard 1998; Klabunde 2013).

5.1.2 Stranski učinki beta blokatorjev

Beta blokatorji so v uporabi preko 40 let in veljajo za varna zdravila, ki pa pogosto izzovejo različne stranske učinke (*Preglednica 11*). Večina pacientov, ki se zdravi z njimi, lahko pričakuje vsaj en stranski učinek. Najpogosteje gre za občutek utrujenosti oz. zaspanosti, vrtoglavice, omotičnost, nizek krvni tlak, odrevenelost in mravljinčenje prstov rok in nog. Zdravila z β_1 selektivnostjo povzročajo manj stranskih učinkov, saj inhibirajo le β_2 receptorje. Ta lastnost je zlasti pomembna pri pacientih, pri katerih se zaradi uživanja beta blokatorjev

⁴ Glu – glukuronid

pojavlja oteženo dihanje, motnje v urogenitalnem traktu in metabolizmu (pridobivanje teže). Nosečnice in kadilci morajo prav tako uživati beta blokatorje z β_1 selektivnostjo. Stranski učinki, ki se kažejo kot motnje v delovanju centralnega živčnega sistema, se lahko odpravijo z zamenjavo hidrofobnega sredstva z hidrofilnim, kot je npr. atenolol. Za zmanjšanje perifernega upora se uporabljajo zdravila tretje generacije, saj delujejo tudi kot vazodilatator (carvedilol, celiprolol) (Borchard 1998). Beta blokatorji so absolutno kontraindicirani v primeru hudih motenj sinusa, patološki bradikardiji (< 50 utripov na min.), AV bloku tretje stopnje, kardiogenem šoku, hudem bronhospazmu ali hudi depresiji in v primeru alergije nanje (Borchard 1998, Mansoor in Kaul 2009).

Preglednica 11: Stranski učinki beta blokatorjev

Organ oz. organski sistem	Simptom
Srce	Bradikardija, SA ali AV blok, angina pectoris
Ožilje	Hipotenzija, motnje v periferni cirkulaciji (hladne ekstremitete), dvig krvnega tlaka pri bolnikih z feokromocitomom
Dihalne poti	Obstrukcija, oteženo dihanje, ki je izrazito pri bronhialni astmi
Gastrointestinalni trakt	Diareja, kolike, slabost, bruhanje
Urogenitalni trakt	Motnje pri uriniranju, padec libida, impotenca
Mišičje	Oslablost, mišični krči
Centralni živčni sistem	Motnje spanja, nočne more, halucinacije, omotica, blaga depresija (redkeje)
Metabolizem	Hipoglikemija, padec HDL holesterola, naraščanje VLDL holesterola
Koža	Potenje, pordelost, občutek pikanja (parestezija), alergijska reakcija, psoriaza
Oči	Draženje veznice

Vir: Borchard 1998.

5.2 BISOPROLOLIJEV FUMARAT (BISOPROLOL)

Bisoprololijev fumarat oz. bisoprolol je (\pm) -1-{4-[(2-izopropoksietoksi)metil]fenoksi}-3-(izopropilamino) propan-2-ol, kar pomeni, da gre ta derivat fenoksiaminopropanola in sodi v farmakoterapevtsko skupino selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (Merck 2001). Bisoprolol je visoko selektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev β_1 . Kaže le nizko afiniteto za β_2 receptorje gladkih mišic bronhijev in žil in za β_2 receptorje, ki so povezani z regulacijo presnove (Medicines and healthcare products regulatory agency – MHRA 2010).

Preglednica 12: Najpomembnejše fizikalno-kemijske ter farmakokinetične lastnosti bisoprolola

Kemijska formula	$C_{18}H_{31}NO_4 \times \frac{1}{2} (C_4H_4O_4)$
PKa	9,6
log K_{ow}	1,87
log D	- 0,54
log K_d	0,3–0,8
log K_{oc}	2,17–2,3
Topnost v vodi	2,24 g/l
Konstanta Henryevega zakona	$2,89 \times 10^{-15} \text{ atm m}^3 \text{ mol}^{-1}$
Absorpcija	90 %
Učinek prvega prehoda	< 10%
Biodostopnost	90 %

Cmax.	~50 ng/ml
tmax.	2–3 ure
Razpolovna doba	10–2 ur
Metabolna razgradnja	50 % aktivna oblika
	50 % metabolizirana oblika
Izločanje	pribl. 95 % preko ledvic
	2 % fekalna pot
Izločanje preko ledvic	140 ml/min
Porazdelitveni volumen	3,21 l/kg
Vezava na beljakovine plazme	~30 %
Prehodnost preko placentе	da
Prehajanje v mleko	da

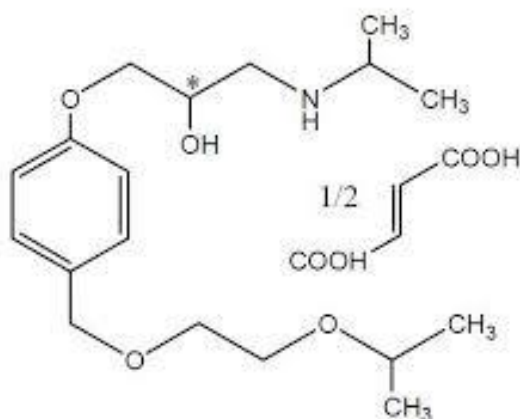
Vir: Merck 2001; Lahti 2012; Pubchem 2016.

Preglednica 13: Koeficienti particije v oktanol/pufer sistemu

pH pufru	Particijski koeficient
2,0	0,24
3,0	0,2
4,0	0,16
5,0	0,13
6,0	0,24
7,0	1,9
8,0	7,9
9,0	56

Vir: Merck 2001; Apotex 2004.

Bisoprolol je bela kristalinična snov z molekulsko maso 383,48 in tališčem pri 101 °C (*Preglednica 12*). Zelo dobro je topen v vodi in metanolu ter manj v etanolu in kloroformu, prav tako je manj lipofilan kot propranolol in bolj hidrofoben kot atenolol. Sredinska pozicija v smislu particije je njegova poglavitna prednost pred ostalimi oblikami inhibitorjev adrenergičnih receptorjev beta (*Preglednica 13*). V zdravilih se nahaja v obliki soli s fumarno kislino, kot je prikazano na *Sliki 8* (Merck 2001; Pubchem 2016). Bisoprolol je spojina z S- in R-enatiomeroma, pri čemer glavno funkcijo opravlja predvsem S-enatiomer (Apotex 2011).



Slika 8: Strukturna formula bisoprolola

Vir: http://secure.healthlinks.net.au/content/apo/index_pi_apo.cfm?product=txpbisop (8. 4. 2016).

5.2.1 Toksikološke študije

Standardne in obvezne toksikološke študije, ki jih izvajajo farmacevtska podjetja, niso pokazale nobenih ireverzibilnih posledic na organih zaradi uživanja bisoprolola, prav tako so bili negativni poskusi na citotoksičnost in mutagenozo. Pri visokih odmerkih je potrjen vpliv bisoprolola na zarodek miši in podgan, vendar snov ni teratogena niti karcinogena (Merck 2001). Na podlagi kronične študije na psih, ki so bili izpostavljeni odmerkom 30 mg/kg, je bil izračunan varnostni faktor 210 za dnevni odmerek 10 mg/pacienta. Omenjeni faktor je na podlagi kronične študije na podganah, ki so prenesle odmerek 75 mg/kg, znašal 525, kar pomeni, da ima bisoprolol široko terapevtsko okno (Merck 2001; Apotex 2004).

Rezultati preučevanja akutne toksičnosti, ki je potekalo na miših, podganah in psih, so predstavljeni v spodnji tabeli (*Preglednica 14*). Klinični znaki so se pri vseh testnih organizmih kazali v obliki zmanjšane aktivnosti, spremembe v drži in dispneje. Pri miših so bili opaženi tudi krči in tremor.

Preglednica 14: Testi akutne toksičnosti bisoprolola

Vrsta	Odmerek/spol	Pot izpostavljenosti	LD ₅₀ kg/mg
Miš EMD : NMRI	50 M 50 Ž	p. o.	730
Miš EMD : NMRI	35 M 35 Ž	i. v.	130
Podgana EMD Wistar-AF/	45 M 45 Ž	p. o.	1.112
Podgana EMD Wistar-AF/	35 M 35 Ž	i. v.	50
Pes BMD : Beagle	24 M 24 Ž	p. o.	90
Pes BMD : Beagle	20 M 20 Ž	i. v.	24

Vir: Apotex 2004.

Ugotovitve akutne toksičnosti kažejo na večjo občutljivost psov na bisoprolol, na njih je bilo opazno opotekanje, slinjenje, bruhanje, zmanjšana aktivnost, dispneja, kolike in tonični krči. Klinični znaki so se pri vseh treh vrstah pokazali takoj po izpostavljenosti in pri preživelih posameznikih hitro izzveneli. Zakasnenih znakov ni bilo.

Podatki o subakutni in kronični izpostavljenosti so bili pridobljeni s testi na podganah in psih. (*Preglednica 15* in *Preglednica 16*). Podgane so bile dnevno per os izpostavljene odmerkom v obdobjih 6 tednov ter 3, 6 in 12 mesecev, psi pa 1, 6 in 12 mesecev.

