

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2



OSREDNJI TEMI:
MITI IN RESNICE O ZDRAVJU
STAROSTNIKI



Pot do zdravja

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

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

www.kemofarmacija.si





ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Tomaž Vovk
Marko Anderluh

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočever Glavač

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Darja Frankič
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Aleš Obreza
Nina Pisk
Sonja Rupret

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

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.500 izvodov

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

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

UVODNIK

Druga številka Farmacevtskega vestnika je pred nami. V njej smo združili zelo pe-rečo tematiko in tematsko zelo obsežno temo, ki obe naslavljata širok krog bralcev revije.

Tematika »Miti in resnice o zdravju« je namenjena kritični obravnavi izdelkov, ki se pojavljajo na trgu kot prehranska dopolnila in obljublajo malodane čudežne učinke na telo. Tako smo pod drobnogled vzeli izdelke za odpravljanje zakisanosti telesa, detoksifikacije jeter in čudežne pripravke za hujšanje, ki jih omenjamo kar v nativni angleški besedi –»Fat burners«. Gre za izdelke, pri katerih proizvajalci in prodajalci zelo agresivno in na dvomljivih temeljih slonečih trditvah naslavlajo laično javnost z namenom čim uspešnejše komercializacije. Pri tem želimo strokovni javnosti podati jasna, z dokazi podprta dejstva o smiselnosti uporabe tovrstnih izdelkov. Ta niz tematik zaokrožujemo s prispevkom o prehranskih dopolnilih kot morebit-nemu viru doping kontaminantov tako v svetu profesionalnega športa, kot tudi v rekreativnem športu.

Osrednja tema tokratne številke je »Zdravljenje starostnikov«. Dejstvo, da se slo-venska populacija stara, ni novo in četudi ga lahko pripišemo uspehu sodobne medicine, po drugi strani prinaša mnogo družbenopolitičnih izzivov. Pokojninsko reformo bomo pustili pristojnim resorjem, farmacevti pa kot pomemben deležnik na področju javnega zdravja želimo in moramo tej tematiki posvečati vso potrebno pozornost na nivoju oskrbe, svetovanja in izdajanja zdravil za populacijo starost-nikov. Navkljub številnim dosežkom, ki sta jih farmacija in medicina razvili v zdra-vljenju in lažšanju bolezenskih stanj starostnikov, pa se še vedno spopadamo s problemom polifarmacije. Znano je, da v primeru istočasnega jemanja šestih zdra-vil in več zelo težko predvidimo vse medsebojne interakcije med zdravili, zato je pomembna optimizacija in racionalizacija pri zdravljenju starejše populacije bolni-kov. V prispevkih bodo predstavljene epidemiološke in specifične lastnosti sta-rostnikov, ki lahko vplivajo na spremenjeno delovanje zdravil. Posledično se farmakoterapija starostnikov lahko razlikuje od ostale populacije. Na osnovi pri-spevka, ki obravnava farmacevtske oblike se bomo naučili kako lahko starostni-kom olajšamo jemanje zdravil in tako pripomoremo k boljšemu sodelovanju. Farmakoterapijo starostnikov lahko izboljšamo tudi s preprečevanjem neprimer-nega predpisovanja zdravil, na kar opozarjajo avtorji raziskave predpisovanja zdra-vil starostnikom v Sloveniji. Sledijo pregledni prispevki, ki obravnavajo nekatere izmed pogostejših bolezni starostnikov kot so ishemična možganska kap, de-menca, nespečnost in depresija. Nadaljujemo pa še s krajšimi prispevki z zanimi-vimi kliničnimi primeri starostnikov, ki so vezanih na teme preglednih prispevkov. Prepričani smo, da vas bo tudi ta številka Farmacevtskega vestnika pritegnila k branju in da boste s pomočjo prebranih informacij obogatili svoje znanje.

prof. dr. Borut Štrukelj
izr. prof. dr. Tomaž Vovk
izr. prof. dr. Marko Anderluh



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 59** **Matjaž Jeras**
Miti ter znanstveno podprti dokazi o smislu in možnosti vplivanja na kislinskobazno in elektrolitsko homeostazo človeškega organizma /
Myths and scientifically backedup proofs regarding the sense and possibility of influencing acido-base and electrolytic homeostasis in humans
- 69** **Samo Kreft**
Miti in resnice o detoksifikaciji jeter z zdravilnimi rastlinami in prehranskimi dopolnili /
Myths and truths about detoxification of liver with medicinal plants and food supplements
- 77** **Lovro Žiberna**
Doping in uporaba prehranskih dopolnil v športu /
Doping and use of food supplements in sports
- 85** **Žiga Jakopin**
»Fat burners« – čudežna prehranska dopolnila za izgorevanje maščob: od mitov do resnice /
»Fat burners« – miraculous weight-loss dietary supplements: from myth to reality
- 97** **Mojca Gabrijelčič Blenkuš, Monika Robnik**
Starostniki: od epidemiologije do specifičnih lastnosti populacije - nekateri spregledani (javno)zdravstveni problemi starejših /
Older adults: from epidemiology to the specific characteristics of the population - some of the overlooked (public) health problems of the older adults population
- 107** **Mojca Kerec Kos, Tomaž Vovk**
Zakaj je lahko učinek zdravil pri starostnikih drugačen? /
Why drugs act differently in elderly?
- 115** **Mirjana Gašperlin, Alenka Zvonar Pobirk**
Starostnikom prijazne farmacevtske oblike /
Older patients friendly dosage forms
- 123** **Milica Gregorič Kramberger**
Demenca je izziv sodobne družbe /
Dementia is a challenge of modern society
- 129** **Zorica Cvetojevič, Janja Pretnar Oblak**
Ishemična možganska kap - posebnosti pri zdravljenju starostnikov /
Ischemic stroke - specificities in the treatment of the elderly
- 137** **Vita Štukovnik**
Nefarmakološko zdravljenje nespečnosti pri starostnikih /
Nonpharmacological treatment of late-life insomnia
- 145** **Janja Jazbar, Igor Locatelli, Mitja Kos**
Obseg in značilnosti neprimerne predpisovanja zdravil za starostnike v Sloveniji /
Extent and nature of inappropriate medication prescribing among elderly in Slovenia
- 153** **Maja Tršinar**
Zdravljenje depresije pri starostnikih /
Treating depression in the elderly

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

- 161** **Nina Pisk**
Optimizacija zdravljenja z nekaterimi zdravili pri bolnici po možganski kapi z disfagijo
- 167** **Tina Morgan**
Vloga in pričakovani učinki zdravil pri srčnem popuščanju s prikazom primera
- 173** **Rebeka Milfelner – Ferik**
Težave povezane z zdravljenjem nespečnosti pri starostnikih - primer iz prakse farmacevta svetovalca
- 177** **Teja Glavnik**
Izzivi in nove priložnosti pri obravnavi dementnega bolnika v lekarni /
Challenges and new opportunities in management of a dementive patient in a community pharmacy

MITI TER ZNANSTVENO PODPRTI DOKAZI O SMISLU IN MOŽNOSTI VPLIVANJA NA KISLINSKO- BAZNO IN ELEKTROLITSKO HOMEOSTAZO ČLOVEŠKEGA ORGANIZMA

MYTHS AND SCIENTIFICALLY BACKED- UP PROOFS REGARDING THE SENSE AND POSSIBILITY OF INFLUENCING ACIDO-BASE AND ELECTROLYTIC HOMEOSTASIS IN HUMANS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

² Celica, biomedicinski center d.o.o.,
Tehnološki park 24, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matjaz.jeras@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Zaradi zelo natančnega in razmeroma odpornega, predvsem pa za življenje ključnega uravnavanja fizioloških vrednosti pH in elektrolitov v človeški krvi, so trditve, da lahko s pretežno ali celo izključno uporabo bazičnih hranil in prehranskih dopolnil razkisamo organizem ter tako izboljšamo njegovo zdravje oziroma vplivamo na stanje nekaterih bolezni, močno vprašljive. V prispevku smo najprej opisali osnove homeostatskih mehanizmov, ki omogočajo vzdrževanje kislinsko-baznega in elektrolitskega ravnovesja ter nekatera patološka stanja, ki so posledica motenj njihovega delovanja. Nato pa smo se posvetili kritičnemu pregledu dostopne literature, da bi ugotovili ali obstajajo kakršni koli znanstveno podprti dokazi o koristih uživanja alkalne hrane in prehranskih dopolnil za preprečevanje ali izboljšanje nekaterih bolezenskih stanj, ki so pogosti spremljevalci sodobnega človeka. Ugotovili smo, da trenutno ni na voljo nobenih znanstvenih dokazov oz. študij, ki bi potrdile omenjene trditve.

KLJUČNE BESEDE:

kislinsko-bazno ravnovesje, elektroliti, homeostaza, alkalna prehrana, razkisanje organizma

ABSTRACT

Because of very precise and relatively robust life-supporting regulation of physiological pH and electrolyte composition of blood, the claims that the human organism can be deacidified by consuming alkaline diet and food supplements, which would in turn improve health and prevent some diseases or ameliorate their courses, is highly questionable. In this article we describe basic homeostatic mechanisms that provide maintenance of acid-base and electrolyte equilibria, as well as some pathologies caused by their malfunctions. Then we present the results of critical literature reviewing carried out to find any kind of scientifically confirmed proofs regarding disease-preventing or disease-improving benefits being attributed to consumption of alkaline foods and nutrient supplements. We conclude that currently there is no scientific evidence available to back-up these claims.

KEY WORDS:

acid-base equilibrium, electrolytes, homeostasis, alkaline diet, deacidification of organism



ALI STE VEDELI?

- Človeški organizem vzdržuje sistemsko vrednost pH v območju med 7,35 – 7,45.
- Sistemski vrednosti pH = 6,9 in pH = 7,9 sta nedružljivi z življenjem.
- Pred kmetijsko revolucijo so ljudje s prehrano zaužili več K kot Na (K : Na = 10 : 1), danes pa je to razmerje obrnjeno in obrnjeno (K : Na = 1 : 3).
- Tipična prehrana razvitega zahodnega sveta je vir viškov endogeno nastalih kislih presnovkov.
- Pri spremljanju vplivov alkalne prehrane, ki so jo uživali zdravi ljudje, so ugotovili, da je sistemsko vrednost pH v povprečju narasla za 0,014 enote, vrednost pH urina pa za 1,02 enote.

1 UVOD

Da lahko človeški organizem normalno deluje, mora zelo natančno vzdrževati pH vrednost krvi in znotrajceličnega prostora ter ustrezno elektrolitsko in tekočinsko ravnovesje.

Preglednica 1: Normalne vrednosti pH nekaterih telesnih tekočin (1, 2, 3, 4).

Table 1: Normal pH values of some body fluids (1, 2, 3, 4).

Telesna tekočina	Normalne vrednosti pH	Komentar
Arterijska kri	7,40 ± 0,05	Močno regulirano
Venska kri	7,35 ± 0,05	Močno regulirano
Znotrajcelična tekočina	6,0 - 7,4	Odvisno od vrste celice
Zunajcelična tekočina	7,35	Lahko variira (6,6 – 7,6)
Urin	4,0 – 8,0	Mejna vrednost pH za odstranjevanje kislin preko ledvic je 4,0 – 4,4
Slina	6,5 – 7,0	
Cerebrospinalna tekočina	7,3	
Želodčni sok	1,35 – 3,50	
Pankreasni sokovi	8,3	
Žolč	7,6 - 8,8	
Amnijska tekočina	8,5	
Vaginalna tekočina	< 4,7	
Semenska tekočina	7,2 – 8,4	

Homeostaza kislinsko-baznega ravnovesja temelji na ledvični, pljučni in jetrni funkciji ter na delovanju fizioloških pufrskih sistemov, v uravnavanju količine telesne vode in elektrolitov pa sodelujejo še koža, prebavila in endokrini sistem. V nadaljevanju bomo najprej v zgoščeni obliki predstavili osnovne homeostatske mehanizme in patološka stanja, ki se lahko pojavijo zaradi motenj njihovega delovanja, nato pa pregledali znanstvena dognanja v zvezi s pogostimi trditvami o smiselnosti, možnostih in načinih vplivanja na kislinsko-bazno in elektrolitsko ravnovesje organizma tako zdravih oseb kot bolnikov, v njihovem vsakdanjem življenju.

2 HOMEOSTAZA KISLINSKO-BAZNEGA RAVNOVESJA

Različne telesne tekočine imajo različne vrednosti pH, ki so bolj ali manj natančno oz. strogo uravnavane (Preglednica 1). Vzdrževanje fiziološko pomembnih intervalnih vrednosti pH je izjemno pomembno za normalno delovanje encimov oz. biokemijskih procesov znotraj in izven celic.

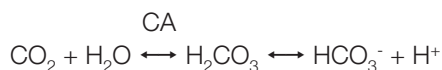
Z uživanjem uravnotežene prehrane in ob normalnem metabolizmu v telesu dnevno nastane med 15 in 20 molov prebitka kisline. Večina te je v obliki hlapne kisline H_2CO_3 (H^+ in HCO_3^-), ki nastane pri reakciji CO_2 z vodo. Manjši, nehlapni del kislin pa izvira iz presnovkov v obliki fosfatnih in sulfatnih ionov (3). Največ CO_2 nastane med katabolizmom ogljikovih hidratov, maščob in aminokislin, medtem ko so nehlapne kisline razgradni produkti nukleinskih kislin, fosfolipidov in fosfoproteinov ter tistih aminokislin, ki vsebujejo žveplo (cistein, metionin). Med katabolizmom asparaginske in glutaminske kisline ter presnovo soli različnih organskih kislin, npr. natrijevega laktata, acetata in citrata, pa nastajajo tudi baze (3). Presežki hlapnih kislin se iz telesa odstranijo z dihanjem, nehlapnih kislin in baz pa preko ledvic. Kislinsko-bazno ravnovesje torej vzdržujejo pljuča, ledvice in jetra oz. številni zunaj- in znotrajcelični pufrski sistemi, poleg pa tudi volumen telesne vode (redčenje kislin in baz) in normalne vrednosti zunajceličnih koncentracij Na^+ , K^+ in Mg^{2+} (5).

2.1 ZUNAJ- IN ZNOTRAJCELIČNI PUFRSKI SISTEMI

Fiziološke pufrske sisteme delimo na bikarbonatne in ne-bikarbonatne. Znotraj celic tvorijo najpomembnejše pufrske sisteme vezani fosfati organskega in anorganskega izvora ter proteini, prisoten pa je tudi bikarbonatni pufer, katerega pufrski par lahko zapišemo kot $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ (3). Njegova vrednost $\text{pKa} = 6,1$ (6). Vodikovi ioni sicer prehajajo celično membrano, vendar pa v celice vstopajo mnogo počasneje kot CO_2 . Iz slednjega nato hitro nastajajo H^+ in HCO_3^- ioni (Reakcija 1). Prvi se vežejo na znotrajcelične proteine, drugi pa počasi prehajajo v zunajcelično tekočino.

Reakcija 1: Reakcijo katalizira encim karboanhidraza (CA).

Reaction 1: The reaction is catalysed by carboanhydrase (CA).



Precejšen del pufrskega sistema zunajcelične tekočine zagotavljajo anorganske sestavine kostne medceličnine: NaHCO_3 , KHCO_3 , CaCO_3 in CaHPO_4 (5).

Hlapni bikarbonatni pufrski sistem je torej zelo pomemben za vzdrževanja vrednosti pH tako zunaj- kot znotrajceličnih tekočin. Njegove sestavine, CO_2 , šibka ogljikova kislina H_2CO_3 in njena konjugirana baza HCO_3^- (Enačba 1) se nenehno obnavljajo in so zelo dobro uravnavane. Tako se viški CO_2 iz telesa odstranijo z dihanjem, presežki HCO_3^- pa preko ledvic. Gre za odprt sistem. Če vanj dodamo presežek H^+

ionov (kislin), ti hitro reagirajo s HCO_3^- , pri čemer nastaneta CO_2 in H_2O . Višek CO_2 prosto difundira iz krvi v alveolarni prostor, od koder ga izdihamo. Tako se vzdržuje stalen parcialni oz. delni tlak CO_2 v krvi (normalne vrednosti pCO_2 so med 35 – 45 mmHg), pri čemer se zniža koncentracija HCO_3^- (normalna koncentracija je 22 – 26 mmol/L) (3).

2.1.1 Pufrski sistem v krvi

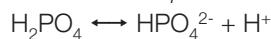
Hlapni del izjemno zmogljivega pufrskega sistema v krvi predstavlja bikarbonatni, nehlapnega pa fosfatni pufer (anorganski in organski fosfati), plazemski proteini (predvsem albumin) ter hemoglobin v eritrocitih. Več kot polovico pufrske kapacitete krvi (53%) zagotavlja bikarbonatni pufer, najpomembnejši znotrajcelični pufer krvi pa je hemoglobin.

2.1.2 Pufrski sistem v seču

V seču sta prisotna fosfatni in amonijev pufer. Prvi je sestavljen iz šibke kisline H_2PO_4 in njene konjugirane baze HPO_4^{2-} in ima vrednost $\text{pKa} = 6,8$ (Reakcija 2), drugi pa iz amoniaka NH_3 in amonijevega iona NH_4^+ (Reakcija 3), njegova vrednost pKa pa je 9,3 (3). Amonijev pufer ($\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$) je najpomembnejši pufer v seču, količina HPO_4^{2-} pa je odvisna od prehrane in predstavlja titrabilno kislino v urinu (6).

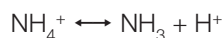
Reakcija 2: Fosfatni pufer.

Reaction 2: Phosphate buffer.



Reakcija 3: Amonijev pufer.

Reaction 3: Ammonia buffer.



2.2 VLOGA PLJUČ

Dihanje pomembno vpliva na kislinsko-bazno ravnovesje tako, da uravnava izločanja CO_2 . Hiperkapnija (zvišana vrednost pCO_2) in acidemija (znižana vrednost pH krvi) pospešujeta frekvenco dihanja (hiperventilacija), obratni stanji, hipokapnija in alkalemija, pa jo zmanjšujeta (hipoventilacija). Respiratorni odzivi na akutne spremembe kislinsko-baznega ravnovesja so zelo hitri in učinkoviti, na kronične pa bistveno manj (5). Motnje dihanja seveda povratno prizadenejo vrednosti obeh omenjenih parametrov, saj hiperventilacija zniža (sočasen upad koncentracij H^+ in HCO_3^-), hipoventilacija pa zviša vrednost pCO_2 (sočasen porast koncentracije H^+ in HCO_3^-) (3).

2.3 VLOGA LEDVIC

Naloga ledvic pri vzdrževanju kislinsko-baznega ravnovesja je predvsem odstranjevanje nehlapnih kislin (npr. H_2SO_4 in

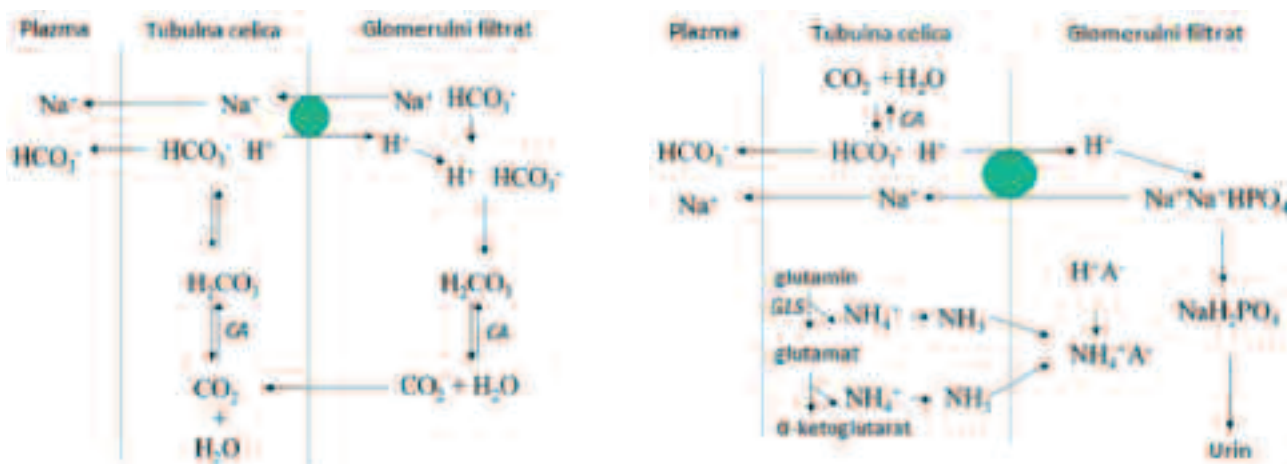
H_3PO_4), ki jih med presnovo tipične prehrane razvitega zahodnega sveta nastane približno 50 – 100 mmolov na dan, poleg tega pa tudi preprečevanje izgube ionov HCO_3^- , kar dosežejo z njihovo reabsorpcijo in tvorbo na novo (3, 7). Nehlapne kisline sicer reagirajo s telesnimi pufri, ki jih morajo zato ledvice ves čas obnavljati, poleg tega pa izločajo kisel seč.