Preglednica 15: Testi subakutne in kronične toksičnosti bisoprolola pri podganah

Vrsta	Pot izpostavljenosti	Skupine odmerkov (mg/kg/dan)	Trajanje (tedni)	Rezultati
Podgana Wistar-AF HAN/SPF	p. o. (pitanje)	0, 20, 60, 180, 540	6	<ul style="list-style-type: none"> – Povečanje serumskih trigliceridov v odvisnosti od odmerka pri ≥ 60 mg/kg/dan – Povečana incidenca pljučne fosfolipidoze pri ≥ 180 mg/kg/dan – Kortikalni nodusi na nadledvični žlezi pri vseh samicah
Podgana Wistar-AF HAN/SPF	p. o. (prehrana)	0, 100, 150, 225, 350, 500	13	<ul style="list-style-type: none"> – Povečanje mase, obsega in volumna srca – Povečanje volumna in površine levega ventrikla – Povečana incidenca pljučne fosfolipidoze pri ≥ 225 mg/kg/dan – Kortikalni nodusi na nadledvični žlezi pri vseh samicah
Podgana Wistar-AF HAN/SPF	p. o. (pitanje)	0, 15, 50, 150	26 (4 tedni premora)	<ul style="list-style-type: none"> – Povečanje serumskih gliceridov v odvisnosti od odmerka pri 50 in 150 mg/kg/dan – Povečanje mase, obsega in volumna srca – Povečanje volumna in površine levega ventrikla – Kortikalni nodusi na nadledvični žlezi pri vseh samicah
Podgana Wistar-AF HAN/SPF	p. o. (prehrana)	0, 25, 75, 225	52 (13 tednov premora)	<ul style="list-style-type: none"> – Povečanje mase, obsega in volumna srca – Povečanje volumna in površine levega ventrikla – Izguba telesne mase pri 75 mg/kg/dan (Merck 2001)
Podgana Wistar-AF HAN/SPF	i. v.	0, 0,2, 1, 5	4 (4 tedni premora)	<ul style="list-style-type: none"> – Ugotovljene niso bile nobene posledice in pogini zaradi zdravila

Vir: Apotex 2004.

Preglednica 16: Testi subakutne in kronične toksičnosti bisoprolola pri psih

Vrsta	Pot izpostavljenosti	Skupina odmerkov (mg/kg/dan)	Trajanje (tedni)	Rezultati
Pes Beagle	p. o. (kapsule)	0, 3, 10, 30, 100	4	<ul style="list-style-type: none"> – Tremor, zaspanost, bradikardija pri odmerku 100 mg/kg/dan – 1 primer smrti pri odmerku 100 mg/kg/dan – Slinjenje in bruhanje v naslednjih treh urah po odmerku 100 mg/kg/dan
Pes Beagle	p. o. (kapsule)	0, 10, 27, 73	26 (8 tednov premora)	<ul style="list-style-type: none"> – 12 smrtnih primerov pri odmerku 73 mg/kg/dan – Slinjenje, bruhanje, tremor, opotekanje in zaspanost pri ≥ 27 mg/kg/dan – Blago znižanje povpr. krvnega tlaka in pulza pri vseh testnih skupinah
Pes Beagle	p. o. (kapsule)	0, 3, 10, 30	52 (8 tednov premora)	<ul style="list-style-type: none"> – En smrtni primer pri 30 mg/kg/dan – Slinjenje in bruhanje v naslednjih treh urah po odmerku 30 mg/kg/dan
Pes Beagle	i. v.	0, 1, 3, 10	4	<ul style="list-style-type: none"> – Nobenega primera toksičnosti ali smrti
Pes Beagle	p. o. (kapsule)	0, 3, 10, 30	52	<ul style="list-style-type: none"> – 10 smrtnih primerov pri 30 mg/kg/dan – 1 smrtni primer pri 10 mg/kg/dan – Slinjenje, bruhanje, solzenje, mehko blato pri vseh skupinah odmerkov – Povečanje serumskih trigliceridov
Pes Beagle	p. o. (kapsule)	20, 30	52	<ul style="list-style-type: none"> – 4 smrtni primeri pri ≥ 20 mg/kg/dan – Podaljšan PR interval, primarni AV blok, atrijski in ventrikularni kompleksi pri vseh preživelih – Slinjenje, bruhanje, solzenje, mehko blato pri obeh testnih skupinah – Povečanje serumskih trigliceridov

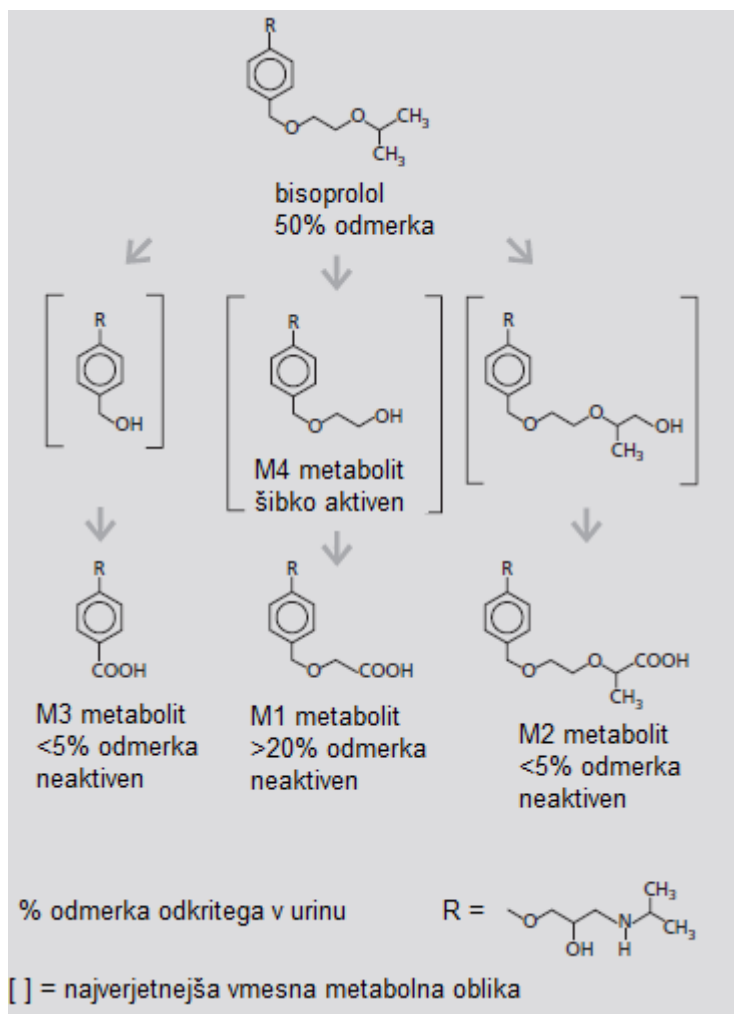
Vir: Apotex 2004.

5.2.2 Farmakokinetične lastnosti

Bisoprolol zavzema sredinsko pozicijo v smislu hidrofobnosti, kar pomeni, da je topen tako v polarnih kot tudi v nepolarnih topilih. Omenjena pozicija združuje prednosti hidrofobnih beta blokatorjev, ki imajo visoko stopnjo absorpcije, ter hidrofilnih, ki imajo daljšo razpolovno dobo v plazmi, manjši je tudi učinek prvega prehoda. Za bisoprolol je značilna 50 % metabolna razgradnja, ki je prav tako posledica sredinske pozicije (Merck 2001).

Absorpcija bisoprolola poteka izključno preko gastrointestinalne poti in znaša preko 90 % (Merck 2001). Pri prehodu skozi jetra se z metabolizmom prvega prehoda izgubi do 10 % odmerka, kar skupno predstavlja 88 % biološko dostopnost v telesu. Bisoprolol izkazuje linearno farmakokinetiko in se hitro distribuira po telesu. Zanj je značilno tesno razmerje med odmerkom in učinkom (Merck 2001). Koncentracija v plazmi narašča sorazmerno z odmerkom, pri čemer vrh doseže v dveh do treh urah po apliciranju. Volumen distribucije znaša 3,5 l/kg. Po oralni aplikaciji 10 mg bisoprolola zdravim posameznikom na tešče je bila po dveh urah izmerjena povprečna najvišja koncentracija v plazmi približno 31,9 ng/ml, pri odmerku 2,5 mg pa 9,0 ng/l (Apotex 2011; Duramed pharmaceuticals 2009).

Presnova bisoprolola v človeškem telesu poteka le preko oksidativne poti, brez kasnejše konjugacije, ki je značilna za drugo fazo metabolizma. V našem telesu se približno polovica odmerka pretvori v tri oblike metabolitov (M₁, M₂, M₃), pri čemer je potrebno poudariti, da nobeden nima učinka (Slika 9). Četrta oblika metabolita, imenovanega M₄ je nezaznavna, saj se pojavi le v vmesni fazi metabolizma (Merck 2001). *In vivo* študije mikosomalnega sistema v človeških jetrih potrjujejo tezo, da metabolizem bisoprolola v velikem obsegu poteka preko CYP3A4 (~95 %), preostanek pa z CYP2D6 (Apotex 2011).



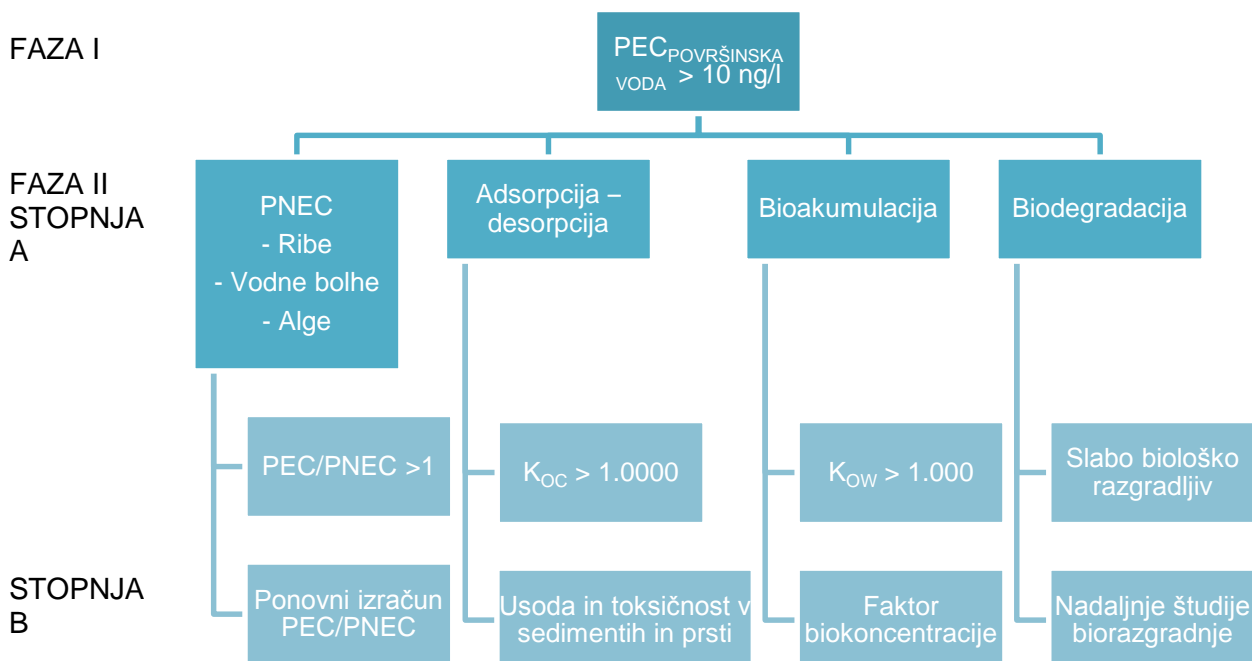
Izločanje bisoprolola poteka preko dveh enako učinkovitih poteh. Polovica odmerka se kot nespremenjena aktivna snov izloči po ledvični poti, druga polovica pa se v jetrih pretvori v hidrofilne neaktivne metabolite, ki se prav tako izločijo preko ledvic (Merck 2001; Apotex 2011). Preko fekalne poti se izloči približno 2 % bisoprolola. Celokupni očistek znaša $15,6 \pm 3,2$ l/uro, od tega izločanje preko ledvične poti znaša $9,6 \pm 1,6$ l/uro. Razpolovna doba znaša 10–12 ur, kar zagotavlja 24-urni učinek pri odmerjanju enkrat na dan. Pri starejših in osebah z zmanjšano ledvično funkcijo je razpolovni čas daljši (Apotex 2011).

Slika 9: Metabolna pot bisoprolola v človeškem telesu

Vir: prirejeno po: Merck 2001.

5.3 EKOLOŠKA OCENA TVEGANJA PO SMERNICAH EMEA VODILA ZA OCENO TVEGANJA PRI UPORABI ZDRAVIL V HUMANI MEDICINI (2006)

Ocena potencialnih tveganj za okolje je v vodilu opredeljena kot sistematičen proces, ki sestoji iz dveh faz (*Slika 10*). V prvi fazi (faza I) se na podlagi predvidene porabe zdravila oceni izpostavljenost okolja določenemu zdravilu. Nadaljevanje procesa je odvisno od predvidene koncentracije zdravila v površinskih vodah ($PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$). V kolikor je presežena mejna vrednosti 10 ng/l, sledi faza II, kjer je potrebna izvedba ocene usode in učinkov. Po določilih v vodilu se ocena tveganja v primeru določenih snovi, kot so npr. zelo hidrofozne snovi ali snovi, ki so potencialni hormonski motilci, izvede ne glede na mejno vrednost predvidene koncentracije. Pri tem je potrebno dodati še prilagojeno strategijo ocene tveganja. Kadar je vrednost koeficienta particije enaka oz. večja od 4,5 je potrebno izvesti še oceno obstojnosti, bioakumulacije in toksičnosti (EMEA/CHMP 2006; Guo et al. 2015).



Slika 10: Dvostopenjski proces ekološke ocene tveganja za uporabo zdravil v humani medicini
Vir: EMEA/CHMP 2006.

5.3.1 Faza I: ocena izpostavljenosti

V fazi I vodila EMEA/CHMP (2006) gre za oceno najvišje možne koncentracije zdravila v okolju ($PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ – predvidena koncentracija v okolju v površinski vodi). Izračun $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ poteka s pomočjo naslednje enačbe,

Enačba 1: Izračun predvidene koncentracije v okolju $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$

$$PEC_{POVRŠINSKA\ VODA} = \frac{ODMEREK\ ai \times F_{pen}}{ODPADNA\ VODA\ preb \times REDČENJE}$$

pri čemer $odmerek_{ai}$ predstavlja podatek o najvišji dnevni predpisani količini aktivne snovi, F_{pen} predpostavko o tržni uveljavljenosti zdravila (0,01), odpadna voda_{preb} količino odpadne vode na posameznika na dan (200 l/preb/dan) ter redčenje, ki predstavlja faktor redčenja v površinski vodi (10). Vse količine, razen najvišje dnevne predpisane količine zdravila, so že določene v EMEA/CHMP (2006). Enačba je namenjena izračunu PEC v vodnem okolju in vsebuje določene predpostavke, ki poenostavijo izračun PEC:

- 1 % delež tržne uveljavljenosti med zdravili (faktor F_{pen}), kar pomeni, da zdravilo dnevno uporablja 1 % prebivalstva,
- enakomerna porazdeljenost predvidene porabe znotraj leta in geografskega območja,
- glavni vir vnosa zdravila v površinsko vodno telo predstavlja kanalizacija,
- izključenost biorazgradnje in zadrževanje ostankov zdravila na čistilni napravi,
- izključenost pacientovega metabolizma (celoten predpisan odmerek zdravila doseže okolje).

V enačbo za $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ (**Enačba 2**) smo vstavili manjkajoči podatek o maksimalni predpisani količini bisoprolola, ki znaša 20 mg/preb/dan.

Enačba 2: Izračun $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ za bisoprolol

$$PEC_{POVRŠINSKA\ VODA} = \frac{20\ mg\ preb^{-1}\ dan^{-1} \times 0,01}{200\ l\ preb^{-1}\ dan^{-1} \times 10} = 0,0001\ \frac{mg}{l} = 100\ \frac{ng}{l}$$

Izračun $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ za bisoprolol znaša 100 ng/l, kar presega določeno mejo 10 ng/l, zato sledi izvedba faze II.

5.3.2 Faza II: analiza usode in učinkov

Faza II ocene tveganja temelji na izračunu PEC/PNEC (predvidena koncentracija brez učinka) razmerja in poteka po dveh stopnjah, A in B. Stopnja A obsega izvedbo kvantitativne ocene tveganja za površinsko vodo, podtalnico in vodne organizme ter določitev vrednosti adsorpcije, koeficienta adsorpcije – desorpcije (K_{OC}) in biološke razgradljivosti. V primeru, da je snov slabo biološko razgradljiva, je potrebno določiti transformacijo v vodnih usedlinah. Specifične PEC vrednosti se nato primerjajo s PNEC vrednostmi. V primeru, da eden ali več količnikov tveganja pokaže nesprejemljivo tveganje, sledi priprava podatkov za podrobnejšo oceno tveganja v stopnji B. V primeru, da je K_{OW} , določen v Fazi I, višji od 3, je v stopnjo B potrebno vključiti biokoncentracijski faktor. V primeru, da je K_{OC} višji od 4, je v stopnji B potrebno izvesti še oceno tveganja za kopenski ekosistem, saj se snovi z višjimi vrednostmi K_{OC} vežejo na vodne sedimente in nato z gnojenjem širijo po kopenskih ekosistemih. Stopnja B mora vsebovati oceno tveganja v sedimentih, kadar se snov hitro adsorbira na sedimente (preko 10 % v obdobju 14 dni). V stopnji B morajo imeti vse specifične ocene tveganja sprejemljivo tveganje, kar pomeni, da so razmerja PEC – PNEC < 1 (EMEA/CHMP 2006; Küster et al. 2009; Guo et al. 2015).