Pri normalni plazemski koncentraciji HCO_3^- (24 mmolov/L) je obseg glomerulne filtracije 180 L/dan in filtrirana količina HCO_3^- približno 4.3 mola/dan. Večji del slednje, približno 80%, se nato reabsorbira v proksimalnih tubulih, 16% v zadebeljenem ascendentnem delu Henlejeve zanke in distalnem tubulu, preostali 4% pa v kortikalnem delu zbiralc (7). Ker pa prihaja v krvi zaradi titracije nehlapnih kislin do pomanjkanja ionov HCO_3^- , to količino nadomestijo interkalarne celice zbiralnih vodov, v katerih bikarbonatni anioni nastajajo na novo iz CO_2 in H_2O , s pomočjo karboanhidraze. Kar 95% reabsorpcije HCO_3^- torej poteče v proksimalnem delu nefrona, pri čemer se v njegov lumen izloči ekvivalentna količina H^+ iz tubulnih epitelijskih celic. Pri tem se ioni H^+ preko antiporta zamenjajo za ione Na^+ , ki vstopijo v celice. Pomik protonov v lumen nefrona pa v manjšem obsegu omogoča tudi vakuolna H^+ -ATP-aza (7). Neto izguba ionov H^+ iz organizma je rezultat njihove sekrecije skozi epitelij ledvičnih tubulov ter njihovega pufranja z amoniakom (NH_3) in s fosfatom (HPO_4^{2-}). Najnižja možna pH vrednost urina, ki je 4,4, namreč ne omogoča odstranitve vseh nastalih kislin, zato seč vsebuje pufre (HCO_3^- , H_2PO_4^- in NH_3), ki lahko učinkovito vežejo H^+ (5). V končnem delu distalnega tubula in zbiralcu

nefrona obstajajo posebne interkalarne celice, ki aktivno, s porabo ATP, v seč secernirajo H^+ (3). Ti protoni se nato, zaradi odsotnosti HCO_3^- , ki se je predhodno resorbiral, vežejo na fosfatni in amonijev puffer v seču. Kot smo že omenili je količina HPO_4^{2-} v seču odvisna od prehrane, NH_4^+ pa nastaja v epitelnih celicah proksimalnega tubula z metabolizmom glutamina, ki ga zagotavljajo jetra. Pri tem nastali HCO_3^- pa se vrača v kri (5). Ioni NH_4^+ se izločijo v lumen nefrona z antiportom Na^+/H^+ , pri čemer nadomestijo H^+ , nato pa se jih v ascendentnem delu Henlejeve zanke večji del reabsorbira v ledvični medularni intersticiji, v katerem so v ravnovesju z NH_3 (5). V zbiralcih NH_3 difundira v seč, kjer se poveže s H^+ , pri čemer nastane NH_4^+ , ki ne more preiti celičnih membran, zato se izloči. Če v seču ni H^+ , potem NH_3 difundira v kri in se v jetrih presnovi v sečnino, s čimer se izniči nastanek HCO_3^- pri presnovi glutamina. Sicer pa je količina H^+ in NH_4^+ v seču v ravnovesju s Cl^- (3). Obseg tvorbe $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$, ki je najmočnejši puffer v seču, je odvisna od vrednosti pH zunajcelične tekočine in koncentracije K^+ v plazmi (5).

Tudi različni hormoni uravnavajo izločanje kislin iz telesa. Tako aldosteron poveča obseg izločanja H^+ iz interkalarnih celic zbiralca v seč, angiotenzin spodbuja reabsorpcijo HCO_3^- v proksimalnem tubulu, paratiroidni hormon pa preprečuje izločanje H^+ in reabsorpcijo HCO_3^- iz lumna proksimalnega tubula (5).

Če torej na kratko povzamemo, za vsak H^+ , ki se izloči v seč, preide v kri en Na^+ , ki ga spremlja HCO_3^- , s čimer se vzdržuje normalno kislinsko-bazno ravnovesje v telesnih tekočinah (6).



Slika 1: Poenostavljen prikaz reabsorpcije HCO_3^- (A), izločanja kislin in tvorbe amoniaka (B) v ledvicah; prirejeno po (8); Legenda: CA – karboanhidraza; GLS – glutaminaza.

Picture 1: Simplified representation of HCO_3^- reabsorption (A), acid excretion and ammonia formation (B) in kidneys; adapted from (8). Legend: CA – carbonic anhydrase; GLS – glutaminase.

2.4 VLOGA JETER

Jetra sodelujejo z ledvicami pri uravnavanju kislinsko-baznega ravnovesja s tvorbo sečnine in glutamina. V primeru metabolične acidoze proizvajajo in izločajo več glutamina in manj sečnine, ki nastaja iz glutamata, v primeru metabolične alkaloze pa je nastaja obratno. Pri metabolični alkalozii tako ledvice v celicah proksimalnih tubulov povečajo tvorbo NH_3 in HCO_3^- iz glutamina, pri metabolični alkalozii pa se zmanjšata obseg izločanja NH_4^+ s sečem in transport HCO_3^- v plazmo (3).

2.5 ENOSTAVNE MOTNJE KISLINSKO-BAZNEGA RAVNOVESJA

Pri ocenjevanju vzrokov motenj kislinsko-baznega ravnovesja lahko izračunamo vrednosti anionske vrzeli (Enačba 1). Ta predstavlja koncentracijo nemerjenih anionov v plazmi, pri čemer je njena normalna vrednost med 10 in 12 mmolov/L (3).

Enačba 1: Enačba za izračun anionske vrzeli (5).

Equation 1: The equation used for calculation of anion gap (5).

$$AV = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Anionska vrzel (AV) je seveda le navidezna, saj je v plazmi vsota koncentracij anionov vedno enaka vsoti kationov (Slika 2) (3). Pri zdravih osebah je AV odraz prisotnosti anionskih

proteinov, fosfata, sulfata in anorganskih anionov v plazmi (5). Spremeni se, če se spremeni ena od obeh vsot koncentracij, ali če se obe spremenita različno, npr. pri: metaboličnih acidozah zaradi povečanih koncentracij acetoacetata ali laktata; pri zastrupitvah z etanolom, metanolom ali etilenglikolom; zaradi zvišanja ali znižanja koncentracij nemerjenih kationov (npr. K^+ , Mg^{2+} ali Ca^{2+} ; prisotnosti nefizioloških kationov (npr. zastrupitev z Li), ipd. (5).

V Preglednici 2 predstavljamo vzroke za nastanek enostavnih motenj kislinsko-baznega ravnovesja, med katere uvrščamo respiratorno acidozo (RAC), respiratorno alkalozo (RAL), metabolno acidozo (MAC) in metabolno alkalozo (MAL), njihove osnovne značilnosti ter oblike fizioloških kompenzacij, ki jih izzovejo.

3 ELEKTROLITSKO RAVNOVESJE

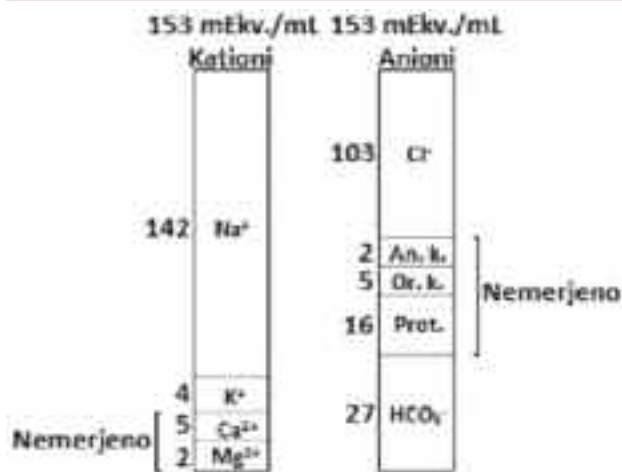
Aktivni in pasivni transport ter selektivna permeabilnost celičnih membran so vzroki za različno sestavo in koncentracije osmotsko aktivnih delcev v zunaj- (ECT) in znotraj-celični tekočini (ICT). V ECT so najpomembnejši Na^+ , Cl^- in HCO_3^- , v ICT pa K^+ in številni organski ioni, npr. ATP, fos-

Preglednica 2: Razvrstitev in značilnosti enostavnih motenj kislinsko-baznega ravnovesja - respiratorna acidoza (RAC), respiratorna alkalozo (RAL), metabolna acidoza (MAC) in metabolna alkalozo (MAL); delno prirejeno po (5);

Table 2: Classification and characteristics of simple acid-base disorders – respiratory acidosis (RAC), respiratory alkalosis (RAL), metabolic acidosis (MAC) and metabolic alkalosis (MAL); partially adapted from (5).

Motnja	pH krvi	Primarna sprememba	Sekundarna sprememba	Fiziološka kompenzacija	Možni vzroki
RAC	< 7,35	↑ pCO ₂	↑ HCO ₃ ⁻	↑ reabsorpcija HCO ₃ ⁻ ↑ izločanje H ⁺	zelo hudo akutno poslabšanja astme, kronična obstruktivna bolezen pljuč, mišične distrofije
RAL	> 7,45	↓ pCO ₂	↓ HCO ₃ ⁻	↓ reabsorpcija HCO ₃ ⁻ ↓ izločanje H ⁺	hiperventilacija pri hipoksemiji, nosečnosti, pretirani mehanski ventilaciji
MAC	< 7,35	↓ HCO ₃ ⁻	↓ pCO ₂	hiperventilacija, ↑ izločanje H ⁺ , ↑ reabsorpcija HCO ₃ ⁻	ketoacidoza zaradi iztirjene sladkorne bolezni ali stardanja, laktacidoza, akutnezastropitve z EtOH, MeOH, etilenglikolom ali salicilati, kronična ledvična bolezen, driska, zloraba odvajal
MAL	> 7,45	↑ HCO ₃ ⁻	↑ pCO ₂	hipoventilacija, ↓ izločanje H ⁺ , ↓ reabsorpcija HCO ₃ ⁻	obilno bruhanje, jetrna ciroza, stenoza ledvične arterije, zdravljenje z diuretiki zanke ali tiazidi

folipidi, kreatinfosfat in organske kisline, pri čemer sta osmolarnosti obeh tekočin v povprečju enaki, med 275 in 290 mosmolov/L (5). V plazmi sta ionski moči kationov in anionov enaki, in sicer 153 mEqv./mL, kar pomeni, da je zagotovljena elektrolitska nevtralnost (8).



Slika 2: Shematski prikaz ravnesnih količin najpomembnejših kationov in anionov v človeški plazmi; prirejeno po (8). Legenda: An. k. – anorganske kisline; Or. k. – organske kisline; Prot. – proteini.

Picture 2: Schematic representation of equilibrated quantities of most important cations and anions in human plasma; adapted from (8). Legend: An. k. – anorganic acids; Or. k. – organic acids; Prot. – proteins.

Zdrava oseba ima ničelno bilanco Na⁺ in H₂O, ki jo vzdržujejo ledvice, pri tem pa sta homeostazi obeh komponent ločeni in medsebojno neodvisni. Glavni osmotsko aktivni delec v ECT je Na⁺. Njegova normalna koncentracija v krvi je 135 – 145 mmolov/L. Zaužijemo ga predvsem v obliki NaCl in NaHCO₃, izločimo pa skupaj s Cl⁻, HCO₃⁻ in HPO₄²⁻. Natrij se s Cl⁻ reabsorbira v proksimalnem tubulu, s Cl⁻ in K⁺ v odebeljenem ascendentnem delu Henlejeve zanke, s K⁺ pa se izmenja v distalnem tubulu in zbiralcu (5).

Z običajno prehrano dobimo v organizem več K⁺, kot ga potrebujemo, zato se mora njegov presežek (> 90%) odstraniti. Večji del se ga izloči z urinom, manjši pa z blatom. Normalna koncentracija K⁺ v ECT je 3,8 – 5,5 mmolov/L, v ICT pa med 140 in 150 mmolov/L. Na porazdelitev K⁺ med celicami in ECT vplivajo adrenalin, inzulin in aldosteron (5). Prvi z aktivacijo α receptorjev poveča njegovo izločanje iz celic, z aktivacijo β₂ receptorjev pa njegov privzem vanje. Inzulin poveča privzem K⁺ v celice, aldosteron pa poleg tega povzroči tudi njegovo izločanje s sečem. Več kot je K⁺ v plazmi, večja je količina izločenega aldosterona in

posledično manjša reabsorpcija H₂O in topljencev v ledvicah. Kalij je del telesnega pufrskega sistema. Ioni K⁺ in H⁺ izstopajo iz in vstopajo v celice v obratni smeri, s čimer se vzdržuje kationsko ravnovesje. Pri acidozi je količina K⁺ v ECT povečana, pri alkalozii pa zmanjšana.

Normalne serumske vrednosti Cl⁻ so 95 – 105 mmol/L. Zvišanje oz. znižanje njegovih koncentracij se kompenzira s sproženjem ustreznih sprememb nivojev HCO₃⁻, s čimer se v telesu ohranja elektrolitska nevtralnost (8). Pri zdravih osebah se kar 99% Cl⁻ reabsorbira, ta obseg pa se zmanjša v primeru acidoze. Za druge anione pa velja, da imajo transportne maksimume, zato se njihovi presežki izločijo v urin.

Kalcij je, glede na količino, peti najštevilčnejši element v človeškem telesu (približno 1 kg). V serumu ga je normalno od 2,1 – 2,6 mmol/L. Večina (50%) ga je v ionizirani obliki (Ca²⁺), precejšen del (40%) je vezan na proteine, še posebej na albumin, preostanek (10%) pa tvori komplekse z majhnimi anioni (8). Kar 99% kalcija se nahaja v skeletnem, preostali del pa v mehkem tkivu in ECT. Količino Ca²⁺ uravnavajo 1, 25-dihidroksi vitamin D₃ (↑Ca²⁺), paratiroidni hormon (↑Ca²⁺) in kalcitonin (↓Ca²⁺).

V odraslem organizmu je približno 600 g fosfata. Največ, kar 85%, ga je v kosteh. Njegove normalne serumske vrednosti so med 0,8 – 1,4 mmol/L (8). Kalcitonin znižuje koncentracijo fosfatov. Fosfat je pomembna sestavina visoko energijskih molekul kot sta ATP in NADP ter fosfolipidov, gradnikov celičnih membran. Fosforilacija pa je izjemno pomemben del celičnih signalizacijskih poti, saj nadzira delovanje številnih encimskih in jedrnih transkripcijskih dejavnikov.

Magnezija je v telesu približno 25 g, pri čemer se ga 55% nahaja v skeletu, njegove normalne vrednosti v serumu pa so med 0,6 in 1,1 mmol/L (8). Je kofaktor za > 300 encimov. Nizki nivoji magnezija pogosto spremljajo hipokaliemijo. Ocenjujejo, da naj bi kar 10% bolnikov, ki jih sprejmejo v bolnišnično oskrbo, imelo znižane koncentracije tega pomembnega elementa (8).

4 MITI IN ZNANSTVENO PODPRTI DOKAZI O KISLINSKO-ALKALNIH VPLIVIH PREHRANE NA ČLOVEŠKI ORGANIZEM

Dejstvo je, da mora človeški organizem zato, da lahko obstaja, nenehno uravnavati vrednost pH krvi (7,35 –

7,45) ter ostalih zunaj- in znotrajceličnih prostorov, s čimer zagotavlja funkcionalne oblike proteinskih molekul in nemoteno delovanje številnih biokemijskih procesov. Za to ima na voljo številne kompenzacijske mehanize, ki smo jih že predstavili in s katerimi poskrbi za viške kislin, baz in elektrolitov, ki jih vnesemo v telo s hrano in pijačo, s čimer vzdržuje kislinsko-bazno in elektrolitsko ravnovesje.

Človeštvo je med svojim razvojem doživelo številne spremembe, med drugim tudi načinu prehranjevanja. Slednjega sta zaznamovali predvsem kmetijska (zadnjih 10.000 let) in industrijska revolucija (zadnjih 200 let), tekom katerih so ljudje s prehrano začeli uživati manj K^+ v primerjavi z Na^+ ter manj HCO_3^- v primerjavi s Cl^- (1). Danes velja, da v razvitem svetu s hrano, v primerjavi s časi pred kmetijsko revolucijo, zaužijemo malo magnezija in kalija ter vlaken, zato pa veliko nasičenih maščob, enostavnih sladkorjev in kloridov (9).

Pred več kot 100 leti sta Sherman in Gettler postavila teorijo, ki pravi, da po presnovi določene hrane, npr. proteinske in tiste iz žitaric, ob sočasni majhni količini zaužitega kalija, nastane višek kislinskih ostankov, zato se poveča neto izločanje kislin in Ca^{2+} z urinom, kar naj bi bilo povezano z erozijo kosti in nastankom osteoporoze zaradi sproščanja Ca^{2+} in drugih kostnih mineralov, ki se porabijo za pufranje (10). Skladno s tem naj bi bili z uživanjem tipične prehrane razvitega zahodnega sveta nenehno obremenjeni z viški endogeno nastalih kislinskih presnovkov, ki naj bi bili odgovorni za postopno izgubo kostnine in druge zdravstvene težave. V zadnjem času se je zato zelo razširilo mnenje, da lahko z izbiro alkalne prehrane in dodatnim uživanjem prehranskih dopolnil/dodatkov spremenimo pH organizma iz nižjih v višje vrednosti in na ta način preprečimo osteoporozo, zmanjševanje mišične mase, diabetes, hipertenzijo, srčno žilne bolezni in celo nastanek oz. potek različnih oblik raka. Glede na Shermanovo in Gettlerjevo teorijo bi tako morali uživati več sadja in zelenjave ter le majhne količine proteinov. Tisti, ki promovirajo alkalno prehrano trdijo, da se lahko na ta način zviša pH krvi, oz. pH na sistemskem nivoju, kar pa seveda ne drži, saj tako dokazano vplivamo le na spremembe pH urina (11). Drži pa, da lahko z zaužitjem visokih odmerkov $NaHCO_3$ začasno zvišamo vrednosti pH krvi, pri tem pa se pojavijo tudi precej neugodne gastrointestinalne težave (12). Tovrstno zdravljenje uporabljajo pri bolnikih s kronično presnovno acidozo, ki je posledica napredovale ledvične bolezni, zaradi katere se zmanjša izločanje organskih kislin in poveča anionska vrzel (13). S tem preprečijo tudi nastanek in poslabšanje uremične kostne bolezni.