Fizikalno-kemijske lastnosti in analiza usode

Vrednost log K_{OC} za bisoprolol znaša med 2,17 in 2,3, kar je pod mejo, ki jo predpisuje vodilo EMEA 2006. Pod določeno mejo je tudi vrednost log K_{OW} , ki znaša 1,87. Na podlagi navedenih vrednosti lahko podamo oceno, da bisoprolol ne predstavlja velike nevarnosti za vezavo na sedimente, prav tako lahko sklepamo, da je bisoprolol dobro razgradljiv v vodnem okolju, saj so vrednosti K_{OC} pod določeno mejo. Učinki beta blokatorjev so v vodnih ekosistemih odvisni od stopnje razvitosti posamezne vrste in prisotnosti beta receptorjev. Za nadaljnjo oceno tveganja v fazi II so potrebni podatki o biološki razgradljivosti bisoprolola (OECD 301) ter ekotoksikološki podatki o učinkih na vodne in kopenske organizme. Pri tem so v ospredju vodni organizmi, saj so kopenski zaradi vrednosti K_{OC} > 4 manj izpostavljeni bisoprololu. Ker bisoprolol spada med novejšje beta blokatorje, relevantni podatki o usodi ter ekotoksikologiji v literaturi še niso dostopni.

S primerjavo med fizikalno-kemijskimi ter farmakološkimi lastnostmi med posameznimi beta blokatorji smo kot zamenjavo izbrali podatke, ki se nanašajo na metoprolol, saj so fizikalno-kemijske lastnosti metoprolola najbližje bisoprololu. Ocena biološke razgradljivosti je tako temeljila na podatkih o metoprololu. V testih Bendza et al. 2005 in Paxeusa 2004 je bila opažena manj kot 10 % mineralizacija. Mejna vrednost za biološko razgradljivost metoprolola ni bila dosežena, za kar vodilo določa izvedbo testa aerobne in anaerobne transformacije v vodnih sedimentih (OECD 308). Po podatkih Grung et al. (2007) je aerobna in anaerobna transformacija metoprolola v vodnih sedimentih zanemarljiva (Bendz et al. 2005; Paxeus 2004 v Grung et al. 2007).

Preučevanje učinkov na vodne organizme

Določanje predvidene koncentracije brez učinka ($PNEC_{VODA}$) je v vodilu EMEA/CHMP 2006 določeno z izvajanjem standardiziranih kroničnih testov toksičnosti na algah, vodnih bolhah (*Daphnia magna*) ter ribah. Za določanje potencialnih antimikrobnih učinkov vodilo predvideva izvedbo testa inhibicije dihanja v aktivnem blatu (OECD 209). Glavni namen te analize je določiti oz. predvideti koncentracijo snovi, ki v vodnem okolju ne bo povzročala škodljivih učinkov (EMEA/CHMP 2006; Küster et al. 2009). Naše izhodišče je predstavljala zbirka ekotoksikoloških podatkov o metoprololu avtorice Godoy s sodelavci (2015). Vodilo najprej določa izvajanje testa strupenosti na algah *Desmodesmus subspicatus* po protokolu OECD

201. V 72-urnem testu inhibicije rasti alge *D. subspicatus* je EC_{50} znašal 7,9 oz. 7,3 mg/l (Cleuvers 2003 v Godoy et al. 2015). Test reprodukcije na *D. magna* (OECD 211) je podal vrednost NOEC 0,0012 mg/l (Dietrich et al. 2010 v Godoy et al. 2015). Test imobilizacije po 48-urni izpostavljenosti *D. magna* pa vrednost EC_{50} 2,6 mg/l (Czech et al. 2014 v Godoy et al. 2015). Vodilo predpisuje izvedbo strupenostnega testa na ribah v zgodnjem življenjskem obdobju (OECD 210). Test strupenosti izveden na *Oryzias latipes* (riba Medaka) je pokazal vrednost $LC_{50} > 100$ mg/l (Nalecz – Jawecki and Persoone 2006 v Grung et al. 2007). Podali smo tudi podatke ostalih testov, ki so bili izvedeni na ribah *D. rerio*, vendar ne po protokolu 210. 72-urni test strupenosti na *D. rerio* s končnimi točkami koagulacija zarodka, neuspešno izleganje, deformacije in zastoja rasti je podal vrednost EC_{50} 31 ter NOEC 12,6 mg/l (van den Brandhof and Montforts 2010 v Godoy et al. 2015). V 96-urnem testu strupenosti, kjer so opazovali stopnjo izleganja ter smrtnost na *D. rerio*, je test podal vrednost NOEC 8 mg/l (Sun et al. 2014 v Godoy et al. 2015).

Predvidena koncentracija v podzemni vodi

Zdravila, ki se uporabljajo v humani medicini, v podzemno vodo prehajajo z infiltracijo preko rečnih bregov. Ta proces je zanemarljiv v primeru snovi, ki imajo zelo visoko afiniteto za vezavo na sedimente ($K_{OC} > 4$). Bisoprolol in metoprolol imata omenjeni koeficient nižji od 4, zato je možna infiltracija v podzemno vodo, kar zahteva izračun predvidene koncentracije v podzemni vodi. Ocena predvidene koncentracije poteka s pomočjo izračuna (*Enačba 3*), v katerega smo vstavili vrednost $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$:

Enačba 3: Izračun $PEC_{PODZEMNA\ VODA}$ za bisoprolol

$$PEC_{PODZEMNA\ VODA} = 0,25 \times PEC_{POVRŠINSKA\ VODA} = 0,25 \times 100\ ng/l = 25\ ng/l$$

Oprelitev tveganja

Na podlagi pridobljenih ekotoksikoloških podatkov smo izračunali kvociente tveganja in na podlagi rezultatov opredelili tveganje. Kvocien tveganja predstavlja razmerje med PEC in PNEC. Izračun $PNEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ temelji na NOEC vrednostih za alge, vodne bolhe ter ribe, pridobljenih v testih strupenosti. Vrednost $PNEC_{PODZEMNA\ VODA}$ je izpeljana iz vrednosti NOEC v testu reprodukcije *D. magna*. $PEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$ se primerja z $PNEC_{POVRŠINSKA\ VODA}$, $PEC_{PODZEMNA\ VODA}$ pa z $PNEC_{PODZEMNA\ VODA}$.

Preglednica 17: Opredelitev tveganja za bisoprolol na podlagi faze II, stopnje A vodila EMEA/CHMP 2006

Površinska voda (OECD 201; 210)						
Testni organizem	Končna točka	PEC (mg/l)	Faktor negotovosti	EC ₅₀ /NOEC (mg/l)	PNEC (mg/l)	Kvocien tveganja
<i>D. subspicatus</i>	Inhibicija rasti	0,0001	1.000	7,3	0,0073	0,014
<i>D. subspicatus</i>	Inhibicija rasti	0,0001	1.000	7,9	0,0079	0,013
<i>Oryzias latipes</i>	Preživetje, rast	0,0001	1.000	> 100 ⁵	0,1	0,001
Podzemna voda (OECD 211)						
<i>D. magna</i>	Reprodukcija	0,000025	10	0,0012	0,00012	0,208
<i>D. magna</i>	Imobilizacija	0,000025	1.000	2,59	0,00259	0,097
Mikroorganizmi (OECD 209)						
Mikrobi	Inhibicija dihanja	0,0001	1.000	> 100	0,1	0,001
Mikrobi	Inhibicija dihanja	0,0001	10	100	10	0,00001
Ostali testi (ribe)						
<i>D. rerio</i>	Koagulacija zarodka, neuspešno izleganje, deformacije, zastoj rasti	0,0001	10	12,6	1,26	0,000079
<i>D. rerio</i>	Stopnja izleganja ter smrtnost	0,0001	10	8	0,8	0,00013
<i>D. rerio</i>	Koagulacija zarodka, neuspešno izleganje, deformacije, zastoj rasti	0,0001	1.000	31	0,031	0,0032

Vir: prirejeno po Godoy et al. 2015; Astrazeneca, Environmental risk assessment data 2012; Grung et al. 2007.

Zgoraj (Preglednica 17) so predstavljeni kvocienti tveganja oz. razmerja med PEC in PNEC za beta blokator bisoprolol. Izračuni so za površinske vode, podzemne vode in mikroorganizme izvedeni po navodilih EMEA/CHMP 2006, pri čemer smo zaradi pomanjkanja relevantnih ekotoksikoloških podatkov za bisoprolol uporabili podatke za beta blokator metoprolol. Faktor negotovosti 10 je bil uporabljen, kadar smo razpolagali z NOEC, in faktor 1.000, kadar smo razpolagali z vrednostjo EC₅₀ oz. LC₅₀. Faktorji se uporabljajo zaradi negotovosti pri ekstrapolaciji podatkov med testnimi organizmi in organizmi v okolju, saj je okolje bistveno bolj kompleksen sistem, sestavljen iz različnih vrst organizmov z različnimi medsebojnimi vplivi. Poleg tega se v okolju nahajajo številne druge snovi, ki lahko med seboj reagirajo.