4.1 VPLIVI UŽIVANJA ALKALNE PREHRANE IN ALKALNIH PRIPRAVKOV NA OSTEOPOROZO, IZGUBO MIŠIČNE MASE, DIABETES, HIPERTENZIJO IN SRČNO ŽILNE BOLEZNI

Kritična analiza obstoječe literature je pokazala, da ni nedvoumnih znanstveno podprtih dokazov, da bi z alkalno prehrano in posledičnim zmanjšanjem količine presnovnih kislinskih ostankov dejansko vplivali na zdravje kosti pri zdravih ljudeh (14, 15). Ob pomanjkanju oz. odsotnosti verodostojnih kliničnih študij, v literaturi zasledimo nasprotujoče si rezultate glede koristnosti uživanja alkalne prehrane in tovrstnih pripravkov pri preprečevanju izgube mišične mase, preprečevanju hipertenzije, inzulinske rezistence, srčno žilnih bolezni, ipd. (16, 17, 18, 19, 20, 21). Pri proučevanju vplivov prehrane s kislinskim presnovnim odtisom na zdravje ljudi, je največja težava v tem, da je na voljo le malo znanstveno podprtih dokazov. Zato pri pregledu literature pogosto zasledimo rezultate, ki so jih avtorji pridobili bodisi s študijem škodljivih posledic acidoze pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo oz. diabetesom ali pa pri zdravih osebah, v katerih so to stanje izzvali z NH_4Cl , ne pa izključno s prehrano (22, 23, 24).

4.2 VPLIVI UŽIVANJA ALKALNE PREHRANE IN ALKALNIH PRIPRAVKOV NA RAKAVE BOLEZNI

Obstaja prepričanje, da lahko z uživanjem alkalne prehrane in alkalnih pripravkov pozitivno vplivamo na potek ali celo ozdravimo rakave bolezni (25). Ta predpostavka temelji na podatkih o tem, da nekatere rakave celice in tumorji bolje rastejo v kislem okolju v laboratorijskih pogojih (26). Tumor med rastjo, zaradi hitre in obsežne presnove ter omejene preskrbe s krvjo, dejansko ustvari lastno kislo mikrookolje, ki pa je neodvisno od sistemskega uravnavanja kislinsko-baznega ravnovesja v ECT (27). Zaradi vzbujanja znanstveno nepodprtega upanja rakavih bolnikov, da naj bi z uživanjem hrane, katere presnova se konča z alkalnim odtisom, predvsem pa intenzivno reklamiranih alkalnih pripravkov, zdravili svoje bolezni, sta ugledni inštituciji, American Institute of Cancer Research in Canadian Cancer Society, podali uradni izjavi. V njihju onkološke bolnike opozarjata, da človeški organizem natančno in strogo uravnava sistemsko vrednost pH in da izbor prehrane lahko vpliva le na spremembe pH v urinu (28, 29). Med pregledom literature smo našli samo na en članek (avtorja Fenton in



Huang), v katerem sistematično in kritično poročajo o iskanju dokazov o povezavi med uživanjem prehrane s kislim oz. alkalnim presnovnim odtisom ali alkalnih pripravkov (alkalna voda) ter etiologijo in zdravljenjem raka (27). Avtorja, Fenton in Huang, sta, glede na širšo tematiko izsledila 8.287 literaturnih citatov in s pregledom njihovih povzetkov izbrala 252 takih, ki so potencialno ustrezali vključitvenim kriterijem, na koncu pa sta obravnavala le eno študijo, ki je izpolnjevala vse pogoje (30). Njeni izsledki niso pokazali statistično značilne povezave med obremenitvijo s hrano s presnovnim kislinskim odtisom in rakom mehurja pri 27.096 kadilcih moškega spola na Finskem. Poleg tega tudi niso ugotovili, da bi bil kisel urin povezan s povečanim tveganjem za nastanek raka mehurja v podskupini, ki so jo tvorili dolgoletni kadilci. Fenton in Huang sta svojo raziskavo zaključila s sklepom, da trenutno ni na voljo študij, ki bi kazale na vplive kisle ali alkalne prehrane na katerokoli vrsto raka, prav tako pa tudi ni znanstveno podprtih dokazov o koristnosti uporabe alkalne vode pri rakavih bolnikih (27). Alkalna prehrana sestoji iz različnih vrst sadja in zelenjave, korenin in gomoljev, ob skromni zastopanosti beljakovin. Nekatero sestavino hranil, kot so npr. prehranska vlakna, imajo v večjih količinah dokazano pozitiven učinek na tveganje za nastanek kolorektalnega raka (27). Ugotovili so tudi, da naj bi kombinacija rednega gibanja, manjše količine maščobnega tkiva v telesu ter načrtno uživanje večjih količin sadja, stročnic in druge zelenjave, polnozrnatih izdelkov ter rib, delovala zaščitno proti nastanku raka dojke (27). Ti učinki pa najverjetneje niso posledica kislinsko/alkalnih lastnosti omenjenih hranil, saj alkalna dieta prepoveduje uživanje marsikaterega od njih, npr. stročnic, nekaterih vrst žit in rib.

5 SKLEP

Zaradi fiziološko natančno reguliranega kislinsko-baznega in v veliki meri tudi elektrolitskega ravnovesja, ob raznovrstni prehrani in ustrezni hidraciji, zagotovo ni potrebno uživati nobenih dodatkov. Seveda pa obstajajo tudi resna patološka stanja, kjer sta kislinsko-bazno in elektrolitsko ravnovesje podrti, kar terja ustrezno in hitro ukrepanje. Tisti, ki trdijo, da lahko z alkalno prehrano in različnimi prehranskimi dopolnili sistemsko razkisamo organizem, kar naj bi pripomoglo k splošnemu boljšemu počutju, preprečevanju osteoporoze, preprečevanju in zdravljenju rakavih,

srčno žilnih in drugih bolezni, se motijo oz. nas zavajajo. Zagotovo pa velja, da na tak način povzročimo dvig vrednosti pH urina, kar pa seveda nima učinkov na naše zdravje. O omenjenih domnevnih dobrobitih alkalne prehrane trenutno ni nobenih zanesljivih znanstveno podprtih dokazov. Še posebej so v tem smislu ranljive populacije bolnikov z diabetesom, ostarelih ter dojenčkov, zlasti tistih, ki so se rodili prezgodaj. Prav gotovo pa ne bo nikomur škodilo, če bo ob uravnoteženem uživanju raznolike prehrane morda občasno poskrbel za dodaten vnos kakšnega minerala, npr. magnezija, saj ocenjujejo, da naj bi ga bilo v prehrani sodobnega človeka premalo.

6 LITERATURA

1. Schwalfenberg GK. *The alkaline diet: Is there evidence that an alkaline pH diet benefits health?* *Journal of Environmental and Public Health* 2012; Vol. 2012, Article ID 727630: 7 p.
2. Marunaka Y. *Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: Glycolysis and mitochondrial function.* *World Journal of Diabetes* 2015; 6(1): 125-135
3. Jošt A, Pakiž M. *Kislinsko-bazno ravnovesje.* *Med Razgl* 2002; 41: 21-40
4. Jacquier AM. *The physical properties of semen and their assessment.* In: Jacquier AM. *Male infertility: A clinical guide – 2nd Edition*, Cambridge University Press; 2011: 43
5. Ribarič S. *Motnje acidobaznega ravnovesja.* V: Pirkmajer S (ur.). *Patološka fiziologija, Učbenik za študente farmacije, 1. izdaja, UL MF, Inštitut za patološko fiziologijo, Littera picta d.o.o.*; 2015: 159-167
6. Ribarič S. *Acidobazno ravnovesje.* V: Bresjanac M, Rupnik M (ur.). *Patofiziologija s temelji fiziologije, tretja popravljena in dopolnjena izdaja, Inštitut za patološko fiziologijo, Tiskarna Pleško Ljubljana*; 2002: 69-71
7. Koepfen BM. *The kidney and acid-base regulation.* *Adv Physiol Educ* 2009; 33: 275-281
8. *Electrolytes and acid-base balance, 2010.* <http://ucsdlabmed.wikidot.com/chapter-9>. Dostop: 22.03.2017
9. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, et al. *Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors.* *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76 (6): 1308-1316
10. Sherman H, Gettler A. *The balance of acid-forming and base-forming elements in foods, and its relation to ammonia metabolism.* *J Biol Chem* 1912; 11: 323-338
11. Buclin T, Cosma M, Appenzeller M, et al. *Diet acids and alkaline influence calcium retention in bone.* *Osteoporos Int* 2001; 12: 493-499
12. Siegler JC, Midgley AW, Polman RC, et al. *Effects of various sodium bicarbonate loading protocols on the time-dependent extracellular buffering profile.* *J Strength Cond Res* 2010; 24(9): 2551-2557
13. Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Mourião-Bayolo D, et al. *Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis.* *Scientific World J* 2014; Vol. 2014, Article ID 627673, 13 p.

14. Fenton TR, Tough SC, Lyon AW, et al. Causal assessment of dietary acid load and bone disease: A systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality. *Nutr J* 2011; 10: 41
15. Fenton TR, Fenton CJ. Evidence does not support the alkaline diet. *Osteoporos Int* 2016; DOI 10.1007/s00198-016-3504
16. Souto G, Donapetry C, Calviño J, et al. Metabolic acidosis-induced insulin resistance and cardiovascular risk. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9(4): 247-253
17. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance – metabolic aspects. *Eur J Nutr* 2010; 40(5): 214-220
18. Engberink MF, Bakker SJL, Brink EJ. Dietary acid load and risk of hypertension: The Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(6): 1438-1444
19. Krupp D, Shi L, Maser-Gluth C. 11 β Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and dietary acid load are independently associated with blood pressure in healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2013; 95(6): 97(3): 612-620
20. Harris SS, Dawson-Hughes B. No effect of bicarbonate treatment on insulin sensitivity and glucose control in non-diabetic older adults. *Endocrine* 2010; 38(2): 221-226
21. Fenton CJ, Fenton TR, Huang T. Further evidence of no association between dietary acid load and disease. *J Nutr* 2017; 147: 272
22. Pizzorno J, Frassetto LA, Katzinger J. Diet-induced acidosis: Is it real and clinically relevant? *Br J Nutr* 2010; 103(8):1185-1194
23. Adeva MM, Souto G. Diet-induced metabolic acidosis. *Clin Nutr* 2011; 30(4): 416-421
24. Passey C. Reducing the dietary acid load: How a more alkaline diet benefits patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2017; 27(3): 151-160
25. Robey IF. Examining the relationship between diet-induced acidosis and cancer. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9: 72
26. Fenton TR, Huang T. Systematic review of the association between dietary acid load, alkaline water and cancer. *BMJ Open* 2016; 6: e010438
27. Moellering RE, Black KC, Krishnamurty C, et al. Acid treatment of melanoma cells selects for invasive phenotypes. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25(4): 411-425
28. American Institute for Cancer Research. Questions about body pH and cancer, 2012. <http://www.aicr.org/press/health-features/nutrition-wise/nw-questions-about-body-ph-and-cancer-mets-stevia.html>. Dostop: 29.03.2017
29. Canadian Cancer Society, 2012. <http://www.cancer.ca/en/prevention-and-screening/be-aware/cancer-myths-and-controversies/an-alkaline-diet-and-cancer/?region=on>. Dostop: 29.03.2017
30. Wright ME, Michaud DS, Pietinen P, et al. Estimated urine pH and bladder cancer risk in a cohort of male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2005; 16:1117-112



MITI IN RESNICE O DETOKSIFIKACIJI JETER Z ZDRAVILNIMI RASTLINAMI IN PREHRANSKIMI DOPOLNILI

MYTHS AND TRUTHS ABOUT DETOXIFICATION OF LIVER WITH MEDICINAL PLANTS AND FOOD SUPPLEMENTS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

UL, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Detoksifikacija oz. razstrupljanje telesa je privlačna obljuba, ki pritegne mnoge ljudi. S to obljubo se oglašujejo mnogi izdelki, predvsem prehranska dopolnila, ki vsebujejo zdravilne rastline. Razstrupljanje telesa se v zadnjem času največkrat oglašuje kot razstrupljanje jeter. Včasih je bila pri-

POVZETEK

Detoksifikacija jeter je za ljudi zelo vabljiva obljuba, s katero se oglašujejo mnogi izdelki, predvsem prehranska dopolnila z zdravilnimi rastlinami. Prehranska dopolnila so izdelki, pri katerih v Evropski uniji še vedno velja prehodno obdobje, zato se smejo uporabljati nekatere zdravstvene trditve, ki niso znanstveno ustrezno dokazane. Raziskovanje detoksifikacijskih učinkov ni enostavno, saj je učinek slabo definiran. Prav tako ni jasno definirana ciljna skupina ljudi za te izdelke. Evropska agencija za varnost hrane je od držav članic prejela predloge za 26 sestavin (predvsem zdravilnih rastlin) za odobritev zdravstvene trditve v zvezi z detoksifikacijo jeter, vendar še nobene ni odobrila. Še največ raziskav je opravljenih s pegastim badljem, ki pa po presoji Evropske agencije za zdravila (EMA) niso povsem ustrezne. V monografiji o pegastem badlju, ki jo bo EMA v kratkem objavila, tako najverjetneje ne bo nobene indikacije v zvezi z zaščito jeter oz. detoksifikacijo.

KLJUČNE BESEDE:

Detoksifikacija, jeter, prehranska dopolnila, zdravila rastlinskega izvora, pegasti badelj

ABSTRACT

Detoxification of liver is very tempting promise used to advertise many products, particularly food supplements containing medicinal plants. Legislation on health claims in European Union is still in transitional period and enables the use of some health claims that are not scientifically well established. Exploring the effects of detoxification is not easy, because the effect is not well-defined. It is also unclear who the target population is. The European Food Safety Authority received from the Member States proposals for 26 ingredients (especially medicinal plants) for the approval of health claims in relation to the detoxification of the liver, but none was yet approved. Most research was conducted with milk thistle, but according to the assessment by the European Medicines Agency (EMA) it is not sufficient. The monograph on milk thistle that will be published shortly, will probably not include any indications concerning the protection of the liver or detoxification.

KEY WORDS:

detoxification of liver, food supplements, herbal medicinal products, milk thistle



Bolnim in bolehnim!
 priprava **M. Golob,**
 NA GLAVNEM TRGU, NAJVEČJI TRGOVINI V LJUBLJANI,
 svoje mnogo izdelane pripravke opitnih zdravilnih učinkov, medle-
 skih specialitet in druge, s. 19.

Razne esence, za ledvinske kamne, pekat, steno, slivovica,
 vsestije, vsestije I. t. d.
Čaji in zelisea, za vsakega bolnika na posteli, v ko-
 loču, v krvi I. t. d.
Čisto ribje olje, poseben pripravek proti jeterki.
Za čiščenje krvi in zoper trganje: Fuchs-Herz, —
 von Berg, — Kachobsky sol, — Hohenberg-ov pripravek in mazilo,
 Hoffmann-ova jeterka, — Paragol čaj, — Kähler-ov čaj, — Maysler
 čaj in ledvina I. t. d.
Za želodec: Hladni listki, ayurva, fokolada, kashani, holi, prota
 atrop, Maysler, — Kowol-Trank I. t. d.
Za usla in zobe, kožo in lase: Anatomna voda, jeter
 čaj, — rana voda ali žaga, kokos-ovkova, — mandelova, —
 smilica, — sadlona, — slyvica-ova, — nagilica, — Thana, —
 preplano, — sjernast, wile, sa krili, — jasnica, bala, popolna,
 v obnoševju, čišča oči, in parhna.
Pri gospodarstvu: Demin, voda za madele in čišča zdravilna,
 žali, — listek in trava, v kožu in na
 nepopravi črnan jelo, — žila za jeter, znanostni, — žila za
 kožo, jetera in prava, — lista zoper prava in mlki, — jeter in
 voda, zoper star mlki.
 Jaka list jeter in kovači čaji, — prvi res jetera.
 St. listek vseh družin oblikov in dolo ali holi po polti jedlja
 trapištan.
 Izdelane vseh vrst priprava **M. Golob,**
 (191—4) na glavnem trgu, največji trgovina v Ljubljani.

Kot zdravilo v vsakem letnem času za raka. 71

Pravi

Vilhelm-ov

antiaritritični antirevmatični
čaj za čiščenje krvi.
 (Čisti krv zoper protin in revmatizem.)
 Znan kot edino, uspešno sredstvo za
 čiščenje krvi.

1. protin	2. ledvinske kamne	3. steno
4. vsa vrsta	5. vsa vrsta	6. vsa vrsta
7. vsa vrsta	8. vsa vrsta	9. vsa vrsta
10. vsa vrsta	11. vsa vrsta	12. vsa vrsta

Na čaj čisti vsi organski, protin, kakor ko-
 bere druge sredstva, dala celoga telesa in zdravo
 la zoper vsi vztrajajo, sporešilovni vsi trditve
 na ledvini, vsakih rde, vidi je vsakih gnova in
 vsakih.

Varnostne udeleževanje protin, revmatizem,
 vsakih in vsi vztrajajo, sporešilovni vsi trditve
 na ledvini, vsakih rde, vidi je vsakih gnova in
 vsakih.

Prevelik ogleden uspeh je tudi in čaji pri
 vsakih jeter in vsakih, vsakih pri vsi led, vsa-
 steno, vsakih vsakih pri vsakih, vsakih vsi, pe-
 rova pri vsakih v vsakih, vsakih, vsakih, vsakih
 vsakih, vsakih, vsakih vsakih, vsakih pri vsa-
 mah led.

Edinost kakor vsakih, vsakih stek, vsakih
 vsakih in vsakih, vsakih pri vsi led, vsa-
 steno, vsakih vsakih pri vsakih, vsakih vsi, pe-
 rova pri vsakih v vsakih, vsakih, vsakih, vsakih
 vsakih, vsakih, vsakih vsakih, vsakih pri vsa-
 mah led.

Slika 1: Omembe izdelkov za čiščenje krvi v časopisnih oglasih iz prejšnjega stoletja. Levo: Slovenski narod (02.11.1872, letnik 5, številka 127); desno: Slovenski narod (19.01.1873, letnik 6, številka 15).

Figure 1: Products for cleaning the blood mentioned in newspaper ads from the last century. Left: Slovenski narod (11/02/1872, Volume 5, Number 127); right: Slovenski narod (01/19/1873, Volume 6, Number 15).

ljubljena indikacija tudi »čiščenje krvi« (1) in ta tradicija se ohranja v manjši meri še do danes (2). Na Sliki 1 vidimo, da je bila to močno oglaševana indikacija že pred 150 leti. Prehranska dopolnila so izdelki, pri katerih trenutno v Evropski uniji še vedno velja prehodno obdobje, tako da se smejo uporabljati nekatere zdravstvene trditve, ki niso znanstveno ustrezno dokazane. Raziskovanje detoksifikacijskih učinkov ni enostavno, saj je slabo definirano, oziroma se da ta učinek razumeti na različne načine, z različnimi kliničnimi izidi. Prav tako ni jasno definirana ciljna skupina ljudi za te izdelke, torej ali so izdelki namenjeni zastrupljencem ali splošni populaciji.

Tudi pri uporabi indikacije o razstrupljanju jeter pri zdravilnih situacija ni enostavna, saj je težko izvesti s placebom kontrolirane in randomizirane klinične raziskave na homogeni skupini bolnikov.

V nadaljevanju prispevka bomo predstavili, kakšno je stanje presoje tovrstnih zdravstvenih trditev pri Evropski agenciji za varnost hrane (EFSA), presoje strokovne utemeljenosti tovrstnih indikacij pri Evropski agenciji za zdravila (EMA), ter kakšne so raziskave o tovrstnih učinkih.

2 PRESOJE EVROPSKE AGENCIJA ZA VARNOST HRANE

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je od držav članic prejela predloge za 26 sestavin (zdravilne rastline, propolis in *N*-acetil-cistein) za odobritev zdravstvenih trditev v zvezi z detoksifikacijo jeter (glej Tabelo 1) (3). V tabeli niso zajete trditve, ki se tičejo jeter, vendar ne njihove detoksifikacije (npr. podpira delovanje jeter), niti trditve, ki se tičejo detoksifikacije vendar niso v povezavi z jetri (npr. diuretiki). Nobene od teh vlog EFSA še ni odobrila, nekaj jih je zavrnila, največ pa jih je še v presoji oziroma na čakanju presoje. V mnogih primerih ni jasno, kateri del rastline je v presoji (npr. list ali socvetje artičoke, seme ali brazde koroze,...). V prehodnem obdobju, do končanja presoje je pod določenimi pogoji še vedno možna uporaba teh trditev na živilih in prehranskih dopolnilih, kljub temu, da njihova strokovna in znanstvena utemeljenost še ni bila preverjena.