⁵ vrednost LC₅₀

Zelena alga *Desmodesmus subspicatus* se je med testnimi organizmi za opredelitev tveganja za površinske vode izkazala kot najbolj občutljiva, saj je razmerje med PEC/PNEC najvišje. Pri opredeljevanju tveganja za podzemne vode smo najvišji kvocient dobili pri testu reprodukcije vodne bolhe *Daphnia magna*, kjer bi bilo smiselno spremljati spremembe ob dolgotrajnih izpostavitvah. Pri testu inhibicije dihanja na mikroorganizmih je najvišji kvocient tveganja znašal 0,001, prazna vrednost, ki v tem primeru znaša 0,1 ni bila presežena. Prazna vrednost v nobenem izmed testov, ki jih določa vodilo EMEA/CHMP 2006, ni bila presežena. Kvocienti tveganja so tudi v ostalih testih pod določeno prazno vrednostjo 1. Bisoprolol zaradi nizke lipofilnosti ($K_{OW} < 3$) ne predstavlja nevarnosti za bioakumulacijo, zato uporaba biokoncentracijskega faktorja v stopnji B ni potrebna. Prav tako ni potrebna izvedba ocene tveganja za kopenske organizme, saj je vrednost K_{OC} pod 4. Na podlagi kvocientov tveganja bisoprolol ne predstavlja tveganja za vodne organizme in mikroorganizme, ocene fizikalno-kemijskih lastnosti in usode pa potrjujejo varnost bisoprolola za kopenske organizme. Vodilo v tem primeru ne zahteva nadaljnjih postopkov.

Ker smo pri izračunu tveganja manjkajoče podatke za bisoprolol nadomestili s podatki metoprolola, smo se odločili za ponoven izračun PNEC vrednosti z uporabo dodatnega faktorja varnosti 10 (*Preglednica 18*). V izračun smo vključili ekotoksikološke podatke testnih organizmov, ki so se v prvotnem izračunu izkazali za najbolj občutljive. Pri ponovnem izračunu kvocientov tveganja smo ugotovili, da je mejna vrednost presežena pri testnem organizmu *D. magna*, ki se uporablja za opredelitev tveganja za podzemne vode. Vodilo v tem primeru predpisuje izvedbo stopnje B, kjer je potrebna dodatna presoja usode zdravila oz. njegovih metabolitov. Bisoprolol tudi z uporabo dodatnega varnostnega faktorja za površinske vode in mikroorganizme ne predstavlja tveganja.

Preglednica 18: Opredelitev tveganja za bisoprolol z uporabo dodatnega varnostnega faktorja

	Površinska voda	Podzemna voda	Mikroorganizmi
Testni organizem	<i>D. subspicatus</i>	<i>D. magna</i>	Mikroorganizmi
PEC	0,0001	0,000025	0,0001
PNEC z (EMEA/CHMP) varnostnimi faktorji	0,0073	0,00012	0,1
Dodatni varnostni faktor	10	10	10
PNEC z dodatnim varnostnim faktorjem	0,00073	0,000012	0,01
Kvocient tveganja	0,14	2,08	0,01

Vir: prirejeno po Godoy et al. 2015; Astrazeneca, Environmental risk assessment data 2012; Grung et al. 2007.

6 ZAKLJUČEK

V magistrski nalogi smo preverili naslednje hipoteze:

1. Ena od bolj prisotnih skupin zdravil v našem prostoru so inhibitorji beta adrenergičnih receptorjev.

To hipotezo potrjujemo. Inhibitor andrenergičnih receptorjev beta tablete Concor Cor 2,5 mg oz. bisoprolol so po podatkih IVZ oz. NIJZ z 1,01 % deležem števila receptov na lestvici desetih najpogosteje predpisanih zdravil, kjer zasedajo sedmo mesto. Pet miligramska različica bisoprolola pa je uvrščena na deseto mesto. To tezo smo preverili tudi z anketnim vprašalnikom, saj so podatki v literaturi obsegali le zdravila, ki so predpisana na recept. Po podatkih anketnega vprašalnika so bila kardiovaskularna zdravila druga najpogosteje uporabljena skupina zdravil s 25 % deležem uporabe med vsemi anketiranci.

2. Ljudje so slabo ozaveščeni glede racionalne rabe zdravil in njihovih posledic na zdravje ljudi in okolje.

Ta hipoteza je ovržena, saj so rezultati ankete pokazali zelo dobro ozaveščenost anketirancev o posledicah neracionalne rabe zdravil na zdravje ljudi, predvsem pa na okolje. Kar 87 % anketirancev meni, da prekomerna raba zdravil negativno vpliva na okolje. Dobra polovica anketiranih pa je seznanjena z vsaj eno okoljsko posledico.

3. Z uporabo sestavljenega modela bomo skušali preveriti razlike med uporabo okoljske ocene tveganja in oceno tveganja za zdravje ljudi – integrirane ocene tveganja.

Uporaba integriranega pristopa omogoča kakovostno in varno obdelavo dostopnih podatkov, ki so znanstveno podprti in omogočijo izdelavo realne ocene tveganja s kombinacijo podatkov pridobljenih z ekotoksikološkimi študijami in ekstrapolacijo v okolje z možnimi učinki na ljudi (predvidene koncentracije v površinski in podzemni vodi).

4. Bisoprolol glede na dostopne ekotoksikološke podatke sodi med zdravila z nizkim tveganjem za okolje.

Rezultati okoljske ocene tveganja, izvedene po navodilih vodila EMEA/CHMP (2006), našo hipotezo potrjujejo. Razmerja med PEC in PNEC vrednostmi oz. kvocienti tveganja so pri vseh testih strupenosti, ki se nanašajo na vodne organizme, pod prazno vrednostjo. Ocena fizikalno-kemijskih lastnosti ter usode pa potrjuje varnost bisoprolola za kopenske organizme.

Prekomerna oz. neracionalna raba zdravil sodi med najbolj pereče probleme sodobnega sistema zdravstva. Spremembe demografskih struktur, porast kroničnih nenalezljivih obolenj, posledičen pojav polifarmacije, naraščajoča ponudba zdravil v kombinaciji z vse večjimi potrebami po zdravstvenih storitvah predstavljajo resen izziv za številne institucije. Problem ima negativen učinek tako z ekonomskega kakor tudi z okoljskega stališča. Zdravila so namreč aktivne snovi, ki se preko odpadnih vod širijo v okolje, kjer predstavljajo potencialno nevarnost za kopenske in vodne organizme.

V magistrskem delu smo na podlagi ustrezne literature in podatkov, pridobljenih z izvedbo anketnega vprašalnika, sprva preverili dejansko porabo zdravil v Sloveniji. Ugotovili smo, da so najpogosteje uporabljena zdravila analgetiki, na drugem mestu jim sledijo kardiovaskularna zdravila, med katerimi so v ospredju inhibitorji beta adrenergičnih receptorjev. Poleg porabe smo proučili tudi zavedanje in poznavanje posledic prekomerne rabe ter način ravnanja z

odpadnimi zdravili. Rezultati so pokazali visoko stopnjo ozaveščenosti ter dobro poznavanje pomena pravilnega ravnanja z izrabljenimi in odpadnimi zdravili.

Na podlagi podatkov o porabi zdravil ter pregleda ekotoksikoloških študij smo se osredotočili na inhibitor beta adrenergičnih receptorjev bisoprolol, saj je ta skupina beta blokatorjev ustrezala vsem kriterijem, ki smo jih zastavili. Izbrana skupina beta blokatorjev se zelo pogosto uporablja in je zaradi tega pogosto zaznana v vzorcih odpadnih ter površinskih vod. Pomembno dejstvo pri izbiri je bila potencialna nevarnost bisoprolola za okolje in zdravje ljudi.

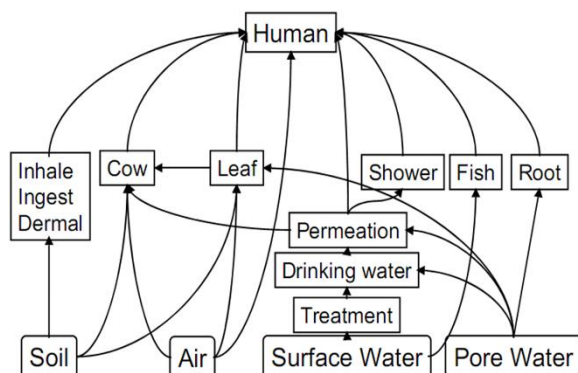
Opredelitev tveganja bisoprolola na okolje je bila izdelana v skladu z navodili EMEA/CHMP (2006) vodila. V fazi I smo na podlagi enačbe izračunali PEC v površinski vodi in ugotovili, da predvidena koncentracija v okolju 0,0001 mg/l presega predpisano mejno vrednost. Sledila je izvedba faze II (stopnja A), kjer smo ugotovili, da bisoprolol ne presega mejnih vrednosti K_{ow} in K_{oc} in posledično ne predstavlja nevarnosti za bioakumulacijo ter vezavo na sedimente, s tem pa ne ogroža kopenskih ekosistemov. V nadaljevanju smo zaradi pomanjkanja relevantnih podatkov o usodi ter ekotoksikologiji bisoprolola uporabili podatke za beta blokator metoprolol. Izbira je temeljila na primerjavi fizikalno-kemijskih parametrov ter farmakološke strukture. Biološka razgradljivost metoprolola ni dosegla mejne vrednosti, v dostopnih podatkih je bila podana le 10 % mineralizacija, zato je bila potrebna izvedba testa aerobne in anaerobne transformacije v vodnih sedimentih. Ta je v literaturi opredeljena kot zanemarljiva.