Preglednica 1: Seznam rastlin, ki za katere so države članice EU predlagale zdravstvene trditve v skladu s členom 13/2 Direktive o trditvah na živilih v zvezi z detoksifikacijo jeter in so (bile) v presoji pri Evropski agenciji za varnost prehrane.

Table 1: The list of plants, which are (were) evaluated for health claims connected to the detoxification of liver, based on the EU member states suggestions in line with the Article 13/2 of the Directive on claims on food.

Rastlina	Predlagana trditev	Št. vloge:	Izid presoje
Artičoka (<i>Cynara scolymus</i>)	Podpira detoksifikacijo, ohranja zdrava jetra	4303	V pričakovanju odločitve
Koruza (<i>Zea mays</i>)	Dobro deluje na prebavo in stimulira telesne razstrupljevalne procese	2504	Zavrnjeno zaradi premalo specifične trditve.
Klorela (<i>Chlorella pyrenoidosa</i>)	Pomaga izločati težke kovine iz telesa. Dobro deluje na žolčnik, jetra in letvice (organe katerih funkcija je razstrupljanje telesa). Stimulira razstrupljanje telesa.	2415	V pričakovanju odločitve
Zelen plod kave (<i>Coffea arabica</i>)	Podpira detoksifikacijsko delovanje. Podpira delovanje ledvic in jeter. Lahko pomaga pri procesu razstrupljanja. Pospesuje izločanje urina.	1232	Zavrnjeno zaradi pomanjkanja dokazov o koristi povečane diureze za detoksifikacijo.
Kalčki rži (<i>Secale cereale</i>)	Pomaga ščititi jetrne celice	4479	V pričakovanju odločitve
List rožmarina (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Zmanjšuje toksičnost nekaterih snovi na jetrne celice	4475	V pričakovanju odločitve
Popki navadnega gabra (<i>Carpinus betulus</i>)	Pomaga obnovljati jetrno tkivo	4374	V pričakovanju odločitve
Lubje varune (<i>Crataeva nurvala</i>)	Prispeva k razstrupljevalnemu potencialu jeter	4393	V pričakovanju odločitve
Vejicata bergenija (<i>Bergenia ciliata</i>)		4364	V pričakovanju odločitve
Plazeči skrečnik (<i>Ajuga reptans</i>)		4348	V pričakovanju odločitve
Listi konjske grive (<i>Eupatorium cannabinum</i>)	Ščiti jetrne celice pred strupenimi snovmi	4318	V pričakovanju odločitve
Sterilni zeleni poganjki njivske preslice (<i>Equisetum arvense</i>)		4316	V pričakovanju odločitve
Steblo rastline guduči (<i>Tinospora cordifolia</i>)	Pomaga ohranjati obnovitveno sposobnost jeter. Ščiti jetrne celice pred strupenimi snovmi.	4173	V pričakovanju odločitve
Plod pegastega badlja (<i>Sylibum marianum</i>)	Prispeva k razstrupljevalnemu potencialu jeter. Pomaga ščititi jetra, kar poveča telesno prečiščevanje.	4141, 3821	V pričakovanju odločitve
Navadna tamariša (<i>Tamarix gallica</i>)	Deluje hepatoprotektivno, pomaga vzdrževati zdravo delovanje jeter, podpira prebavo in čiščenje telesa.	3604	V pričakovanju odločitve
Kitajska rabarbara (<i>Rheum officinale</i>)		3546	V pričakovanju odločitve



Rastlina	Predlagana trditev	Št. vloge:	Izid presoje
Ameriška kozja češnja (<i>Rhamnus purshiana</i>)	Deluje hepatoprotektivno, pomaga vzdrževati zdravo delovanje jeter, podpira prebavo in čiščenje telesa.	3538	V pričakovanju odločitve
Propolis		3527	V pričakovanju odločitve
Ozkolistni trpotec (<i>Plantago lanceolata</i>)		3513	V pričakovanju odločitve
Pikroriza (<i>Picrorhiza kurroa</i>)		3496	V pričakovanju odločitve
Majaron (<i>Origanum majorana</i>)		3473	V pričakovanju odločitve
Jiaogulan (<i>Gynostemma pentaphyllum</i>)		3379	V pričakovanju odločitve
Arnika (<i>Arnica montana</i>)		3238	V pričakovanju odločitve
Zdravilni gozdni koren (<i>Angelica archangelica</i>)		3226	V pričakovanju odločitve
Justicija (<i>Andrographis paniculata</i>)		3222	V pričakovanju odločitve
N-acetil-L-cystein	Povečevanje koncentracij glutationa s cisteinom podpira razstrupljevalno funkcijo jeter	1745	Zavrnjeno zaradi pomanjkanja dokazov o povezavi hranila z učinkom

3 PRESOJE EVROPSKE AGENCIJA ZA ZDRAVILA

Evropska agencija za zdravila (EMA) oziroma njen Odbor za zdravila rastlinskega izvora (Herbal medicinal product committee – HMPC), pripravlja v skladu s svojimi pooblastili iz Evropske direktive o zdravilih (2001/83/EC, člen 16h(3)) monografije, v katerih za posamezno zdravilno rastlino oz. drogo ugotovi, ali so podatki iz znanstvenih raziskav in tradicionalne rabe ustrezni za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo (Well established use – WEU) ali kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora (Traditional use – TU).

Odbor je do sedaj pripravil že približno 200 monografij vendar pa pri nobeni od teh ni nobene indikacije v zvezi z poškodbami jeter zaradi strupov ali v zvezi z razstrupljanjem jeter. Julija 2015 je Odbor objavil osnutek monografije za plod pegastega badlja (4), v katerem je navedena indikacija »za podporno zdravljenje jetrnih bolezni pri alkoholikih«. Pri sprejemanju končne verzije monografije, je Odbor še

bolj kritično pregledal razpoložljive raziskave, in se odločil, da za pegasti badelj ne odobri nobene WEU indikacije.

4 ZNANSTVENE RAZISKAVE

Pegasti badelj

Izmed rastlin, ki se uporabljajo za razstrupljanje jeter, so največ raziskav opravili s pegastim badljem. Pegasti badelj (*Silybum marianum*, sinonim *Carduus marianus*) je rastlina iz družine nebinovk (Asteraceae). Nekoč so jo v Evropi množično gojili kot vsestransko uporabno zelenjavo. Liste, s katerih so odstranili bodice, so uživali v obliki solate ali prikuhe (podobno kot špinačo), socvetja so uživali na podoben način kot artičoko (ki prav tako spada v družino nebinovke), iz praženih semen pa so pripravljali kavi podoben napitek (5). Pegasti badelj uporabljamo tudi v zdravilne namene že več kot 2000 let. Za zaščito jeter so ga uporabljali že stari Grki, rimski pisec iz prvega stoletja

našega štetja Plini starejši pa omenja, da je njegov sok odličen za »odvajanje žolča«.

Čeprav se podobne snovi nahajajo po celotni rastlini, se za zdravljenje uporabljajo le plodovi pegastega badlja (*Cardui mariae fructus*). Plodovi so podolgovati in rahlo sploščeni, dolgi 6-7 mm, široki 3 mm in debeli 1,5 mm. Od daleč spominjajo na plodove kumine, vendar nimajo nobenega posebnega vonja. Oblika plodov lahko koga zavede, da misli, da so to semena. V resnici se po eno seme nahaja v notranjosti vsakega plodu. Seme le težko opazimo, ker je zraslo z oplodjem. Plodovi pegastega badlja vsebujejo zmes treh podobnih flavonolignanov (silibin (= silibinin), silikristin in silidianin), ki jih s skupnim imenom imenujemo silimarin in so najbolj zaslužni za učinke pegastega badlja. V zrelih plodovih jih je 4 % do 6 %. Poleg njih je v badljevih plodovih še nekaj drugih flavonolignanov (dehidrosilibin, 3-dezoksosilikristin, deoksosilidianin (silimonin), siliandrin, silibinome, silihermin in neosilihermin), flavonoidi (apigenin) ter kar 16 % do 18 % maščobnega olja.

Silimarin je slabo topen v vodi, zato uporaba vodnih izvlečkov, kot je na primer čaj, ni primerna. Bolj učinkovita je uporaba standardiziranih suhih izvlečkov badlja pridobljenih z etilacetatom ali etanolom koncentracije nad 60 %. Najučinkovitejša je intravenska uporaba, pri čemer se zaradi slabe topnosti uporablja predzdravilo silibinin-C-2',3-dihidrogen sukcinat, dinatrijeva sol.

Mehanizem, po katerem pripravki z badljem učinkujejo, še ni povsem razjasnjen, domnevajo pa, da so vpleteni vsaj trije mehanizmi. Po prvem mehanizmu naj bi sestavine pegastega badlja stimulirale sintezo DNA, RNA in proteinov, ter tako posredno stimulirale tudi obnavljanje jetrnih celic (6). Po drugem mehanizmu naj bi silimarin vplival na lastnosti membrane jetrnih celic na tak način, da skozi ne bi mogli prehajati strupi. Po tretjem mehanizmu, naj bi silimarin lovil reaktivne radikale v jetrnih celicah in jetra tako ščitil pred nekontroliranimi oksidacijskimi procesi. Zaradi tega antioksidativnega delovanja naj bi se v jetrih tudi povečala koncentracija naravne zaščitne snovi – glutationa. Glutation celice uporabljajo pri odstranjevanju radikalov, reagira pa tudi z drugimi elektrofiličnimi vrstami, ki se znajdejo v jetrih in jih na ta način inaktivira.

Čeprav še ne vemo, na kakšen način deluje, pa je bila učinkovitost pegastega badlja raziskana v več kliničnih raziskavah. Če se omejimo samo na dvojno slepe in s placebom kontrolirane študije, je teh več kot 20. Raziskovali so vpliv pegastega badlja na različne poškodbe jeter: zaradi alkoholizma, zaradi neželenih učinkov zdravil,

zaradi zastrupitve z zeleno mušnico, zaradi virusne okužbe. Temeljit pregled raziskav je podan v nedavnem izvedenskem mnenju, ki je brezplačno dostopen na strani Evropske agencije za zdravila (7).

Zanimiva je uporaba pripravkov pegastega badlja pri zastrupitvah z zeleno mušnico (*Amanita phalloides*), vendar je raziskovanje tega učinka težavno. Težko namreč načrtujemo raziskavo, saj zastrupitve niso niti redne, niti zelo pogoste, pa tudi neetično bi bilo zaradi kontrole nekaterim zastrupljenecem odreči najboljše možno zdravljenje. S tega področja imamo zato bolj ali manj samo poročila o primerih in retrospektivne študije.

Po poročanju zdravnikov iz Neaplja (8) se je štiričlanski družini, ki so jo pripeljali k njim na zdravljenje zaradi zastrupitve z zeleno mušnico, stanje kljub standardni terapiji poslabševalo. Tretji dan po zastrupitvi so jim začeli dajati injekcije silimarina. Takrat se jim je zdravstveno stanje takoj začelo izboljševati. Vsi štirje so preživeli in so 13 dan lahko zapustili bolnico.

Zdravniki iz Dunajske klinike (9) poročajo, da so imeli v dveh letih po uvedbi terapije s pegastim badljem za zastrupljenje z zeleno mušnico 18 primerov zastrupitve. Razen enega, ki je zaradi samomora zaužil izredno velike količine gobe, so vsi preživeli. Po izkušnjah iz preteklosti, zdravniki ugotavljajo, da je pegasti badelj bistveno izboljšal možnost preživetja zastrupljenecv. Terapija je bila najuspešnejša, kadar so z njo začeli prej kot v 48 urah od zastrupitve, kar pa ni zmeraj lahko, saj se prvi znaki zastrupitve včasih pojavijo šele po več kot 12 urah. Kljub večjim zapletom so preživeli tudi tisti, ki so s terapijo začeli šele po 72 urah.

Švicarski zdravniki (10) so proučili kartoteke o 205 primerih zastrupitve v desetletnem obdobju. Umrlo je 22 % zastrupljenecv, med otroci do 10 leta starosti pa je bila smrtnost kar 51 %. Delež umrlih ni bil odvisen od spola in od časa prihoda v bolnico. V povprečju so bili zastrupljeni deležni 8 različnih terapij, nekega pacienta pa so zdravili kar na 20 načinov. Skupno so v desetih letih uporabljali 30 različnih načinov zdravljenja, izmed katerih je bilo 8 načinov splošne podpore življenjskih funkcij (transfuzija krvi, itd), 7 načinov odstranjevanja strupa iz telesa (spiranje želodca, dializa, itd.) in 14 načinov zdravljenja z zdravili. S statistično analizo vseh teh podatkov so ugotovili, da so uspešne le tri terapije: penicilin, kisik pod zvišanim tlakom in silimarin.

Druge raziskave potrjujejo, da silimarin ščiti jetra tudi pred zastrupitvami z organskimi topili (npr. tetraklometan, toluen, ksilen). V tovarni, kjer so bili delavci izpostavljeni hlapom toluena in ksilena, so zdravstveno pregledali vseh

200 delavcev (11). Pri 49 so ugotovili okvare jeter (povišan AST in ALT). Od teh je 30 en mesec jemalo pripravek z badljem, ostali pa niso prejeli ničesar (kontrola). Po enem mesecu se pri kontrolni skupini stanje ni spremenilo, pri delavcih, ki so uporabljali badelj, pa so opazili signifikantno izboljšanje jetrnih testov, čeprav še ne na povsem normalne vrednosti.

Več raziskav je ugotovilo uporabnost pripravkov iz pega-stega badlja tudi pri cirozi jeter (alkoholni in nealkoholni). Največja je bila opravljena na 874 bolnikih s fibrozo pri kronični jetrni bolezni, vendar študija ni bila dvojno slepa in kontrolirana (12). Bolniki so 3 mesece prejeli 420 mg silimarina dnevno in pri trem je prišlo do signifikantnega izboljšanja simptomov (pomanjkanje apetita, navzea) in tudi biokemijskih parametrov. Največja s placebom kontrolirana, dvojno slepa randomizirana raziskava pa je bila opravljena na 170 bolnikih, ki so 2 leti prejeli 420 mg silimarina dnevno oziroma placebo (13). Pri podskupini alkoholne ciroze je silimarin signifikantno izboljšal tako preživetje kot jetrne teste v primerjavi s placebom. Pri podskupini ne-alkoholne ciroze pa razlika ni bila signifikantna.

Pri virusnem hepatitisu je dal pegasti badelj v različnih kliničnih raziskavah različne rezultate. Pri mnogih učinka niso ugotovili. Pri nekaterih pa so ugotovili izboljšanje jetrnih testov in markerjev fibroze (14, 15), vendar pa v nobenem primeru niso ugotovili izboljšanja parametrov virusne okužbe (virusna RNA v serumu).

Pripravki iz pegastega badlja so v nekaj študijah pokazali zmanjšanje škode, ki jo na jetrih povzroči dolgotrajna uporaba nekaterih predvsem psihotropnih zdravil (npr. fenotiazinskega tipa kot je kloropromazin) (16, 17).

Artičoka

Artičoka (*Cynara scolymus*) je sredozemska trajnica, pri kateri cvetne koške uporabljamo kot zelenjavo. V farmaciji uporabljamo liste (*Cynarae folium*), ki vsebujejo fenolne kisline (cinarin, klorogenska, kavna in 1,5-dikavna kislina), flavonoide (luteolin-7-glukozid (cinarozid), 7-rutinozid) ter grenke seskviterpenske laktone (cinaropikrin in groshemin). Vodne in etanolne izvlečke uporabljamo kot holeretike, holeretike, pri dispepsiji, hiperlipidemiji, v zadnjem času pa tudi za razstrupljanje jeter, kar je predmet tega prispevka. Kliničnih študij, ki bi ta učinek potrjevale, še ni. Hepatoprotektivni učinek pa so ugotovili v nekaj farmakoloških raziskavah. Vodni izvleček (4,5 : 1), narejen iz listov artičoke in liofiliziran, so dodali primarni kulturi podganjih hepatocitov, ki so jih izpostavili delovanju *t*-butilhidroperoksida (*t*-BHP). Če so dodali izvleček listov artičoke pred *t*-BHP oziroma

vzporedno s *t*-BHP, so preprečili lipidno peroksidacijo. Učinek je bil merljiv tudi v zelo nizkih odmerkih, celo do 0,001 mg/mL. Enak posušen vodni izvleček (4,5 : 1) so preizkušali tudi z uporabo pretočne citometrije človeških polimorfonuklearnih levkocitov in ugotovili zaščitni učinek proti nastanku radikalov, povzročenih s forbol-12-miristat-13-acetatom. Preprečitev nastankov reaktivnih radikalov so dosegli že s koncentracijo 0,23 µg/mL izvlečka. Cinarin je učinkovito zaščitil izolirane podganje hepatocite tudi pred poškodbami s CCl₄ (18, 19), kakor tudi hepatocite pri podganah *in vivo* (18)

Izolirani rastlinski metaboliti

Obetavne farmakološke raziskave hepatoprotektivnega učinka so naredili tudi z naslednjimi izoliranimi rastlinskimi metaboliti: flavonoidi (luteolin, baikaloin, genistein, naringenin, kvercetin, rutin, epigalokatehingalat), terpeni (andrografolid, ginsenzoid, glicirizin, betulinka kislina), fenolne kisline (klorgenska, salvianolna, stilbeni (resveratrol), alkaloidi (berberin) ter na antrakinonih in kurkuminoidih (20, 21). Vendar pa z nobeno od teh snovi niso naredili ustrezne klinične raziskave.

5 SKLEP

Detoksifikacija jeter je priljubljena indikacija. Evropska agencija varnost hrane (EFSA) ni odobrila nobene tovrstne zdravstvene trditve za živila, več tovrstnih trditev pa je še v presoji in se v prehodnem obdobju lahko uporabljajo pod določenimi pogoji, kljub temu da niso znanstveno podprte. Še največ raziskav so opravili s pegastim badljem, vendar pa te raziskave po presoji Evropske agencije za zdravila (EMA) niso povsem ustrezne. V monografiji o pegastem badlju, ki jo bo EMA bo v kratkem objavila, tako najverjetneje ne bo nobene indikacije v zvezi z zaščito jeter oz. detoksifikacijo.

ALI STE VEDELI?

- Da so jetra organ, ki v telesu opravlja najbolj raznovrstne naloge, poleg razgrajevanja strupeni snovi še iz krvi prevzemajo in v kri izločajo glukozo in maščobe; shranjujejo glikogen, sintetizirajo krvne proteine (npr. faktorje strjevanja krvi), tvorijo žolč,...

6 LITERATURA

1. Vilhelm-ov čaj za čiščenje krvi, Reklamni oglas, Slovenski narod (19.01.1873), letnik 6, številka 15.
2. Gaenski laboratorij goriške lekarne.
<http://www.goriskalekarna.si/galenski-laboratorij-novagorica/izdelki-galenskega-laboratorija/%C4%8Daj-za-%C4%8Di%C5%A1%C4%8Denje-krvi-100-g>. Dostop: 18.4.2017
3. EFSA. Register of questions.
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/ListOfQuestionsNoLogin?1>, Dostop: 15.3.2017.
4. HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Draft European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. EMA/HMPC/294187/2013, 2015.
5. Štrukelj B, Slanc Može P. Prebavila. In: Kreft S, Kočevar Glavač N. (ur.): Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravnih rastlin, Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 333.
6. Kreft S. Nezamenljiv pri zdravljenju hepatitisa in ciroze jeter : pegasti badelj - *Silybum marianum* L. Herbika 2001: 21-22.
7. HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Draft Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus, EMA/HMPC/294188/2013, 2016
8. Carducci R, Armellino MF, Volpe C, et al.: *Silbinin and acute poisoning with Amanita phalloides*. *Minerva Anestesiol* 1996; 62: 187-93.
9. Hruby K, Fuhrmann M, Csomos G, Thaler H : *Pharmacotherapy of Amanita phalloides poisoning using silybin*. *Wien Klin Wochenschr* 1983; 95: 225-31.
10. Floersheim GL, Weber O, Tschumi P, Ulbrich M: *Clinical death-cap (Amanita phalloides) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases*. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112: 1164-1177.
11. Szilard S, Szentgyorgyi D, Demeter I: *Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents*. *Acta Med Hung* 1988; 45: 249-256.
12. Schuppan D, Strösser W, Burkard G, Walosek G. *Legalon® lessens fibrosing activity in patients with chronic liver diseases [Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen]*. *Z Allgemeinmed Med*. 1998; 74: 577-584.
13. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H et al. *Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver*. *J Hepatology* 1989; 9: 105-113.
14. Bares JM, Berger J, Nelson JE, et al. *Silybinin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C*. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 937-944.
15. Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, et al. *Effects of Silybum marianum on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C*. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 275-280.
16. Palasciano G, et al. *The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994, 55: 537-545.
17. Saba P, Galeone F, Salvadorini F, Guarguaglini M, Troyer C. *Effetti terapeutici della silimarina nelle epatopatie croniche indotte da psicofarmaci*. *Gaz Med It* 1976; 135: 236-251.
18. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. *Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from Cynara scolymus against CCl4 toxicity in isolated rat hepatocytes*. *J Nat Prod* 1987; 50: 612-617.
19. Adzet T, Camarasa J, Hernandez JS, Laguna JC. *Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from Cynara scolymus against CCl4-induced hepatotoxicity in rats*. *Acta Pharm Jugosl* 1987; 37:183-187.
20. Domitrović R, Potočnjak I. *A comprehensive overview of hepatoprotective natural compounds: mechanism of action and clinical perspectives*. *Arch Toxicol*. 2016; 90: 39-79.
21. Farghali H, Canová NK, Zakhari S. *Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: possible common mechanisms*. *Pharm Biol*. 2015; 53: 781-791.



DOPING IN UPORABA PREHRANSKIH DOPOLNIL V ŠPORTU

DOPING AND USE OF FOOD SUPPLEMENTS IN SPORTS

AVTOR / AUTHOR:
Lovro Žiberna^{1,2}

¹ *Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana*

² *SLOADO, Slovenska anti-doping organizacija, Celovška 25, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: lovro.ziberna@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Doping je v ožjem smislu definiran kot prisotnost prepovedanih snovi ali njihovih presnovkov ali njihovih bioloških označevalcev v odvzetem biološkem vzorcu športnika (1). Uporaba prepovedanih snovi in postopkov v športu z namenom izboljševanja telesnih zmogljivosti predstavlja etično kršitev športnih pravil, hkrati pa tudi veliko tveganje za zdravje. Poleg namernega dopinga se pojavlja tudi problem nena-

POVZETEK

Prisotnost prepovedanih snovi ali njihovih presnovkov ali njihovih bioloških označevalcev v odvzetem biološkem vzorcu športnika predstavlja kršitev protidopinških pravil. Seznam farmakološko aktivnih snovi, ki niso dovoljene v športu, je naveden v Listi prepovedanih snovi in postopkov, ki jo Svetovna protidopinška organizacija WADA vsako leto posodobi in javno objavi. V primeru bolezni lahko športnik pridobi terapevtsko izjemo, ki mu omogoči, da v času trajanja zdravljenja uporablja zdravilno učinkovino, ki je sicer prepovedana. Ker je športnik sam odgovoren za vse snovi, ki pridejo v njegovo telo, ne glede na namen uporabe, je pomembno, da se seznanimo tudi z nevarnostmi nenamernega dopinga. Najbolj pogosta oblika nenamernega dopinga je uporaba kontaminiranih prehranskih dopolnil.

KLJUČNE BESEDE:

antidoping, doping, nenamerni doping, prehranska dopolnila

ABSTRACT

The presence of prohibited substances or their metabolites or their biomarkers in an athlete's biological sample is a violation of anti-doping rules. List of pharmacologically active substances not allowed in sport is registered in the Prohibited List, which is a public document issued annually by the World Anti-Doping Organization (WADA). In case of pathology requiring pharmacological treatment, the athlete can acquire therapeutic use exemption certificate, which allows the use of otherwise prohibited substance. Since an athlete himself is responsible for all the substances that come into his body, whatever its intended use, it is also important to be familiar with the dangers of inadvertent doping. The most common form of inadvertent doping is the use of contaminated food supplements.

KEY WORDS:

antidoping, doping, inadvertent doping, food supplements

mernega dopinga zaradi nezavednega zaužitja prepovedane zdravilne učinkovine (kot kontaminanta) v hrani in pijači, prehranskem dopolnilu ali pri pasivni inhalaciji iz okolja (2). Največ primerov nenamernega dopinga je zaradi uporabe prehranskih dopolnil, ki so med športniki zelo razširjena.



2 LISTA PREPOVEDANIH SNOVI IN POSTOPKOV

Lista prepovedanih snovi in postopkov je mednarodni standard, ki identificira snovi in postopke, prepovedane v športu (1). Leta 1968 jo je prvič izdal Mednarodni olimpijski komitej (MOK), od leta 2004 pa je za pripravo in izdajo odgovorna Svetovna protidopinška agencija (angl. World Anti-Doping Agency, WADA), ki seznam posodobi vsako leto. Lista, ki je trenutno v veljavi (3), razvršča prepovedane snovi po farmakoloških skupinah (kategorije S), kot so anabolni agensi, peptidni hormoni, rastni dejavniki, agonisti adrenergičnih receptorjev $\beta 2$, antagonisti hormonov, diuretiki, stimulant, narkotiki, kanabinoidi in glukokortikosteroidi. Hkrati prepoveduje tudi določene postopke (kategorije M), kot so manipulacije krvi, kemijske in fizične manipulacije ter genski doping (3). Lista razvršča snovi v tiste, ki so vedno prepovedane, in tiste, ki so prepovedane le na tekmovanjih, kot je predstavljeno v Preglednici 1. Prav tako so prepovedane tudi snovi, ki niso nujno navedene na Listi prepovedanih snovi in postopkov, vendar imajo podobno kemijsko zgradbo ali podoben biološki učinek kot navedene snovi – z uvedbo tega pravila se je odpravilo nenehno sintezno spreminjanje osnovne strukture prepovedane učinkovine z namenom sintetizirati snov s podobno biološko aktivnostjo, ki »še« ni na Listi prepovedanih snovi in postopkov.

Da je določena snov ali postopek prepovedana v športu, tj. uvrščena na Listo prepovedanih snovi in metod, morata biti zagotovljena vsaj dva od treh kriterijev (1):

1. dokaz, da ima potencialni vpliv na izboljšanje telesnih zmogljivosti;
2. dokaz, da predstavlja dejansko ali potencialno tveganje za zdravje športnika;
3. določbo s strani WADA, da uporaba snovi ali postopka krši športni duh (olimpizma).

3 PREVALENCIA DOPINGA

Ocena razširjenosti dopinga v športu je zaradi občutljivosti informacij zahtevna, zato nimamo natančnih podatkov. Najbolj učinkovit pristop je bil z uporabo randomiziranih dvojno slepih vprašalnikov, kjer so športnikom zagotovili popolno anonimnost (4). V tej raziskavi so ugotovili: i) da je v zadnjem letu

20-39 % vrhunskih športnikov uporabilo doping in 26-48 % kadarkoli v svoji karieri; ii) da je v kategoriji starejših mladincev (16-18 let starosti) že 3-11 % športnikov uporabilo doping; iii) med uporabniki fitnesa in drugimi rekreativci 8-17% (4). To je precej večji delež uporabnikov, kot ga ugotovimo pri analizi odvzetih bioloških vzorcev na antidoping kontrolah, kjer je delež nasprotnih analiznih najdb (angl. *adverse analytical findings*, tj. prisotnost snovi iz Liste prepovedanih snovi in metod v odvzetih bioloških vzorcih športnikov) v večini športov okoli 1-2 % (5). Prav tako velja, da je doping prisoten v vseh športih in vseh športnih disciplinah (5). Nimamo podatkov o razširjenosti dopinga med rekreativnimi oziroma amaterskimi športniki, vendar občasni pozitivni rezultati nedvoumno kažejo, da je tudi tukaj doping prisoten. Leta 2015 je bilo v amaterskem kolesarstvu odvzetih 115 urinskih vzorcev na tekmovanjih in 4 so bili pozitivni (3,5 %), medtem ko je bil v profesionalnem kolesarstvu delež 1,1 % (244 pozitivnih od 22.652 vzorcev) (5). Amaterski športniki niso ne prioriteta ne tarčna skupina antidoping organizacij, ampak so le občasno testirani na večjih tekmovanjih.

V letu 2015 je bilo skupno (v vseh športih skupaj) opravljenih 303.369 analiz in nasprotnih analiznih najdb je bilo 3.809, kar predstavlja 1,3 % izmed vseh odvzetih bioloških vzorcev (kri in urin). V Preglednici 2 so predstavljene najbolj pogoste nasprotno analize najdbe v vseh športih, razdeljene po posameznih farmakoloških skupinah (5).

4 ORGANIZIRANOST BOJA PROTI DOPINGU

Kontrola dopinga (ali zbiranje bioloških vzorcev športnika) je pomemben del vzpodbujanja in ohranjanja športa brez dopinga, saj ugotavlja športnikovo uporabo prepovedanih snovi in postopkov. Kontrola dopinga je sestavljena iz testiranja, ki ga izvede protidopinška organizacija pri športniku, in analize biološkega vzorca v laboratoriju, ki ga akreditira Svetovna anti-doping organizacija (WADA). Dopinška kontrola se lahko izvaja na tekmovanju ali izven tekmovanja (kot npr. na treningu ali na domu športnika). V zadnjem obdobju se večina testiranj izvaja brez predhodnega obvestila izven tekmovanj, saj se je tak način izkazal za bolj učinkovitega (6). Športnik ob kontroli dopinga odda urinski in/ali krvni vzorec - drugih bioloških vzorcev se zaenkrat ne zbira (1).

Testiranja izven tekmovanj (angl. *out-of-competition*) postajajo del inteligentnega testiranja, ki ga razvija vsaka

Preglednica 1: Shematska predstavitev farmakoloških skupin iz Liste prepovedanih snovi in metod za leto 2017 (3).

Table 1: Schematic presentation of pharmacological groups within Prohibited List 2017 (3).

Snovi in metode, ki so vedno prepovedane (na tekmovanju in izven tekmovanja)
<p>PREPOVEDANE SNOVI</p> <p>S0. Nedovoljene snovi: vsa zdravila v predklinični ali klinični fazi razvoja, dizajnerska zdravila, snovi odobrene samo za veterinarsko uporabo.</p> <p>S1. Anabolne snovi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Anabolni androgeni steroidi (AAS)<ol style="list-style-type: none">a) eksogeni AASb) endogeni AAS2. Druge anabolne snovi: klenbuterol, selektivni modulatorji androgenih receptorjev (SARM, kot npr. adarin in ostarin), tibolon, zeranol, zilpaterol <p>S2. Peptidni hormoni, rastni dejavniki in sorodne snovi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Agonisti eritropoetinskih receptorjev<ol style="list-style-type: none">a) Eritropoezo stimulirajoči agensi: eritropoetin (EPO), darbepoetin (dEPO), metoksi polietilen glikol-epoetin beta (CERA), stabilizatorji HIF, peginesatid (Hematide);b) Ne-eritropoezni agonisti EPO-receptorjev: ARA-290, asialo-EPO, karbamoil-EPO2. Stabilizatorji hipoksije inducirajočega faktorja (HIF): kobalt, FG-4592; in HIF aktivatorji: argon, ksenon;3. Gonadotropini: horionski gonadotropin (hCG) in luteinizirajoči hormon (LH) pri moških; in njihovi sproščajoči faktorji: buserelin, gonadorelin, triptorelin;4. Kortikotropini in njihovi sproščajoči faktorji5. Rastni hormon (hGH) in njegovi sproščajoči faktorji, inzulinu podobni rastni dejavnik (IGF-1); sekretagogi ravnega hormona: grelin in mimetiki grelina. Drugi rastni dejavniki: fibroblastni rastni dejavniki (FGF), mehano rastni dejavniki (MGF), trombocitni rastni dejavnik (PDGF), vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) in hepatocitni rastni dejavnik (HGF) in drugi rastni dejavniki <p>S3. Agonisti adrenergičnih receptorjev β2</p> <p>S4. Hormoni in modulatorji</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aromatazni inhibitorji2. Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM)3. Druge anti-estrogenske snovi vključno in ne samo: klomifen, ciklofenil, fulvestrant4. Snovi, ki modulirajo funkcijo miostatina, npr. miostatinski inhibitorji5. Metabolni modulatorji:<ol style="list-style-type: none">a) aktivatorji PPARδ-AMP-aktivirane kinaze (AMPK) (npr. AICAR) in agonisti peroksizom proliferator aktivirajočega receptorja δ (PPARδ agonisti) (npr. GW 1516)b) insulini in insulinski mimetikic) meldonijd) trimetazidin. <p>S5. Diuretiki in drugi maskirni agensi</p> <p>PREPOVEDANE METODE</p> <p>M1. Manipulacija krvi in krvnih komponent</p> <p>M2. Kemijska in fizična manipulacija</p> <p>M3. Genski doping</p>
Snovi, ki so prepovedane na tekmovanju
<p>S6. Stimulanti (npr. efedrin, psevdofedrin, kokain, amfetamin, sibutramin, strihnin, itd.)</p> <p>S7. Narkotiki (npr. heroin, fentanil, morfin, itd.)</p> <p>S8. Kanabinoidi</p> <p>S9. Glukokortikosteroidi*</p>
Snovi, ki so prepovedane le v določenih športih
<p>P1. Alkohol</p> <p>P2. Antagonisti adrenergičnih receptorjev β1</p>

* Vsi glukokortikosteroidi so prepovedani, kadar so aplicirani oralno, rektalno, intravensko ali intramuskularno.



Preglednica 2: Nasprotnne analizne najdbe (prisotnost snovi iz Liste prepovedanih snovi in metod v odvzetih bioloških vzorcih) celokupno v vseh športih - razvrščene po farmakoloških skupinah in glede na relativni delež (5).

Table 2: Adverse analytical findings (presence of substances from Prohibited List in collected biological samples) in all sports – classification based on the pharmacological groups and their corresponding relative shares (5).

Farmakološka skupina	Število nasprotnih analitičnih najdb	Delež
S1. Androgeni anabolni steroidi	1728	50,3 %
S6. Stimulanti	528	15,4 %
S5. Diuretiki in drugi maskirni agensi	428	12,5 %
S9. Glukokortikosteroidi	215	6,3 %
S4. Hormoni in presnovni modulatorji	152	4,4 %
S8. Kanabinoidi	127	3,7 %
S3. Agonisti adrenergičnih receptorjev β 2	115	3,4 %
S2. Peptidni hormoni, rastni dejavniki in sorodne snovi	98	2,9 %
S7. Narkotiki	21	0,6 %
P2. Antagonisti adrenergičnih receptorjev β 1	19	0,6 %
M2. Kemična in fizična manipulacija	1	0,03 %
P1. Alkohol	0	0 %
M1. Manipulacija krvi in krvnih komponent	0	0 %
	Skupno število: 3432	

država na podlagi lastnih podatkov in oceni rizičnosti za šport oz. športnika. Ta sistem je razvit zlasti za testiranja izven tekmovanj, ki so usmerjena v kritična obdobja trenajzernege procesa (mezocikli) oz. obdobja pred pomembnimi tekmovanji. Testiranja so nenapovedana in nepredvidljiva, saj tako športnik, ki uporablja prepovedana sredstva, nima časa, da bi z ustreznim znanjem farmakokinetike prilagajal režim odmerjanja. Usklajen način testiranja izven tekmovanj omogoča informativni sistem ADAMS, v

katerega športniki, ki so vključeni v nacionalno ali mednarodno skupino za testiranje (angl. *registered testing pool - RTP*) vsak dan sporočijo, kje so (bivališče, prenočišče, šola, služba, trening, tekmovanja). To imenujemo program posredovanja lokacij (angl. *whereabouts*) (7). Na primer v letu 2013 je bilo v kolesarstvu kar 47 % vseh testiranj kolesarjev opravljenih izven tekmovanja (8) – žal se v določenih športih dopinški testi še vedno opravljajo zlasti na tekmovanjih.

ALI STE VEDELI?

- Doping v ožjem smislu vključuje prisotnost prepovedanih snovi ali njihovih presnovkov ali njihovih bioloških označevalcev.
- Delež nasprotnih analiznih najdb v odvzetih bioloških vzorcih športnikov, ki so bili analizirani v akreditiranih laboratorijih, je vsako leto okoli 1-2 %.
- Raziskave prevalence dopinga preiskovane z anonimnimi dvojno-slepimi vprašalniki kažejo, da je 26-48 % vrhunskih športnikov v svoji karieri vsaj enkrat uporabilo doping.
- Na trgu je 15-25 % vseh prehranskih dopolnil kontaminiranih s prepovedanimi snovmi, kar lahko pripelje do nenamernega dopinga.

5 TERAPEVTSKE IZJEME – PREPOVEDANE SNOVI V TERAPIJI

Pri športnikih, ki zaradi svojega zdravstvenega stanja potrebujejo medikamentozno zdravljenje, ki vključuje prepovedane snovi, je treba predhodno pridobiti terapevtsko izjemo, v nasprotnem primeru gre za kršitev protidopinških pravil. V primeru nujnih medicinskih stanj ali diagnostičnih preiskav, se to ureja kasneje, to je t.i. retroaktivna terapevtska izjema (9, 10). Pridobivanje terapevtske izjeme (angl. *Therapeutic Use Exemption*) je postopek, pri katerem lahko športniki z uradno zdravniško dokumentacijo zahtevajo izjemo za jemanje prepovedanih snovi ali uporabo prepovedanih po-

stopkov zaradi uporabe v zdravstvene namene. To naredijo pri nacionalni protidopinški organizaciji (v Sloveniji je to Slovenska anti-doping organizacija - SLOADO) oziroma pri ustreznih mednarodnih panožnih organizacijah, če gre za športnika, ki tekmuje na mednarodnem nivoju. Pravila za obravnavo prošelj za terapevtske izjeme in njihovo odobritev so opredeljena v Mednarodnih standardih za terapevtske izjeme, ki jih izdaja WADA (10). V skladu s temi standardi so glavni kriteriji za dodelitev terapevtskih izjem naslednji:

- zdravje športnika se lahko znatno poslabša v primeru neuporabe prepovedane snovi ali prepovedane metode za zdravljenje akutne ali kronične bolezni,
- terapevtska uporaba prepovedane snovi ali metode ne izboljša sposobnosti športnika preko nivoja normalnega zdravstvenega stanja,
- ne obstaja nobena razumna alternativna možnost zdravljenja,
- potreba po uporabi prepovedane snovi ali prepovedanega postopka ne sme biti v nobenem primeru posledica predhodne uporabe prepovedanih snovi ali postopkov.

WADA lahko na lastno pobudo ob katerem koli času preveri odobritev ali zavrnitev terapevtske izjeme kateremu koli športniku. Če WADA ugotovi neskladnost odobritve ali zavrnitve terapevtske izjeme z Mednarodnimi standardi za terapevtske izjeme, lahko takšno odločitev spremeni (9, 10). Vsaka izdana terapevtska izjema ima določen rok veljavnosti. Vsako leto ali vsaka tri leta (odvisno od postavljene diagnoze) je treba ponoviti vse postopke kot ob prvem pridobivanju terapevtske izjeme. To vključuje vse potrebne diagnostične preiskave pri zdravniku specialistu, kot je navedeno v zadnji (aktualni) verziji WADA smernic za izdajo terapevtskih izjem za posamezno bolezensko stanje. Smernice se spreminjajo, zato je treba pred specialističnim pregledom preveriti, katera je zadnja verzija na uradni spletni strani WADA (9).