Pri proučevanju učinkov na vodne organizme smo najnižjo vrednost NOEC, ki je znašala 0,00012 mg/l, zaznali pri testu reprodukcije vodne bolhe *D. magna*. Razmerja med PEC in PNEC so bila pri vseh testnih organizmih pod mejno vrednostjo 1 oz. 0,1, ki velja za mikroorganizme, kar pomeni, da bisoprolol ne predstavlja tveganja za površinske vode, podzemne vode in mikroorganizme. Zaradi pomanjkanja relevantnih podatkov ter uporabe nadomestnih smo se odločili za ponoven izračun kvocientov tveganja z uporabo dodatnega varnostnega faktorja 10. V izračun smo vključili ekotoksikološke podatke testnih organizmov, ki so se v prvotnem izračunu izkazali za najbolj občutljive. Mejna vrednost je bila presežena le pri testnem organizmu *D. magna* (2,08 mg/l), ki se uporablja za opredelitev tveganja za podzemne vode. Vodilo v tem primeru predpisuje izvedbo dodatne presoje usode zdravila oz. njegovih metabolitov v stopnji B.

Ključne ugotovitve

- Poraba zdravil kljub ukrepom ter prizadevanjem še vedno narašča. Tranzicijske države se še vedno soočajo z neracionalno rabo zdravil na eni ter pomanjkanjem zdravil in ustreznih zdravstvenih storitev po drugi strani. V teh državah prevladuje neracionalna raba antibiotikov, ki se izdajajo na neustrezen način, s strani nekompetentnih oseb, pogosto za obolenja, kjer nimajo učinka. V razvitih državah se srečujemo s pojavom polifarmacije, dnevnim jemanjem več različnih vrst zdravil, kar je posledica spremembe starostne strukture prebivalstva ter širjenja kroničnih nenalezljivih bolezni.
- Zdravila so aktivne snovi, ki se preko kanalizacije širijo v različne ekosisteme. Med beta blokatorji je najpogosteje zaznan metoprolol. Čeprav gre za koncentracije merjene v μg oz. ng, lahko te snovi ali njihovi metaboliti povzročijo biološki učinek.
- V vodnih organizmih so določeni organi, organski sistemi ali receptorji praktično identični ali podobni našim, zato obstaja možnost delovanja ostankov aktivnih snovi na ostale izpostavljene, t. i. netarčne organizme. Sintetični estrogen EE_2 ter nekatere druge aktivne snovi, kot je npr. beta blokator propanolol, lahko delujejo do 100-krat bolj toksično za manj razvite organizme, pa čeprav v svojih telesih nimajo ustreznih receptorjev.

- Najpogosteje uporabljena zdravila v Sloveniji so analgetiki ter kardiovaskularna zdravila. V anketi, ki smo jo izvedli, so slednja obsegala 25 % delež med vsemi zdravili.
- Ekotoksikološki podatki za bisoprolol še niso dostopni, kar otežuje izvedbo integrirane ocene tveganja. Pri tem smo si pomagali s podatki o metoprololu in uporabo varnostnih faktorjev.

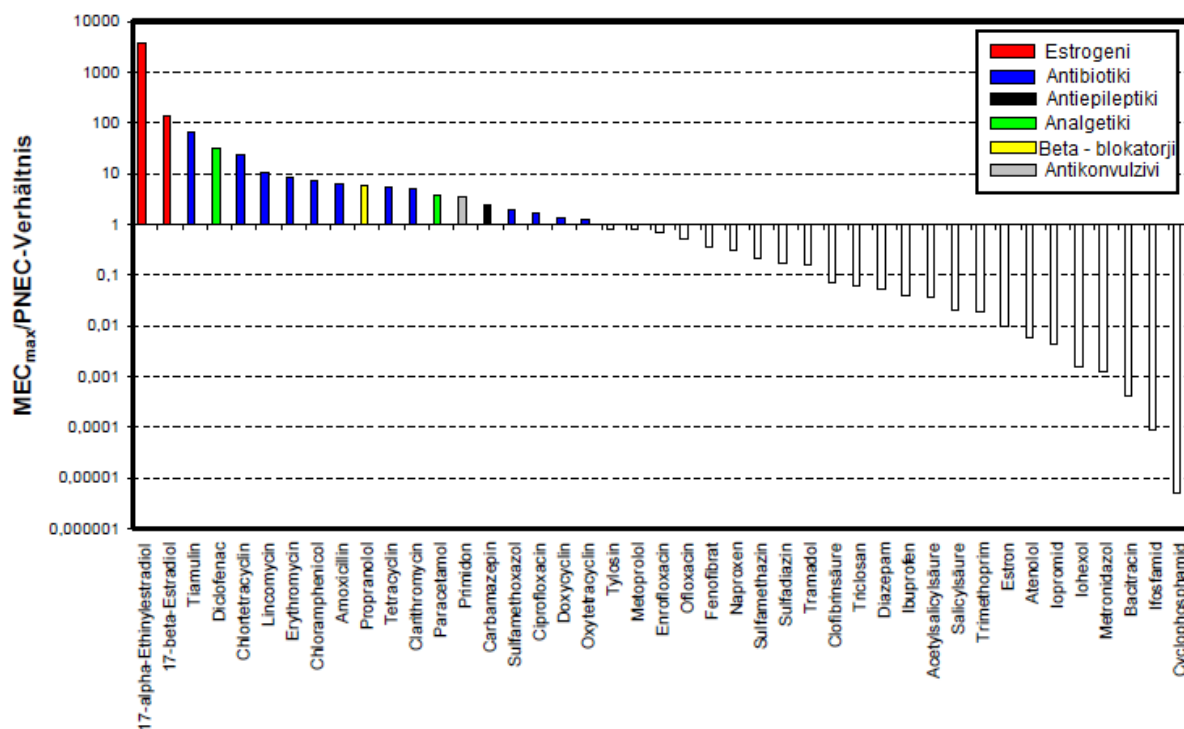


Slika 11: Shematičen prikaz uporabe integrirane ocene tveganja

Vir: Kolar 2014.

- Kvocienti tveganja za bisoprolol v oceni tveganja, ki je bila izvedena po navodilih vodila EMEA/CHMP 2006, niso presegli mejnih vrednosti. Pri uporabi dodatnega varnostnega faktorja, ki smo ga uvedli na lastno pobudo, je bil kvocient tveganja presežen v testu strupenosti za podzemne vode.

Določanje stopnje tveganja za okolje in zdravje ljudi je kljub napredni analitski tehnologiji še vedno zelo omejeno. Glavni razlog ne predstavlja le ogromno število biološko aktivnih snovi in njihovih metabolitov, ampak je relevantnost raziskav in rezultatov povezana z daljšim časovnim obdobjem. Primeri 17α -etinilestradiola, diklofenaka in rezistence zaradi neracionalne rabe antibiotikov opozarjajo na kompleksnost in nepredvidljivost toksičnih učinkov zaradi nekontroliranega širjenja mešanic zdravilnih učinkovin (Kümerrer 2010). Dosedanje proučevanje problematike poteka v obliki ozko usmerjenih (case by case) študij, kjer se metodologija določanja usode in tveganja pa tudi sami zaključki raziskav v določenih primerih zelo razlikujejo. Kontradiktornost rezultatov opozarja na zapletenost samega problema. Bergmann in sodelavci (2011) so združili različne študije in na podlagi obstoječih podatkov izračunali kvociente tveganja ($MEC_{MAX}/PNEC$ razmerje) za posamezne skupine zdravil v vodnih ekosistemih. Kvocienti tveganja se gibljejo od 10.000 za kontraceptiv EE_2 pa do 0,00006 za citostatik ciklofosfamid (Slika 12) (Bergmann et al. 2011; BIO intelligence service 2013).



Slika 12: Kvocienti tveganja za posamezne skupine zdravil v vodnem okolju

Vir: prirejeno po: Bergmann et al. 2011.

Po izračunih Bergmanna in drugih največje tveganje predstavljajo sintetični estrogeni, antibiotiki in analgetiki. Pri tem je potrebno dodati, da so bili pri izračunu kvocientov uporabljeni visoki faktorji ocene, kar govori o visoki negotovosti in pomanjkljivih podatkovnih bazah, saj se ti večinoma nanašajo na specifične primere (Bergmann et al. 2011; BIO intelligence service 2013). Programi monitoringa kemikalij še ne vključujejo monitoringa ostankov farmacevtskih sredstev. Predlog Evropske komisije o vključitvi treh aktivnih snovi (diklofenak, 17 α -etinilestradiol, 17 β -estradiol) izmed dveh najbolj ogrožajočih skupin zdravil na seznam prednostnih snovi vodne direktive je bil le delno uresničen. Tri zdravila so sedaj vključena na t. i. opazovalni seznam, s ciljem pridobiti podatke za lažje določanje ustreznih ukrepov za obvladovanje tveganja, ki ga predstavljajo omenjene snovi. V primeru, da bo predlog dokončno potrjen, bodo predlagane snovi v vseh državah članicah vključene v monitoring. Spremljanje bo potekalo najmanj enkrat letno na točno določenih lokacijah za obdobje štirih let. Določitev okoljskih standardov bo sledilo v naslednjem pregledu seznama prednostnih snovi (BIO intelligence service 2013; Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta o določitvi okvira za ukrepe Skupnosti na področju vodne politike 2000).