6 NEVARNOSTI UPORABE PREHRANSKIH DOPOLNIL

Športniki velikokrat nekritično in brez predhodnega posveta z nutricionisti uporabljajo prehranska dopolnila. Ocenjuje se, da 55 - 80 % vseh športnikov uporablja prehranska dopolnila, razširjenost uporabe pa se povečuje s starostjo športnika in s trajanjem športne kariere (11-13). Glavni motivi za uporabo prehranskih dopolnil so: pomoč pri regeneraciji po treningih

(71 %), izboljševanje zdravja (52 %), izboljšanje telesnih zmogljivosti (46 %), preprečevanje ali zdravljenje bolezni (40 %) in nadomeščanje neustrezne prehrane (29 %) (14, 15). Pogosto se športniki ne zavedajo: i) pomanjkanja znanstvenih (kliničnih) dokazov, ki bi pokazali, da imajo prehranska dopolnila pozitiven učinek na telesno zmogljivost (16); ii) komercialnih interesov podjetij, ki želijo športniku prodati čim več prehranskih dopolnil; iii) nevarnosti za nenamerni doping (v primeru kontaminacije); iv) nevarnosti za zdravje (zaradi prisotnosti kontaminantov ali prevelikega odmerjanja določenih snovi z določenimi snovmi). Raziskave kažejo, da je 15-25 % vseh prehranskih dopolnil na trgu kontaminiranih s prepovedanimi snovmi (17, 18). Najbolj pogosti kontaminanti so anabolni androgeni steroidi in njihovi prekurzorji, stimulantni in agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (18, 19). Vzroki za kontaminacijo prehranskih dopolnil so različni, kot so npr. kontaminirane vhodne surovine, navzkrižna kontaminacija zaradi proizvoda različnih produktov na istem aparatu, ipd. (20). Nizka vsebnost prepovedanih snovi v kontaminiranem prehranskem dopolnilu ne pomeni, da bo športnik imel direktne farmakološke učinke na izboljšanje telesnih zmogljivosti, t. i. pozitivni ergogeni učinek. Vendar se po načelu striktno individualne odgovornosti prisotnost prepovedanih snovi in/ali njihovih presnovkov v bioloških vzorcih obravnava kot kršitev protidopinških pravil, saj so lahko te vrednosti tudi kazalnik, da je športnik zaužil večji odmerek prepovedane snovi nekaj dni/tednov pred testiranjem (kot klasični doping).

V raziskavi, ki je simulirala zaužitje takšnega prehranskega dopolnila, so prostovoljci zaužili kreatin z 10 μg 19-norandrostendiona, ki je prekurzor nandrolona (anabolni androgeni steroid). Raziskovalci so ugotovili, da bi bili vsi športniki pozitivni na dopinški kontroli v roku 2 ur po zaužitju, nekateri tudi po 8 ur po zaužitju (21). V podobni raziskavi na prehranskih dopolnilih, ki so bila kupljena na trgu, in so bila kontaminirana s sledovi anabolnih androgenih steroidov (nekaj μg količine/kapsulo), so ugotovili, da bi bili vsi posamezniki pozitivni 8-12 ur, nekateri tudi do 36 ur po zaužitju kapsule (22). Iz tega vidika je uporaba prehranskih dopolnil za športnika nepredvidljivo tveganje, saj lahko nenamerno in nezavedno zaužije prepovedane snovi, ki so uvrščene na Listo prepovedanih snovi in metod (3). Športnik je lahko v tem primeru kaznovan s prepovedjo nastopanja za obdobje štirih let, z diskvalifikacijo rezultatov, odvzemom medalj, točk in nagrad (1).

Nekritična uporaba prehranskih dopolnil ni povezana samo s tveganjem za nenamerni doping, ampak lahko tudi resno ogrozi zdravje športnika. Določeni simpatomimetiki kot kontaminanti so bili povezani z akutno odpovedjo jeter pri več športnikih (23, 24), srčnim zastojem med telesno aktivnostjo

(25, 26), hemoragično možgansko kapjo mladega moškega (27) in akutnim miokardnim infarktoma pri mladih športnikih (28, 29). V literaturi so opisani tudi drugi srčno-žilni zapleti, kot npr. večja incidenca sinkop in palpitacij pri mladih zdravih moških (30).

7 SKLEP

Glavni cilj boja proti dopingom je ustvariti prostor za športnike, ki bodo lahko v prihodnosti tekmovali in dosegali vrhunske rezultate brez uporabe prepovedanih snovi in metod. Iz vidika preprečevanja nenamernega dopinga je pomembno, da športnik in spremljevalno osebje osvojijo ustrezna znanja o Listi prepovedanih snovi in postopkih, o postopkih za pridobivanje terapevtskih izjem (v primeru bolezenskega stanja) in o oceni tveganja, povezanega z uporabo prehranskih dopolnil.

8 LITERATURA

1. WADA. 2015 World Anti-Doping Code. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>. Dostop: 10. 4. 2015.
2. Žiberna L. Nenamerni doping. *Medicinski razgledi* 2014; 53: 503-26.
3. WADA. The 2017 Prohibited List. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf. Dostop: 24. 4. 2017.
4. de Hon O, Kuipers H, van Bottenburg M. Prevalence of doping use in elite sports: a review of numbers and methods. *Sports Med* 2015; 45: 57-69.
5. WADA. 2015 Anti-Doping Testing Figures. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2015_wada_anti-doping_testing_figures_report_0.pdf. Dostop: 24.4.2017.
6. Thevis M, Kuuranne T, Geyer H, et al. Annual banned-substance review: analytical approaches in human sports drug testing. *Drug Test Anal* 2015; 7: 1-20.
7. Valkenburg D, de Hon O, van Hilvoorde I. Doping control, providing whereabouts and the importance of privacy for elite athletes. *Int J Drug Policy* 2014; 25: 212-8.
8. WADA. Anti-Doping Testing Figures Report - Sports Report 2013. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA-2013-Anti-Doping-Testing-Figures-SPORT-REPORT.pdf>. Dostop: 22. 4. 2017.
9. WADA. Medical Information to Support the Decisions of Therapeutic Use Exemption Committees (TUECs). <http://www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/TUE/Medical-information-to-support-the-decisions-of-TUECs/>. Dostop: 22.4.2017.
10. WADA. International Standard for Therapeutic Use Exemption (ISTUE). <https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption-tue/international-standard-for-therapeutic-use-exemptions-istue>. Dostop: 22.4.2017.
11. Somerville SJ, Lewis M, Kuipers H. Accidental breaches of the doping regulations in sport: is there a need to improve the education of sportspeople? * Commentary. *British journal of sports medicine* 2005; 39: 512-6- discussion 6.
12. Braun H, Koehler K, Geyer H, et al. Dietary supplement use among elite young German athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* 2009; 19: 97-109.
13. Sobal J, Marquart LF. Vitamin/mineral supplement use among athletes: a review of the literature. *Int J Sport Nutr* 1994; 4: 320-34.
14. Maughan RJ, Greenhaff PL, Hespel P. Dietary supplements for athletes: emerging trends and recurring themes. *Journal of sports sciences* 2011; 29 Suppl 1: S57-66.
15. Dietz P, Ulrich R, Niess A, et al. Prediction Profiles for Nutritional Supplement Use Among Young German Elite Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2014;
16. Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S, et al. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 509-27.
17. Geyer H, Parr MK, Mareck U, et al. Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study. *International Journal Of Sports Medicine* 2004; 25: 124-9.
18. Maughan RJ. Contamination of dietary supplements and positive drug tests in sport. *Journal of sports sciences* 2005; 23: 883-9.
19. de Hon O, Coumans B. The continuing story of nutritional supplements and doping infractions. *Br J Sports Med* 2007; 41: 800-5; discussion 5.
20. Judkins C, Prock P. Supplements and inadvertent doping - how big is the risk to athletes. *Medicine and sport science* 2012; 59: 143-52.
21. Watson P, Judkins C, Houghton ED, et al. Supplement contamination: detection of nandrolone metabolites in urine after administration of small doses of a nandrolone precursor. *Proceedings of the Nutrition Society* 2009; 67:
22. van der Merwe PJ, Grobbelaar E. Unintentional doping through the use of contaminated nutritional supplements. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 2005; 95: 510-1.
23. Avelar-Escobar G, Méndez-Navarro J, Ortiz-Olvera NX, et al. Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes. *Annals of hepatology* 2012; 11: 564-9.
24. CDC. Acute Hepatitis and Liver Failure Following the Use of a Dietary Supplement Intended for Weight Loss or Muscle Building — May–October 2013. 2013; 62: 817-9.
25. BBC. Claire Squires inquest: DMAA was factor in marathon runner's death. <http://www.bbc.com/news/uk-england-london-21262717>. Dostop: 22.4.2017.
26. Eliason MJ, Eichner A, Cancio A, et al. Case reports: Death of active duty soldiers following ingestion of dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Mil Med* 2012; 177: 1455-9.
27. Young C, Oladipo O, Frasier S, et al. Hemorrhagic stroke in young healthy male following use of sports supplement Jack3d. *Military medicine* 2012; 177: 1450-4.

28. Smith TB, Staub BA, Natarajan GM, et al. Acute myocardial infarction associated with dietary supplements containing 1,3-Dimethylamylamine and Citrus aurantium. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Hospital, Texas Children's Hospital* 2014; 41: 70-2.
29. Karnatovskaia LV, Leoni JC, Freeman ML. Cardiac Arrest in a 21-Year-Old Man After Ingestion of 1,3-DMAA-Containing Workout Supplement. *Clin J Sport Med* 2014;
30. Eckart RE, Gentlesk PJ, Shry EA. Differential manifestation of cardiovascular complaints as a function of utilization of ergogenic supplements. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2010; 33: 286-9.



»FAT BURNERS« – ČUDEŽNA PREHRANSKA DOPOLNILA ZA IZGOREVANJE MAŠČOB: OD MITOV DO RESNICE

»FAT BURNERS« – MIRACULOUS WEIGHT-LOSS DIETARY SUPPLEMENTS: FROM MYTH TO REALITY

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

*Katedra za farmacevtsko kemijo,
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ziga.jakopin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Delež odraslih ljudi s prekomerno telesno maso ali debelostjo v ZDA znaša že 70%, v Evropi pa približno 50% po-

POVZETEK

V prosti prodaji je na voljo veliko število prehranskih dopolnil za izgorevanje maščob, tako imenovanih »fat burners«, ki so namenjena zmanjšanju telesne mase oziroma akumulacije maščob, preko stimulacije lipolize oziroma inhibicije lipogeneze. Kljub temu da znanstveni dokazi kažejo na to, da nekatera prehranska dopolnila dejansko povečajo presnovo maščob, pa uporabnost tovrstnih pripravkov ostaja kontroverzna. V preglednem članku smo se osredotočili predvsem na organske spojine naravnega izvora, ki se najbolj pogosto pojavljajo v izdelkih, dostopnih splošni javnosti, na pregled njihovih predpostavljenih molekularnih mehanizmov delovanja in na pregled kliničnih študij učinkovitosti. Ker za prehranska dopolnila proizvajalci radi zatrjujejo, da so večinoma naravnega izvora in zato netoksična, smo osvetlili tudi vidik varne uporabe teh prehranskih dopolnil.

KLJUČNE BESEDE:

prehranska dopolnila, »fat burners«, učinkovitost, varnost

ABSTRACT

There are a number of dietary supplements, termed fat burners, freely available on the market which are intended to promote weight loss and reduce fat accumulation either via stimulation of lipolysis or the inhibition of lipogenesis. Although a large body of scientific evidence shows that these supplements can increase fat metabolism, their usefulness remains controversial. In this review we focused primarily on the organic compounds of natural origin which are often contained in fat burners available to the general public, their molecular mechanisms of action and the available clinical studies. Finally, we will also shed some light on the aspect of safety, since fat burners are usually claimed to be of natural origin and therefore non-toxic.

KEY WORDS:

dietary supplements, fat burners, effectiveness, safety

pulacije (1). Debelost je kompleksna metabolična in vedenjska motnja, ki poruši fiziološko regulacijo telesne mase. Zaradi nevarnosti, ki jih to stanje prinaša in vseh z debe-



ALI STE VEDELI?

- Prehranska dopolnila za izgorevanje maščob so široko dostopna splošni populaciji, saj se lahko tržijo in prodajajo brez znanstveno dokazane klinične učinkovitosti.
- Na povečanje presnove maščob dokazano vplivata le kofein in ekstrakt zelenega čaja, medtem ko za ostale pripravke naravnega izvora tega ne moremo potrditi.
- Tudi prehranska dopolnila s samimi naravnimi sestavinami lahko škodujejo zdravju.
- Prehranska dopolnila velikokrat vsebujejo tudi ne-deklarirane in prepovedane primesi.

lostjo povezanih komorbidnosti, v primeru, da sprememba življenjskega stila ni prinesla rezultatov, nekatere primere obravnavajo s farmakološkim pristopom, operativnim pristopom ali z uporabo prehranskih dopolnil. Vnos hranil in presnova sta deloma uravnani v hipotalamusu, med številne signalne poti, ki sodelujejo v uravnavanju mase, pa sodijo: os leptin-melanokortin, adrenergični, kanabinoidni, dopaminergični, opioidni sistemi in sistem glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1). V Evropi imamo za obvladovanje oziroma zmanjševanje telesne mase trenutno na voljo le tri odobrene učinkovine: *orlistat* (reverzibilni zaviralec želodčnih in pankreasnih lipaz), *naltrekson/bupropion* (kombinacija antagonist opioidnih receptorjev in zaviralca privzema kateholaminov) in *liraglutid* (analog GLP-1), medtem ko so v ZDA poleg teh odobrene še *fentermin* (simpatomimetični amfetamin), *fentermin/topiramet* (kombinacija simpatomimetika in antiepileptika) in *lorkaserin* (agonist receptorjev 5-HT_{2C}) (1, 2). Farmakološki pristop se že od nekdaj spopada s problematiko varnosti zdravilnih učinkovin, kljub temu, da so le-te bile odobrene, torej spoznane za varne, kakovostne in učinkovite. Sibutramin (zaviralec privzema noradrenalina in serotonina) in fenfluramin (agonist receptorjev 5-HT_{2C} in 5-HT_{2B}) so umaknili s trga zaradi kardiovaskularnih zapletov (3, 4), dovoljenje za promet pa so odvzeli tudi rimonabantu (antagonist kanabinoidnih receptorjev CB1) zaradi povezav z depresijo in samomorilnostjo (1, 2). Problematiko varnosti pa še dodatno poglobi dejstvo, da ljudje v upanju po hitri izgubi telesne mase pogosto posegajo tudi po neprimernih in nevarnih snoveh, kot so nikotin, odvajala, diuretiki in nedovoljenih snoveh kot so amfetamini, kokain in 2,4-dinitrofenol ter prehranskih dopolnilih za zmanjševanje telesne mase, tako imenovanih »fat burners«, kjer so pravila ohlapna oziroma jih sploh ni. Uporaba slednjih v zadnjem času močno pridobiva na popularnosti, saj

se oglašujejo kot preprosta, učinkovita, varna in hitra metoda za znižanje telesne mase. Glavna motivacija za kupovanje teh produktov je sicer lahko povezana z željo po izboljšanju zdravja, a se ljudje o jemanju tovrstnih prehranskih dopolnil večinoma ne posvetujejo z osebnim zdravnikom in je bolj verjetno posledica iskanja najlažje možne rešitve in (pre)lahke dostopnosti. Zato podatek, da se v ZDA letno za njih potroši 37 milijard dolarjev, sploh ne preseneča (5). Produkti za zmanjševanje telesne mase sicer predstavljajo najhitreje rastoči segment industrije prehranskih dopolnil, ki se letno poveča za 10-20% (6).

2 DEFINICIJA »FAT BURNER«-JEV, ZAKONODAJA, PROBLEMATIKA

Poimenovanje »fat burner« se sicer uporablja za prehranska dopolnila, za katera se trdi, da povečajo presnovo maščob ali povečajo porabo energije, zmanjšajo obseg absorpcije maščob, olajšajo izgubo mase, povečajo oksidacijo maščob med naporom ali na kakršen koli način povzročijo dolgoročne adaptacije, ki stimulirajo presnovo maščob (7). Ta dopolnila pogosto vsebujejo številne sestavine, vsako z lastnim/drugačnim mehanizmom delovanja, ki jim pripisujejo aditivne učinke (8). Prodajajo se kot neke vrste »panacea«, oglaševanje takšnih pripravkov pa pogosto vključuje slike posameznikov »prej in potem«, ki promovirajo nerealne rezultate. Ocena klinične učinkovitosti prehranskih dopolnil je sila zahteven proces, saj se regulacija teh produktov vrši drugače kot za klasična zdravila. Ne glede na to so prehranska dopolnila široko dostopna splošni populaciji kot OTC produkti, saj se lahko tržijo in prodajajo brez znanstveno dokazane klinične učinkovitosti, hkrati pa jih ljudje dojemajo kot popolnoma naravne in zato bolj varne kot zdravila na recept. Dejansko za večino dopolnil za zmanjšanje telesne mase niso dokazali, niti da so učinkovita niti varna, saj jih povezujejo s številnimi neželenimi dogodki. Dodaten problem predstavlja dejstvo, da vsak tak izdelek v povprečju vsebuje vsaj deset različnih sestavin, ki lahko med seboj interagirajo. To pomeni, da četudi so za posamezno sestavino morda dokazali varnost, to ne pomeni, da bo varen tudi končni produkt.

Pri vseh teh izdelkih, ki so dandanes dostopni tudi na spletu, pa je potrebno vedeti, da obstajajo velike razlike v zakonodaji med posameznimi državami. V Evropski uniji se zakonodaja razlikuje od države do države. Vsaka država članica namreč lahko sama produkte razvrsti v kategorijo

zdravil, prehranskih dopolnil ali mejnih produktov. V ZDA pa se prehranska dopolnila od 1994 obravnavajo kot hrana in ne kot zdravila, zaradi česar je zakonodaja bolj ohlapna, saj proizvajalci niso dolžni predložiti podatkov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Prav tako niso dolžni obvestiti ali registrirati svojega produkta pri ameriški Agenciji za hrano in zdravila (Food and Drug Administration; FDA), kaj šele, da bi ga morali dati odobriti pred začetkom prodaje. Šele leta 2011 so malce zaostri zakonodajo, ki daje večjo moč FDA, da lahko ustrezno ukrepajo, ko je to potrebno. Kako pa je poskrbljeno za obveščanje javnosti? V Evropski uniji se kakršnekoli neželene učinke, o katerih uporabniki poročajo, posreduje v Sistem hitrega obveščanja o oporečnih živilih in krmi (Rapid Alert System for Food and Feed; RASFF), v Ameriki pa se zanašajo na podatkovno bazo Medwatch, ki pa je zelo vprašljiva in nepopolna (9).

3 TIPIČNI PREDSTAVNIKI »FAT BURNER«-JEV NARAVNEGA IZVORA (SPOJINE, EKSTRAKTI, ZMESI), MEHANIZEM DELOVANJA IN UČINKOVITOST

Danes je v prosti prodaji veliko število prehranskih dopolnil, ki so namenjena zmanjšanju telesne mase oziroma akumulacije maščob, preko stimulacije lipolize oziroma inhibicije lipogeneze (10). Kljub temu da znanstveni dokazi kažejo na to, da nekatera prehranska dopolnila dejansko povečajo presnovo maščob, pa uporabnost tovrstnih pripravkov ostaja kontroverzna. Za prehranska dopolnila proizvajalci prav tako na splošno trdijo, da so večinoma naravnega izvora in zato netoksična. Ta logika pa je hitro postavljena na laž, če vemo, da je v ZDA približno 23.000 obiskov intenzivnih oddelkov neposredna posledica jemanja prehranskih dopolnil, od teh kar v četrtini primerov gre za izdelke namenjene izgubi telesne mase (11). Osredotočili smo se predvsem na organske spojine naravnega izvora, ki se najbolj pogosto pojavljajo v izdelkih, dostopnih splošni javnosti, na pregled njihovih predpostavljenih molekularnih mehanizmov delovanja (Preglednica 1) in na pregled dostopnih študij učinkovitosti.

Od anorganskih spojin je omembe vreden le krom, element v sledovih, ki deluje posredno preko povečanja delovanja insulina, ki nato vpliva na presnovo ogljikovih hidratov in maščob. Na trgu prehranskih dopolnil se krom pogosto pojavlja v obliki kromovega pikolinata. Študija Evansa in

sodelavcev je bila edina, ki je dokazala učinkovitost kromovega pikolinata (12), vse nadaljnje, tehnično bolj dovršene študije pa tega učinka niso potrdile (13, 14), zaradi česar lahko z veliko gotovostjo ovržemo trditev, da kromovi pripravki delujejo. Povezali so ga tudi s številnimi primeri rabdomiolize in ledvične odpovedi, zaradi česar je potrebno biti še dodatno previden pri kakršnem koli uživanju le-tega (6).

3.1 KOFEIN

Kofein oziroma 1,3,7-trimetilksantin sodi med alkaloidne in je pomembna sestavina številnih priljubljenih pijač, kot so kava, čaj in kola, ki vsebujejo med 40-150 mg kofeina na skodelico. (7). Veliko zanimanja so vzbudile raziskave v 70-ih, ko so odkrili, da zaužitje kofeina pred vadbo poveča presnovo maščob (7).

Mehanizem delovanja: Kofein sicer deluje preko več različnih mehanizmov, a zagotovo je eden izmed pomembnejših inhibicija encima fosfodiesteraze tipa 4 (11, 15). To ima za posledico povišano celično koncentracijo cAMP, kar vodi v aktivacijo protein kinaze A (PKA) in s tem simpatičnega živčnega sistema (16). Simpatični živčni sistem regulira nivo bazalne presnove, ki je ključna komponenta dnevne porabe energije. Če pride do povišanja koncentracije noradrenalina, to pomeni tudi višjo aktivnost in večjo porabo energije. Aktivacija PKA pa stimulira delovanje na hormon občutljive lipaze (HSL) (16) in poveča izražanje razklopnih proteinov (uncoupling proteins; UCP), kar vodi v povečano tvorbo toplote zaradi slabega sklapanja mitohondrijske oksidacije (17). Na ta način kofein poveča koncentracijo (nor)adrenalina v obtoku, ki preko delovanja na β -adrenoceptorje poveča porabo energije in oksidacijo maščob, in sicer sprosti maščobne kisline iz adipoznih in intramuskularnih skladišč ter tako olajša njihovo dostopnost za oksidacijo in stimulira lipolizo. Poleg zaviranja fosfodiesteraze pa kofein stimulira tudi razne substratne cikle, kot naprimer Corijev in trigliceridni cikel, hkrati pa antagonizira inhibitorne učinke adenzina na lipolizo (18, 19). Kot druge možne mehanizme delovanja se navaja zaviranje diferenciacije adipocitov in zaviranje ekspresije CCAAT/ojačevalc-vezočih proteinov tipa alfa (C/EBP α) in peroksisom proliferator aktivirajočih receptorjev tipa gama (PPAR γ), kar posledično vodi v zaviranje lipogeneze (20).

Rezultati kratkoročnih humanih *in vivo* študij so pokazali termogeni učinek kofeina, ki je vodil v višjo bazalno aktivnost presnove, dolgoročne študije pa tega niso potrdile, kar je verjetno posledica razvoja tolerance (17). Skupni rezultati *in vivo* študij kažejo na to, da kofein pri odmerkih večjih od 200 mg sicer lahko poveča porabo energije in



Preglednica 1. Predpostavljeni mehanizmi delovanja spojin naravnega izvora

Table 1. Presumed mechanisms of action of compounds of natural origin

Spojina/Rastlinski izvleček	Predpostavljen mehanizem delovanja
Kofein	Zaviranje fosfodiesteraze → povečanje [cAMP] → lipoliza s HSL, ↑izražanje UCP Stimulacija simpatičnega živčnega sistema (SŽ) Antagonizem adenozijskih receptorjev
EGCG/ekstrakt zelenega čaja	Zaviranje COMT → povečanje koncentracije kateholaminov in s tem aktivnosti SŽ (preko cAMP in PKA) → lipoliza s HSL Dolgoročni učinki – vpliv na izražanje PPAR γ in PGC-1 α → povečano izražanje genov za β -oksidacijo maščob
L-Karnitin	Pretvorba maščobnih kislin do acilkarnitina in prenos v mitohondrijski matriks; olajšan privzem maščobnih kislin v mišice in povečana β -oksidacija
Kapsaicin	Agonizem na TRPV1 → povečano izločanje kateholaminov → ↑aktivnost SŽ
Taurin	Aktivacija PPAR α → ↑aktivnost CPT-I in izboljššan privzem maščobnih kislin v mišice → povečana β -oksidacija
Konjugirane linolne kisline	Aktivacija PPAR α → ↑aktivnost CPT-I in izboljššan privzem maščobnih kislin v mišice → povečana β -oksidacija
Fukoksantin	Povečano izražanje UCP1 → ↑poraba energije Zaviranje PPAR γ in C/EBP α → ↑izražanje genov za oksidacijo maščob in ↓diferenciacija adipocitov Zmanjšano izražanje acetil-CoA karboksilaze → ↓ koncentracije malonil CoA Zmanjšano izražanje sintaze maščobnih kislin → ↓ sinteza dolgoveržnih maščobnih kislin
Forskolin	povečanje [cAMP] → povečana aktivnost SŽ → lipoliza s HSL
Izvleček <i>Garcinia cambogia</i>	Zaviranje ATP citrat liaze → ↓ koncentracije malonil CoA → ↑aktivnost CPT-I in izboljššan privzem maščobnih kislin v mišice → β -oksidacija
Glukomanan	Absorpcija vode v GIT → tvorba gela → povečanje občutka sitosti in ↓ absorpcije proteinov in maščob iz GIT
Ginseng	Aktivacija AMPK → zaviranje PPAR γ → ↑izražanje genov za oksidacijo maščob in ↓diferenciacija adipocitov
Ma Huang (<i>Ephedra sinica major</i>)	Efedrin in ostali simpatomimetični amini → ↑aktivnost SŽ
Izvleček <i>Citrus aurantium</i>	Sinefrin kot simpatomimetik → ↑aktivnost SŽ
»Raspberry« keton	Zmanjšano izražanje genov in transkripcijskih faktorjev, vključenih v proces adipogeneze (PPAR γ , C/EBP α , acetil-CoA karboksilaza, sintaza maščobnih kislin, stearoil-CoA desaturaza 1) Povečano izražanje genov, ki sodelujejo v oksidaciji maščobnih kislin (HSL, CPT, trigliceridna lipaza)

ima potencial za povečanje presnove maščob, vendar učinek ni dovolj močan, da bi sam vodil v zmanjšanje mase na daljši rok, še sploh pri velikih potrošnikih kofeina (7, 21).

3.2 EKSTRAKT ZELENEGA ČAJA

Zeleni čaj se pridobiva iz minimalno oksidiranih procesiranih listov *Camellia sinensis*. Vsebnost polifenolov v zelenem čaju, gre predvsem za flavonole, flavone in flavan-3-ole,

znaša do 35% suhe mase listov, pri čemer flavan-3-oli oziroma katehini predstavljajo 60-80% vseh polifenolov. Epigalokatehin-3-galat (EGCG) velja za najbolj biološko aktivno komponento ekstrakta zelenega čaja, predstavlja pa tudi 50-80% skupne vsebnosti katehinov (11).

Mehanizem delovanja: V zadnjih letih so raziskave učinkov EGCG vzbudile veliko zanimanja. Kot možen mehanizem delovanja se pogosto navaja inhibicija encima kateholne O-metil transferaze (COMT), kar posledično vodi do povišanih koncentracij kateholaminov in s tem stimulacijo simpatičnega živčevja ter povečano porabo energije (22, 23). Tega mehanizma *in vivo* še niso potrdili in glede na to, da je večina katehinov v obtoku v konjugirani obliki, je malo verjeten, saj glukuronidirane oblike izgubijo sposobnost inhibicije COMT (24). Preko inhibicije COMT EGCG poveča koncentracijo (nor)adrenalina v obtoku, ki preko delovanje na beta-adrenoceptorje, poveča porabo energije in oksidacijo maščob (25). Noradrenalin pa seveda stimulira tudi lipolizo v perifernih tkivih (maščevje, jetra in skeletne mišice), s čimer sprosti maščobne kisline v obtok (26). *In vitro* študije so sicer razkrile, da EGCG znižuje akumulacijo maščobe v adipocitih, kot tudi poveča koncentracije glicerola in prostih maščobnih kislin preko delovanja na hormon občutljive lipaze (27). Dolgoročni učinki pa so verjetno posledica preko s PPAR γ posredovane povečane ekspresije genov za encime, ki presnavljajo maščobe in zmanjšane ekspresije adipogenih genov v jetrih (24), hkrati pa poveča tudi nivo fosforilacije z AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK α) in acetil-CoA karboksilaze (11, 28). Z *in vivo* študijo na miših so dognali, da EGCG zmanjša akumulacijo maščob, kar je posledica povečane β -oksidacije v jetrih in povečane ekspresije acil-CoA oksidaze in srednjeveržne acil CoA dehidrogenaze. S podobno študijo so dognali, da EGCG poveča tudi ekspresijo karnitin palmitoiltransferaze I (CPT-I), UCP2 in različnih lipaz (29, 30). *In vivo* peroralne študije na miših pa so v večini pokazale povečano oksidacijo maščob v celem telesu in povišano aktivnost AMPK α v jetrih in skeletnih mišicah (31).

Večina kliničnih študij, tako kratkoročnih kot dolgoročnih, je pokazala pozitivne učinke EGCG na presnovo maščob (32, 33). Dvoumni rezultati študij pa so sicer lahko posledica razlik v načrtu študije, velikosti vzorca, variacij v meritvah, etničnega izvora preiskovancev in tolerance zaradi dnevnega vnosa kofeina.

3.3 L-KARNITIN

L-Karnitin je endogena snov, ki se sintetizira v jetrih in ledvicah, ima pomembno vlogo v fizioloških celičnih procesih,

in je večinoma shranjena v skeletnih mišicah, sicer pa tudi normalno prisotna v plazmi zdravih ljudi. Osrednja vloga L-karnitina v presnovi maščob je olajšanje prenosa dolgoveržnih maščobnih kislin iz citosola v mitohondrijski matriks (7, 11). Ta proces se začne s pretvorbo maščobnih kislin do acil-CoA, ki ga CPT-I nadalje pretvori do acilkarnitina, le-ta pa se nato transportira preko mitohondrijske membrane s karnitin-acilkarnitin translokazo. V matriksu se acilkarnitin s CPT-II pretvori nazaj do ustreznih acil-CoA, ki vstopijo v proces β -oksidacije (34, 35). Brez karnitina večina prehranskih lipidov ne more služiti kot vir energije. Karnitin prav tako vzdržuje razmerje mitohondrijskih acetil-CoA/CoASH, ki regulira presnovo ogljikovih hidratov (36). **Mehanizem delovanja:** Z *in vitro* študijami so dognali, da karnitin zavira diferenciacijo adipocitov (37), z *in vivo* študijo na miših pa so dognali, da karnitin zniža telesno maso preko povečane lipolize kot posledica povečanega izražanja CPT-I (38).

Iz dosedanjih študij na ljudeh pa preprosto še niso dobili dovolj dokazov, ki bi upravičili uživanje karnitina z namenom povečanja oksidacije maščob oziroma znižanja mase, kljub temu, da se je tudi pri uživanju večgramskih količin izkazal kot varen.

3.4 KAPSAICIN

Mehanizem delovanja: Kapsacin je glavna pekoča sestavina čilija, za katero se domneva, da poveča oksidacijo maščob predvsem preko vezave na vaniloidni TRPV1 receptor, ki je izražen v številnih nevronih, in s tem privede do povečanega izločanja adrenalina iz nadledvičnih žlez (25). Kapsaicin tako povzroči povečano lipolizo preko β -adrenergične stimulacije, hkrati pa so z *in vitro* študijami dognali, da zavira tudi lipogenezo preko zmanjšanega izražanja nekaterih proteinov (PPAR γ , C/EBP α , leptin) (39). Povečano lipolizo so potrdili tudi s študijo na ljudeh, saj je zaužitje kapsaicina v miligramskih količinah privedlo do povečane porabe energije in povečane oksidacije maščob (25, 40).

3.5 TAURIN

Mehanizem delovanja: Taurin je aminokislina, ki je normalno prisotna v telesu. S študijo na podganah so pokazali, da uživanje taurina poveča jetrno oksidacijo maščobnih kislin (41), povzroči pa tudi povečano ekspresijo PPAR γ in posledično povečano oksidacijo lipidov preko povečane aktivnosti CPT-I (42). Te učinke so potrdili tudi z nedavno študijo na ljudeh. Predpostavili so, da do tega pride preko aktivacije adenilat ciklaze, povečane koncentracije cAMP in posledične povečane lipolize in oksidacije maščob (43).

3.6 KONJUGIRANA LINOLNA KISLINA

Konjugirane linolne kisline (CLA) so skupina pozicijskih in geometričnih izomerov omega-6 esencialne maščobne kisline, linolne kisline. *Cis-9,trans-11* je glavna oblika, ki se nahaja v hrani, medtem ko prehranska dopolnila vsebujejo enake količine *cis-9,trans-11* in *trans-10,cis-12* oblike. Tudi za CLA trdijo, da lahko zmanjša vnos energije, lipogenezo in poveča porabo energije, lipolizo in oksidacijo maščob (7). Izmed obeh izomerov so na podlagi preliminarnih rezultatov predpostavili, da ima *trans-10,cis-12* oblika večjo biološko aktivnost (7).

Mehanizem delovanja: Študije na glodalcih so razkrile, da je oksidacija maščob povezana s povečano aktivnostjo CPT in povečano lipolizo v rjavem maščobnem tkivu, skeletnih mišicah in jetrih (44, 45, 46). Kot enega izmed možnih mehanizmov delovanja pa so predlagali tudi vpliv na povečano ekspresijo razklopnega proteina UCP2. Na osnovi opravljenih študij (47, 48) sicer ne moremo potegniti konkretnega zaključka, vseeno pa je viden trend, da CLA ima potencial za zmanjšanje telesne maščobe, a pri ljudeh nima takšnega vpliva na zmanjšanje telesne mase kot pri glodalcih in je pri dolgotrajnem uživanju potencialno hepatotoksičen (49).

3.7 FUKOKSANTIN

Fukoksantin je karotenoid, izoliran iz morske trave *Undaria pinnatifida*. Študije na živalih so pokazale, da dolgoročno uživanje fukoksantina lahko povzroči zmanjšanje mase.

Mehanizem delovanja: Kot mehanizem delovanja navajajo bodisi povečano izražanje UCP-1, kar bi povečalo porabo energije, ali pa zaviranje glicerol-3-fosfat dehidrogenaze oziroma zmanjšano izražanje PPAR γ in C/EBP α , s čimer bi zavirali diferenciacijo adipocitov in akumulacijo lipidov (50, 51). Prav tako zniža izražanje acetyl-CoA karboksilaze, s čimer povzroči znižanje koncentracije malonil-CoA, in sinteze maščobnih kislin, kar vodi v zmanjšano produkcijo dolgoveržnih maščobnih kislin (5).

Pred kratkim objavljena dolgoročna ruska študija na ljudeh je razkrila, da uživanje fukoksantina poveča porabo energije in zmanjša odstotek telesne in jetrne maščobe (52). Te sicer spodbudne rezultate je potrebno jemati z rezervo, saj je vsaj eden izmed avtorjev te študije zaposlen v podjetju, ki si lasti patent za fukoksantin. Pa tudi z eno drugo dvojno slepo klinično študijo teh učinkov niso dokazali (5), kar nas vodi do zaključka, da fukoksantin po vsej verjetnosti ni učinkovit.

3.8 FORSKOLIN

Mehanizem delovanja: Forskolin je spojina, izolirana iz rastline *Coleus forskohlii*, ki se velikokrat uporablja v celičnih

študijah, saj povzroči dvig koncentracije cAMP (53). V primeru, da bi to povzročil tudi *in vivo*, bi lahko vplival tudi na presnovo maščob, saj cAMP aktivira HSL in s tem sprosti maščobne kisline iz maščobnega tkiva. Študija na podganah je pokazala, da forskolin poveča lipolizo v adipoznem tkivu (54). Podobne rezultate je dala tudi dvojno slepa klinična študija na ljudeh, ki so 12 tednov uživali forskolin, saj je le-ta povzročil občutno zmanjšanje telesne maščobe in telesne mase (55). Kljub temu, da rezultati izgledajo obetavni, je potrebnih še nekaj študij, da lahko z večjo gotovostjo potrdijo te učinke.

3.9 HIDROKSICITRONSKA KISLINA (GARCINIA CAMBOGIA)

Izvelčki rastline *Garcinia cambogia* se pogosto pojavljajo v paleti rastlinskih prehranskih dopolnil za obvladovanje debelosti. Kot glavna učinkovina tega izvlečka se izpostavlja hidroksicitronska kislina (HCA) (56).

Mehanizem delovanja: HCA zavira encim ATP-citrat liazo, kar posledično vodi do znižane koncentracije malonil CoA in povečane oksidacije maščob. Malonil CoA ne služi le kot substrat za lipogenezo temveč tudi alosterično zavira encim CPT-I, s čimer zavira oksidacijo maščob. Z *in vitro* študijami so dokazali, da HCA zmanjša diferenciacijo adipocitov (57). Potrditev pa so dobili tudi v *in vivo* študijah, saj so odkrili zmanjšan obseg maščevja preko zaviranja lipogeneze in povečane oksidacije maščob (58). Rezultati randomiziranih kliničnih testov so dvoumni, pri čemer pa so v večini primerov prišli do zaključkov, da HCA ni učinkovito sredstvo za zmanjševanje telesne mase. Ugotovili so celo, da ima HCA hude neželene učinke, ki se izkazujejo predvsem kot hepatotoksičnost, zaradi česar so jo pri FDA leta 2009 prepovedali.

3.10 GLUKOMANAN

Glukomanan je polisaharid, sestavljen iz monomerov D-manoze in D-glukoze povezanih z β -1,4 glikozidnimi vezmi, ki so ga izolirali iz korenike rastline *Amorphophallus konjac* (59).

Mehanizem delovanja: Ker ga amilaze zaradi prej omenjene vezi ne morejo razgraditi, nespremenjen prehaja gastrointestinalni trakt. Kot vse vlaknine tudi glukomanan dobro absorbira vodo v gastrointestinalnem traktu, pri čemer tvori gel, ki preko induciranja signalov gastrične in cefalične faze povzroči občutek sitosti, hkrati pa tudi zavira absorpcijo proteinov in lipidov, kar se predpostavlja kot mehanizem delovanja (59). Upočasnjena absorpcija hrane zmanjša postprandialno izločanje insulina, hitrejši prehod hrane do terminalnega ileuma pa sproži signale sitosti in dvig holecistokinina (59).

Sistematični pregledi in meta-analize objavljenih študij so sice podali nasprotujoče si rezultate, pri čemer pa večina študij ni pokazala učinka na znižanje mase (60, 61). Iz stališča varnosti je glukomanan sicer varna substanca, ki se jo dobro tolerira tudi pri višjih dozah (2-4 g/dan), edino nevarnost pa predstavlja, če se glukomanan prehitro sprosti iz kapsule, kar lahko povzroči obstrukcijo dihalnih poti (59). Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je leta 2010 za glukomanan navkljub dvoumnim rezultatom študij dovolila navajanje zdravstvene trditve, da uživanje le-tega zmanjša telesno maso (62).

3.11 GINSENG

Ginseng, korenina *Panax ginseng*, se v tradicionalni medicini uporablja že vrsto let za marsikatero indikacijo. Njegove glavne komponente predstavljajo ginsenzoidi, ki se v gastrointestinalnem traktu sicer hidrolizirajo do aglikonov.