Naša študija je raziskovala področje kardiovaskularnih zdravil, ki so po podatkih NIJZ tudi pogosto uporabljena skupina (*Preglednica 4, Preglednica 5*). Glede na dobljene rezultate je previdnost potrebna, zlasti pa so pomembne dodatne ekotoksikološke raziskave za bisoprolol, da lahko z gotovostjo rečemo, ali ta skupina zdravil predstavlja tveganje za okolje in posledično umestitev na seznam prednostnih snovi vodne direktive ali ne.

7 LITERATURA IN VIRI PODATKOV

Amin, N. (2011). Use and misuse of antibiotics. *Ibrahim Cardiac Medical Journal*. Dhaka, 1, št. 2, str. 7–9.

APO – Bisoprolol tablets. Medmrežje:

http://secure.healthlinks.net.au/content/apo/index_pi_apo.cfm?product=txpbisop (8. 4. 2016).

Apotex inc. (2004). Apo – bisoprolol. Bisoprolol fumarate tablets. Medmrežje:

<http://www.promopharm-lb.com/pdf/Bisoprolol.pdf> (10. 4. 2016).

Apotex inc. (2011). Apo – bisoprolol tablets. Medmrežje:

<https://gp2u.com.au/static/pdf/A/APO-BISOPROLOL-PI.pdf> (13. 4. 2016).

Astrazeneca. (2012). Environmental risk assessment data – Metoprolol. Medmrežje:

<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/Metoprolol-Succinate.pdf> (13. 5. 2015).

Bbosa, G. S., in Mwebaza, N. (2013). Global irrational antibiotics/antibacterial drugs use: A current and future health and environmental consequences. Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. *Formatex*. Medmrežje:

<http://www.formatex.info/microbiology4/vol3/1645-1655.pdf> (3. 3. 2015).

Bergman, A. et al. (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012.

Medmrežje: http://www.unep.org/pdf/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf (2. 3. 2015).

Bergmann, A. et al. (2011). Zusammenstellung von monitoringdaten zu

umweltkonzentrationen von arzneimitteln. Umweltbundesamt. Let. 66, str. 37. Medmrežje:

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf> (16. 7. 2015).

BIO intelligence service. (2013). Study on the environmental risks of medicinal products.

Final report prepared for Executive agency for health and consumers. Medmrežje:

http://ec.europa.eu/health/files/environment/study_environment.pdf (9. 3. 2015).

Borchard, U. (1998). Pharmacological properties of beta – adrenoceptor blocking drugs.

Journal of clinical and basic cardiology. Gablitz, 1, št. 1, str. 5–9. Medmrežje:

<http://www.kup.at/kup/pdf/10.pdf> (27. 8. 2015).

British hypertension society. (2008). Beta – adrenoceptor antagonists (beta – blockers).

Medmrežje: [http://www.bhsoc.org/pdfs/therapeutics/Beta-](http://www.bhsoc.org/pdfs/therapeutics/Beta-adrenoceptor%20Antagonists%20(Beta-Blockers).pdf)

[adrenoceptor%20Antagonists%20\(Beta-Blockers\).pdf](http://www.bhsoc.org/pdfs/therapeutics/Beta-adrenoceptor%20Antagonists%20(Beta-Blockers).pdf)

(6. 8. 2015).

Cafam Droguerias. Medmrežje: [https://www.drogueriascafam.com.co/9418/lopresor-tab-50-](https://www.drogueriascafam.com.co/9418/lopresor-tab-50-mg.jpg)

[mg.jpg](https://www.drogueriascafam.com.co/9418/lopresor-tab-50-mg.jpg) (25. 7. 2016).

Calisto, V., in Esteves, V. I. (2009). Psychiatric pharmaceuticals in the environment. V:

Chemosphere. Notthingam, 77, št. 10, str. 1257–1274. Medmrežje:

[https://www.researchgate.net/publication/222723283_Psychiatric_pharmaceuticals_in_the_e](https://www.researchgate.net/publication/222723283_Psychiatric_pharmaceuticals_in_the_environment)
[nvironment](https://www.researchgate.net/publication/222723283_Psychiatric_pharmaceuticals_in_the_environment) (9. 3. 2015).

- Celiz, M. D. et al. (2009). Pharmaceutical metabolites in the environment: analytical challenges and ecological risks. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 28, št. 12. Medmrežje: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1897/09-173.1/full> (9. 3. 2015).
- Center for disease control and prevention (CDC). (2015). Antibiotics/antimicrobial resistance. Medmrežje: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html> (30. 3. 2015).
- Chowdhury, P., in Borah, J. M. (2012). Soft glucocorticoids: eye – targeted chemical delivery systems and retrometabolic drug design. Intech. Medmrežje: <http://www.intechopen.com/books/glucocorticoids-new-recognition-of-our-familiar-friend/soft-glucocorticoids-eye-targeted-chemical-delivery-systems-cdss-and-retrometabolic-drug-design-a-re> (16. 6. 2015).
- Christen, V. et al. (2010). Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based in their mode of action. V: *Aquatic toxicology*. 96, št. 3, str. 167–181. Medmrežje: https://www.researchgate.net/profile/Karl_Fent/publication/40869414_Highly_active_human_pharmaceuticals_in_aquatic_systems_A_concept_for_their_identification_based_on_their_mode_of_action/links/55ccb48908aef0f107835a17.pdf (11.3.2015).
- Čižman, M. (2013). Ambulantno predpisovanje antibiotikov v Sloveniji. *Milan Čižman v imenu nacionalne komisije za smotno rabo protimikrobnih zdravil v Sloveniji*. Medmrežje: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/posvet_antibiotiki_2013/clanek_predp_antibiot_v_Slo_Cizman_2013.pdf (20. 3. 2015).
- Čižman, M. (2013). Dan antibiotikov 2013. *Milan Čižman v imenu nacionalne komisije za smotno rabo protimikrobnih zdravil v Sloveniji*. Medmrežje: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/posvet_antibiotiki_2013/clanek_Cizman_antibiotiki_2013.pdf (20. 3. 2015).
- Damstra, T. et al. (2002). Global assessment of the state of science of endocrine disruptors. IPCS/WHO. Medmrežje: <http://www.who.int/ipcs/publications/en/toc.pdf> (16. 4. 2015).
- Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta o določitvi okvira za ukrepe Skupnosti na področju vodne politike. *Ur. l. EU*, št. 2000/60/ES, str. 294–297.
- ECDC. Geographical distribution of antimicrobial consumption. Medmrežje: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx (17. 3. 2013).
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2015). Antimicrobial consumption interactive database: ESAC – Net 2015 Medmrežje: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx (17. 3. 2015).
- European medicines agency/Committee for medicinal products for human use (EMA/CHMP). (2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, Velika Britanija. Medmrežje: http://www.edc-com.eu/pdf/emea_environmental_risk_assessment.pdf (18. 4. 2016).
- Fent, K. et al. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*. 76, št. 2, str. 122–159. Medmrežje: http://ac.els-cdn.com/S0166445X05003267/1-s2.0-S0166445X05003267-main.pdf?_tid=865fcc4c-2da0-11e6-9ae3-0000aab0f02&acdnat=1465407995_3e93ed2a1e6a03722a1dd2fcc4305abf (16. 4. 2015).

Ferrari, F. et al. (2011). Exposure of the main Italian river basin to pharmaceuticals. *Journal of toxicology*. Let. 2011, str. 1–5.

Godoy, A. A. et al. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment – A review. *Chemosphere*. Nottingham, 138, str. 282–289.

Goossens, H. et al. (2007). Comparison of Outpatient Systemic Antibacterial Use in 2004 in the United States and 27 European Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 44, št. 8, str. 1091–1095. Medmrežje: <http://cid.oxfordjournals.org/content/44/8/1091.full.pdf> (10. 3. 2015).

Grung, M. et al. (2007). Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on EMEA guideline. *Ecotoxicology and environmental safety*. 71, št. 2, str. 4–10. Medmrežje: https://www.researchgate.net/publication/5780570_Environmental_Assessment_of_Norwegian_Priority_Pharmaceuticals_Based_on_the_EMEA_Guideline (24. 5. 2016).

Guo, J. et al. (2015). Toxicological and ecotoxicological risk – based prioritization of pharmaceuticals in the natural environment. *Environmental toxicology and chemistry*. 35, št. 6, str. 1–8.

Hoebert, J. M. (2013). Cross – country variation in medicines use. A pharmaceutical system perspective. Utrecht. Medmrežje: <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/273224/hoebert.pdf?sequence=1> (19. 3. 2015).

Holloway, K. A., in van Dijk, L. (2011). The world medicines situation. Rational use of medicines. World health organization (WHO). Medmrežje: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18064en/s18064en.pdf> (3. 3. 2015).

Holloway, K. A. et al. (2013). Have we improved use of medicines in developing and transitional countries and do we know how to? Two decades of evidence. *Tropical medicine and international health*. 18, št. 6, str. 656–664. Medmrežje: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12123/epdf> (19. 3. 2015).

INRUD Bibliography. Medmrežje: <http://www.inrud.org/Bibliographies/INRUD-Bibliography.cfm> (15. 3. 2015).

Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ). (2012). Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2012. Medmrežje: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/ambulantno_predpisovanje_zdravil_v_slo_po_atc_klasifikaciji_2012.pdf (2. 3. 2015).

Klabunde, R. E. (2013). Beta – adrenoreceptor antagonists (beta – blockers). Cardiovascular pharmacology concepts. Marian university college of osteopathic medicine, Indiana. Medmrežje: <http://cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers> (27. 8. 2015).

Kolar, L. (2014). Okoljski onesnaževalci – različne skupine in posledice. Visoka šola za varstvo okolja Velenje, študijsko gradivo. Medmrežje: <https://88.200.50.2/vis/main.asp> (10.2.2014).

- Kümmerer, K. (2010). Pharmaceuticals in the environment. Medmrežje: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbmxiZmx1ZW50ZXNtYWVzdHJpYXxneDozZmZmMTIxZjZkYmY1NzU2> (2. 3. 2015).
- Küster, A. et al. (2010). Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in European union: a case study with β – blocker atenolol. *Integrated environmental assessment and management*. 6, št. 1, str. 514–523.
- Lahti, M. (2012). The fate aspects of pharmaceuticals in the environment: Biotransformation, sedimentation and exposure of fish. *Jyväskylä studies in biological and environmental science*. Jyväskylä, št. 239, str. 10–41.
- Lee, G. C. et al. (2014). Outpatient antibiotic prescribing in the United states: 2000 to 2010. *Biomed central medicine*. 96, št. 12, str. 2–7. Medmrežje: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066694/pdf/1741-7015-12-96.pdf> (5. 3. 2015).
- Management sciences for health. (2012). MDS – 3: Managing access to medicines and health technologies. Arlington. Medmrežje: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19577en/s19577en.pdf> (15. 3. 2015).
- Mansoor, A. H., in Kaul, U. (2009). Beta – blockers in cardiovascular medicine. Supplement of Japi. 57, str. 7–8. Medmrežje: http://www.japi.org/special_issue_2009/article_02.pdf (6. 8. 2015).
- Medical News Today. Medmrežje: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/173068.php> (28. 8. 2015).
- Medicines and healthcare products regulatory agency – MHRA. (2010). Medmrežje: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con079198.pdf> (13. 4. 2016).
- Mehinto, A. C. (2009). *Impacts of the human pharmaceutical diclofenac in the aquatic environment*. Doktorska disertacija. University of Exeter, Velika Britanija. Medmrežje: <https://ore.exeter.ac.uk/repository/bitstream/handle/10036/94969/MehintoA.pdf?sequence=2> (15. 3. 2015).
- Merck (2001). Bisoprolol. Cardioselective beta – blocker. Damstadt, Nemčija. Medmrežje: <http://www.bisoprolol-slides.info/homesite/teaser.pdf> (23. 4. 2015).
- Monteiro, S. C., in Boxall, A. B. A. (2010). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Medmrežje: <https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwja2pSq9pPNAhWDOxQKHfgIC9AQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcontent%2Fdocument%2Fdocument%2Fdownloadaddocument%2F9781441911568-c2.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-855570-p173915867&usq=AFQjCNFLCAHy2HWw1igLyR-wmOh1zkoUA> (9. 3. 2015).
- Nacionalni inštitut za varovanje zdravja (NIJZ). (2013). Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji. Medmrežje: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_ambulantno_predpisanih_zdravil_2013_2.pdf (2. 3. 2015).
- National center for health statistics (NCHS). (2013). Health, United States 2013. With special feature on prescription drugs. Hyattsville, Maryland. Medmrežje: <http://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus13.pdf> (3. 3. 2015).

OECD. (2012). OECD Health data. Medmrežje: <http://www.oecd-ilibrary.org/sites/9789264183896-en/03/11/index.html?itemId=/content/chapter/9789264183896-38-en&csp=45f4df11dc99cd2019aa9aa30865f74f> (18. 3. 2015).

Pharmahost. Medmrežje: http://www.pharmahost.org/support/index.php?title=Acetylsalicylic_Acid (16. 6. 2015).

Podgrajšek, M. (2015). Spletna lekarna, pogosta vprašanja povezana z izdajo zdravil. Medmrežje: http://www.spletnalekarna.net/images/document/Zakonodaja_MP.pdf (6. 3. 2015).

Rademaker, W. in de Lange, M. (2009). The risk of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Dutch journal for water management*. Memrežje: http://www.groenegezondheid.nl/admin/myuploads/Media/rademakerdelange2009_translated.pdf (14. 4. 2015).

Rajapakse, N. et al. (2002). Combining xenoestrogens at levels below individual no – observed – effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. Centre of toxicology, School of pharmacy, London, Velika Britanija. 110, št. 9, str. 917–920. Medmrežje: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240992/pdf/ehp0110-000917.pdf> (5. 5. 2015).

Reinert, R. et al. (2005). Antimicrob agents. V: Goossens, H. (2007). The Relationship between antibiotic use and resistance: the not so obvious evidence. Univerza v Antwerpnu.

Snyder, S. A. et al. (2003). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disruptors in water: Implications for the water industry. *Environmental engineering science*. 20, št. 5. Medmrežje <http://faculty.washington.edu/korshin/Class-486/EES-review-2003.pdf> (15. 3. 2015).

Sopko, K. (2010). Pharmaceuticals in the Environment: An Overview & Brief Insight into Northeast Ohio. Medmrežje: http://www.cwru.edu/med/epidbio/mphp439/Pharmaceuticals_Environment.pdf (12. 3. 2015).

World health organization (WHO). (2002). Promoting rational use of medicines: Core components – Policy perspective on medicines. Ženeva, Švica. Medmrežje: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf> (3. 3. 2015).

World health organization (WHO). (2009). Medicines use in primary care in developing and transitional countries. Ženeva, Švica. Medmrežje: http://www.who.int/medicines/publications/primary_care_8April09.pdf (3. 3. 2015).

Ying, G., G. et al. (2004). Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in reclaimed water in Australia. Australian water conservation and reuse research program. Medmrežje: http://www.clw.csiro.au/publications/awcrrp/AWCRRP_1H_Final_27Apr2004.pdf (2. 3. 2015).

8 PRILOGE

Priloga 1: Anketni vprašalnik o porabi in posledicah prekomerne rabe zdravil

ANKETNI VPRAŠALNIK O PORABI IN POSLEDICAH PREKOMERNE RABE ZDRAVIL

V magistrskem delu z naslovom *Pregled najpogosteje uporabljenih zdravil v Sloveniji in izdelava modela integrirane ocene tveganja za inhibitorje beta adrenergičnih receptorjev zdravila za zniževanje krvnega tlaka*) želim izdelati model, s katerim bo mogoče določiti tveganje na okolje zaradi rabe omenjenih zdravil. Zato Vas vljudno prosim, če nekaj časa namenite izpolnjevanju tega vprašalnika, ki je ključni del raziskave. Sodelovanje je povsem anonimno.

1. Katera zdravila najpogosteje uporabljate?

- a. Za srce
- b. Za nižanje krvnega tlaka
- c. Za zdravljenje sladkorne bolezni
- d. Za zniževanje holesterola
- e. Antibiotike
- f. Proti bolečinam in vročini
- g. Proti stresu (pomirjevala, uspavala)
- h. Za zdravljenje epilepsije

2. Kolikokrat letno kupite zdravilo v lekarni?

- a. 1–4 krat
- b. 4–10 krat
- c. Več kot 10 krat

3. Katere vrste zdravil so to?

- a. Za lajšanje bolečin
- b. Protivročinska
- c. Protivnetna
- d. Za zdravljenje visokega tlaka
- e. Bio – zdravila, čaji, zelišča ...
- f. Druga: _____

4. Ali menite, da neprimerna raba zdravil vpliva na okolje?
 - a. Da
 - b. Ne

5. Ste slišali za kakšno okoljsko posledico neprimerne rabe zdravil?
 - a. Da
 - b. Ne

6. Kam odlagate odpadna zdravila?
 - a. V hišne smeti
 - b. V kanalizacijo
 - c. V lekarni

7. Kaj je za okolje po Vašem mnenju bolj nevarno?
 - a. Neprimerno odlaganje
 - b. Prekomerna raba zdravil

8. Ali kdaj prekoračite predpisano količino zdravila?
 - a. Da
 - b. Ne

9. Koliko različnih zdravil jemljete vsak dan?
 - a. 0
 - b. 1
 - c. 2
 - d. 3
 - e. 4
 - f. 5 in več

10. Ste že slišali za hormonske motilce?
 - a. Da
 - b. Ne

Iskreno se Vam zahvaljujem za Vaš čas in sodelovanje.
Gaber Hribernik