Mehanizem delovanja: V *in vitro* študijah na adipocitih so pokazali, da ginsenzoida Rh2 in Rh3 učinkovito zavirata njihovo diferenciacijo preko zaviranja PPAR γ , ginsenzoid Rh2 pa je povečal tudi aktivacijo AMPK, CPT-I in UCP-2, kar posledično vodi do olajšane oksidacije maščob (63). Vpliv ginsenga na povečanje lipolize in zaviranje lipogeneze so potrdili tudi s študijami na živalih (11).

3.12 MA HUANG (EPHEDRA SINICA MAJOR)

Ma huang je prehransko dopolnilo, ki vsebuje efedra alkaloide (efedrin in psevdofedrin), in se v tradicionalni kitajski medicini uporablja že tisoče let. V ZDA so to in ostala dopolnila, ki vsebujejo efedra alkaloide, prepovedali leta 2004, kljub temu pa ostajajo široko dostopna na spletu. Adrenergični učinki lahko privedejo do akutnega miokardnega infarkta, hipertenzije in srčnih aritmij. Ma huang pa so povezali tudi s hepatitisom in odpovedjo jeter (64). Na tem mestu je potrebno omeniti tudi prepovedani pripravek ECA, sestavljen iz efedrina, kofeina in acetilsalicilne kisline. Omenjeni pripravek je bil do prepovedi, še zlasti med bodibilderji, zelo popularno in učinkovito sredstvo za zmanjšanje telesne mase, ki je delovalo na osnovi sinergističnih stimulatornih učinkov sestavin na simpatični živčni sistem.

3.13 IZVLEČEK CITRUS AURANTIUM (»BITTER ORANGE«)

Mehanizem delovanja: Izvleček sevilske pomaranče oziroma *Citrus aurantium* se že dolgo uporablja v tradicionalni kitajski medicini. Vsebuje številne alkaloide, med drugimi sinefrin, simpatomimetik, ki preko aktivacije β 3- in α -adre-

nergičnih receptorjev stimulira lipolizo in poveča oksidativno presnovo maščob (5). Trenutno proizvajalci ta izvleček radi uporabijo kot nadomestek efedra alkaloidov.

Nekatere študije so dokazale, da izdelki, ki vsebujejo ta izvleček, privedejo do zmanjšanja telesne mase, a se to težko pripiše le eni komponenti (65), druge pa tega učinka niso dokazale (66). V manjšem eksperimentu so uspeli dokazati, da sinefrin kratkoročno sicer poveča bazalni nivo presnove, a so za potrditev vseeno potrebne daljše študije (67). Izvleček pa vsebuje tudi nekatere flavonoide (hesperidin, naringin), ki prav tako lahko prispevajo h končnem učinku. Kljub temu, da so z nekaj študijami na ljudeh potrdili varnost sinefrina (68, 69), pa vendarle gre za simpatomimetični amin, ki lahko povzroči negativne učinke na kardiovaskularni sistem (hipertenzija, tahikardija). O potencialni nevarnosti tega izvlečka pričajo številna poročila o neželenih učinkih, ki so se pojavila v zadnjih letih (70).

3.14 4-(4-HIDROKSIFENIL)-2-BUTANON (»RASPBERRY« KETON)

»Raspberry« keton je fenolna spojina, ki malinam daje značilen vonj, v prehrambeni industriji pa se jo uporablja tudi kot ojačevalec okusa (71).

Mehanizem delovanja: Z *in vitro* študijo na adipocitih so ugotovili, da poveča oksidacijo maščobnih kislin, zavre akumulacijo lipidov in poveča izločanje adiponektina (72). Na molekularnem nivoju so odkrili, da povzroči zmanjšano izražanje transkripcijskih faktorjev in genov, vključenih v proces adipogeneze (PPAR γ , C/EBP α , acetyl-CoA karboksilaza, sintaza maščobnih kislin, stearoil-CoA desaturaza 1), in povečano izražanje genov, ki sodelujejo v oksidaciji maščobnih kislin (HSL, CPT, trigliceridna lipaza) (73). Kljub tem ugotovitvam pa zaenkrat še ni bilo objavljene klinične študije, ki bi preverila dejansko učinkovitost tega ketona.

4 HEPATOTOKSIČNOST SPOJIN NARAVNEGA IZVORA, KI SE POJAVLJAJO V PREHRANSKIH DOPOLNILIH ZA IZGOREVANJE MAŠČOB

Večina izdelkov se sicer oglašuje kot takšna s popolnoma naravnimi in neškodljivimi sestavinami, a v resnici so za številne naravne sestavine odkrili, da so hepatotoksične in lahko vodijo do hepatitisa ali celo odpovedi jeter (74, 75). Na Havajih so leta 2013 več primerov hepatitisa in odpovedi

jeter povezali z uživanjem pripravka, ki je vseboval aegelin (76). Do podobnih neželenih dogodkov je prišlo tudi pri pripravkih z usninsko kislino. Slednja je produkt lišajev iz rodu *Usnea*, ki jo vsebujejo številni »fat burnerji«, kot mehanizem delovanja so predpostavili razklop oksidativne fosforilacije, medtem ko so hepatotoksični učinki idiosinkratski (77). Krishna in sodelavci so opisali primer mladega para bodibilderjev, ki sta uživala »fat burnerje«, zaradi česar je prišlo do odpovedi jeter (78). Kot povzročitelja hepatotoksičnosti so prepoznali usninsko kislino, verjetno pa je k hepatotoksičnosti doprinesel tudi guggulsteron, smola iz rastline *Commiphora mukul*, za katero je znano, da lahko povzroči hepatitis (79). V tem pogledu ni sicer nič manj nevaren niti ekstrakt zelenega čaja, ki sta ga oba izdelka prav tako vsebovala, in za katerega so prav tako v številnih primerih odkrili, da lahko povzroči akutno odpoved jeter (64, 80). Pri tem pa je vseeno potrebno dodati, da so bili omenjeni izvlečki pripravljene z ekstrakcijo z organskimi topili, zaradi česar so bile v ekstraktih lahko prisotne primesi, kot so pesticidi. Mehanizem hepatotoksičnosti je sicer verjetno kombinacija s katehini inducirane tvorbe reaktivnih kisikovih zvrsti, ki vplivajo na mitohondrijski membranski potencial (77, 81). Iz vseh teh podatkov lahko zaključimo, da tudi izdelki s popolnoma naravnimi sestavinami in izvlečki niso povsem varni, o tem pa pričajo številne publikacije in nekateri zloglasni primeri prodajnih uspešnic, kot sta Herbalife (82) in Hydroxycut (83), pri uporabi katerih je v številnih primerih prišlo od blagih poškodb pa do odpovedi jeter. Hydroxycut je takrat vseboval izvleček *Garcinia cambogia*,

za katerega so pred kratkim nedvoumno dokazali, da ima izrazite hepatotoksične učinke (84).

5 POGOSTE PRIMESI SINTEZNEGA IZVORA – MEHANIZEM DELOVANJA IN VARNOST

V ospredje pa vedno bolj prihaja pomembna problematika, ki se tiče prehranskih dopolnil, in sicer dodajanje raznih primesi. Običajno gre za dodatke nedovoljenih snovi, v glavnem zaviralcev apetita sibutramina in njegovih aktivnih metabolitov ter fenfluramina in rimonabanta, kot tudi različnih starih in novih psihostimulansov (dietilpropion, *N*, α -dietilfeniletilamin (*N*, α -DEPEA), β -metilfenetilamin, 1,3-dimetilamilamin (DMAA) in klenbuterol). Kot primesi pa uporabljajo tudi odvajala, diuretike ali celo živalsko ščitnično tkivo. Splet je zelo olajšal preprodajo produktov s primesmi prepovedanih substanc. Uživanje takšnih produktov pa žal ima lahko hude posledice, od zastrupitve do smrti (Tabela 2) (85).

2,4-Dinitrofenol (DNP) je substanca, ki povzroči razklop mitohondrijske oksidativne fosforilacije, kar vodi v povečano presnovo maščob in izgubo mase. Hkrati pa privede tudi do nabiranja piruvata in laktata ter naraščanja temperature, kar ima lahko za posledico hipertermijo, tahikardijo, tahipnejo in srčni zastoj, zato je prepovedan že od leta 1938 (85). DNP ima zelo nizek terapevtski indeks in je izjemno

Preglednica 2. Toksični učinki primesi sinteznega izvora

Table 2. Toxic effects of synthetic adulterants

Primesi sinteznega izvora	Toksični učinki
2,4-dinitrofenol	Hipertermija, katarakte, tahikardija, srčni zastoj
Sibutramin in aktivni metaboliti	Manični/panični napadi, psihoze, miokardni infarkt, cerebrovaskularni zapleti
Fenfluramin in <i>N</i> -nitrozofenfluramin)	Poškodbe srčnih zaklopk, primarna pulmonalna hipertenzija
Simpatomimetiki (dietilpropion oz. amfepranon, <i>N</i> , α -DEPEA, β -MPA, DMAA, klenbuterol)	Srčne aritmije, palpitacije, tremor, anksioznost, panika, hipertenzija
Odvajala (antrakinoni, fenolftalein)	Hipoglikemija, poškodbe debelega črevesa
Diuretiki (furosemid, hidroklorotiazid, spironolakton)	Motnje v elektrolitskem ravnovesju
Ščitnično tkivo/hormoni	Ščitnična nevihta/križa, tirotoksična periodična paraliza; srčne aritmije, palpitacije, tremor, anksioznost, panika, hipertenzija

nevaren pri prekomernem odmerjanju. To nizkocenovno snov so ponovno zaznali v več produktih namenjenih predvsem bodibilderjem, ki so dostopni na spletu (86). Pretirani adrenergični učinki simpatomimetikov lahko privedejo do akutnega miokardnega infarkta, hipertenzije in srčnih aritmij. Laksativi in diuretiki lahko privedejo do motenj v elektrolitih, ponavadi gre za hipokalemijo. Ščitnični hormoni preko delovanja na hipotalamus ali preko perifernih učinkov povečajo bazalno presnovo, kar vodi v izgubo telesne mase. Uporaba eksogenih ščitničnih hormonov pa lahko vodi do ščitnične nevihte in tirotoksične periodične paralize (87, 88). Dodaten problem predstavlja zavajanje uporabnikov z nedoslednim označevanjem posameznih sestavin (9, 89). Simpatomimetik DMAA se velikokrat pojavlja med sestavinami pod raznimi psevdonimi (metilheksanamin, geranamin ali olje geranije) pri čemer gre za klasičen primer zavajanja, še sploh pri uporabi imena geranamin, saj olje geranije dokazano ne vsebuje te substance, temveč se le-ta doda naknadno (90).

6 ZAKLJUČEK

(Pre)lahka dostopnost javnosti do potencialno škodljivih »fat burner«-jev bodisi dostopnih kot pripravkov OTC ali pripravkov, kupljenih preko spleta, in hkratno pomanjkanje regulative, sta alarmantna, saj prihaja do globalne epidemije teh izdelkov. Na podlagi objavljenih podatkov lahko zaključimo, da na povečanje presnove maščob dokazano vplivata le kofein in ekstrakt zelenega čaja, medtem ko za ostale pripravke naravnega izvora tega ne moremo potrditi. Vseeno pa je njun učinek na presnovo maščob pri ljudeh na splošno majhen, in še to le pri skupinah, ki ne sodijo med visoke potrošnike kofeina. Za vse ostale sestavine, čeprav so nekatere kot na primer CLA, forskolin in glukomanan pokazale potencial, pa enostavno primanjkuje verodostojnih študij, ki bi lahko ta potencial potrdile. Tovrstna prehranska dopolnila predstavljajo dinamičen trg, ki bo po vsej verjetnosti le še rasel v smislu odkrivanja novih snovi, čemur pa znanstveno podpiranje njihove varnosti in učinkovitosti preprosto ne zmore slediti. Iz vidika varnosti so izmed vseh preučeni učinkovin/izvlečkov še najbolj varni kofein, ekstrakt zelenega čaja in glukomanan, čeprav tudi pretirano uživanje kofeina in ekstrakta zelenega čaja ne ostane nujno brez posledic. Žal noben pripravek nima bistvenega učinka na izgubo mase, še sploh na dolgi rok.

Morda se z uporabo teh prehranskih dopolnil lahko izgubi kakšen kilograma ali dva, za ostalo pa je potrebno poskrbeti z zdravim prehranjevanjem in na splošno zdravim načinom življenja.

7 LITERATURA

1. Fujioka K. *Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities.* *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1021–1035.
2. Arch JRS. *Horizons in the pharmacotherapy of obesity.* *Curr Obes Rep* 2015; 4: 451–459.
3. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD et al. *Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine.* *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588.
4. James WPT, Caterson ID, Coutinho W et al. *Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects.* *N Engl J Med* 2010; 363: 905–917.
5. Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. *New dietary supplements for obesity: what we currently know.* *Curr Obes Rep* 2016; 5: 262–270.
6. Rogovik AL, Goldman RD. *Should weight-loss supplements be used for pediatric obesity?* *Can Fam Phys* 2009; 55: 257–259.
7. Jeukendrup AE, Randell R. *Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism.* *Obes Rev* 2011; 12: 841–851.
8. Sharpe PA, Granner ML, Conway JM et al. *Availability of weight-loss supplements: Results of an audit of retail outlets in a southeastern city.* *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 2045–2051.
9. da Justa Neves DB, Caldas ED. *Dietary supplements: international legal framework and adulteration profiles, and characteristics of products on the Brazilian clandestine market.* *Regulat Tox Pharm* 2015; 73: 93–104.
10. Kim J, Park J, Lim K. *Nutrition supplements to stimulate lipolysis: a review in relation to endurance exercise capacity.* *J Nutr Sci Vitaminol* 2016; 62: 141–161.
11. Geller A, Shebab N, Weidle N et al. *Emergency visits for adverse events related to dietary supplements.* *N Engl J Med* 2015; 373: 1531–1540.
12. Evans GW. *The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans.* *Int J Biosoc Med Res* 1989; 11: 163–180.
13. Clancy SP, Clarkson PM, DeCheke ME et al. *Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players.* *Int J Sport Nutr* 1994; 4: 142–153.
14. Lukaski HC, Siders WA, Penland JG. *Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status.* *Nutrition* 2007; 23: 187–195.
15. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P et al. *Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals.* *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 989–997.
16. Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K et al. *Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway.* *J Biol Chem* 2001; 30: 45456–45461.



17. Westerterp-Plantenga MS. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. *Physiol Behav* 2010; 100: 42–46.
18. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res* 2005; 13: 1195–1204.
19. Graham TE, Batttram DS, Dela F et al. Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise? *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 1311–1318.
20. Kim AR, Yoon BK, Park H et al. Caffeine inhibits adipogenesis through modulation of mitotic clonal expansion and the AKT/GSK3 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *BMB Rep* 2016; 49: 111–115.
21. Astrup A, Toubro S, Cannon S et al. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 759–767.
22. Borchardt RT, Huber JA Catechol O-methyltransferase. 5. Structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem* 1975; 18: 120–122.
23. Chen D, Wang CY, Lambert JD et al. Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by tea catechins and their metabolites: structure-activity relationship and molecular-modeling studies. *Br J Pharmacol* 2005; 69: 1523–1531.
24. Hodgson AB, Randell RK, Jeukendrup AE. The effect of green tea extract on fat oxidation at rest and during exercise: Evidence of efficacy and proposed mechanisms. *Adv Nutr* 2013; 4: 129–140.
25. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM et al. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav* 2006; 30: 85–91.
26. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 1–7.
27. Chen S, Osaki N, Shimotoyodome A. Green tea catechins enhance norepinephrine-induced lipolysis via a protein kinase A-dependent pathway in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 1–7.
28. Sakurai N, Mochizuki K, Kameji H et al. (–)-epigallocatechin gallate enhances the expression of genes related to insulin sensitivity and adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes at an early stage of differentiation. *Nutrition* 2009; 25: 1047–1056.
29. Lee MS, Kim CT, Kim Y. Green tea (–)-epigallocatechin-3-gallate reduces body weight with regulation of multiple genes expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Am Nutr Metab* 2009; 54: 151–157.
30. Chen N, Bezzina R, Hinch E et al. Green tea, black tea and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2009; 29: 784–793.
31. Murase T, Misawa K, Haramizu S et al. Catechin-induced activation of the LKB/AMP-activated protein kinase A-dependent pathway. *Biochem Pharmacol* 2009; 1: 78–84.
32. Hursel R, Viechtbauer W, Dulloo AG et al. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. *Obes Rev* 2011; 12: e573–e581.
33. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int J Obes* 2009; 33: 956–961.
34. Bremer J. Carnitine – metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420–1479.
35. Fritz IB, Marquis NR. The role of acylcarnitine esters and carnitin palmitoyltransferase in the transport of fatty acyl groups across mitochondrial membranes. *Proc Nat Acad Sci USA* 1965; 54: 1226–1233.
36. Constantin-Teodosiu D, Carlin JI, Cederblad G et al. Acetyl group accumulation and pyruvate dehydrogenase activity in human muscle during incremental exercise. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 367–372.
37. Cha YS, Eun JS, Oh SH. Carnitine profiles during differentiation and effects of carnitine on differentiation of 3T3-L1 cells. *J Med Food* 2003; 6: 163–167.
38. Cha YS. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17: 306–308.
39. Hsu CL, Yen GC. Effects of capsaicine on induction of apoptosis and inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Agric Food Chem* 2007; 75: 1730–1736.
40. Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S et al. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995; 41: 647–656.
41. Fukuda N, Yoshitama A, Sugita S et al. Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholestery ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol* 2011; 57: 144–149.
42. Bonfleur ML, Borck PC, Ribeiro RA et al. Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine. *Life Sci* 2015; 15: 15–21.
43. Rutherford JA, Spriet LL, Stellingwerff T. The effect of acute taurine ingestion on endurance performance and metabolism in well-trained cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010; 20: 322–329.
44. Park Y, Albright KJ, Liu W et al. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997; 32: 853–858.
45. Rahman SM, Wang Y, Yotsumoto H et al. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition* 2001; 17: 385–390.
46. West DB, Blohm FY, Truett AA et al. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J Nutr* 2000; 130: 2471–2477.
47. Malpuech-Brugère C, Verboeket WP, Mensink RP et al. Effects of two conjugate linoleic acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes Res* 2004; 12: 591–598.
48. Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr* 2007; 97: 550–560.
49. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *J Lipid Res* 2003; 44: 2234–2241.
50. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T et al. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 392–397.
51. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T et al. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Med* 2006; 18: 147–152.
52. Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R et al. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 72–81.
53. Insel PA, Ostrom RS. Forskolin as a tool for examining adenylyl cyclase expression, regulation, and G protein signaling. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 305–314.
54. Litosch I, Hudson TH, Mills I et al. Forskolin as an activator of cyclic AMP accumulation and lipolysis in rat adipocytes. *Mol Pharmacol* 1982; 22: 109–115.

55. Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men. *Obes Res* 2005; 13: 1335–1343.
56. Chuah LO, Ho WJ, Beh BK et al. Updates on antiobesity effects of garcinia origin (–)-HCA. *Evid Based Complement Altern Med* 2013; 2013: 1–17.
57. Kim MS, Kim JK, Kwon DJ et al. Anti-adipogenic effects of Garcinia extract on the lipid droplet accumulation and the expression of transcription factor. *Biofactors* 2004; 22: 193–196.
58. Kim YJ, Kim KY, Kim MS et al. A mixture of the aqueous extract of Garcinia cambogia, soy peptide and L-carnitine reduces the accumulation of visceral fat mass in rats rendered obese by a high fat diet. *Genes Nutr* 2008; 2: 353–358.
59. Keithley JK, Swanson B. Glucomannan and obesity: a critical review. *Altern Ther Health Med* 2005; 11: 30–34.
60. Keithley JK, Swanson B, Mikolaitis SL et al. Safety and efficacy of glucomannan for weight loss in overweight and moderately obese adults. *J Obes* 2013; 2013, 610908, doi: 10.1155/2013/610908.
61. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Col Nutr* 2014; 33: 70–78.
62. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to konjac mannan (glucomannan) and reduction of body weight (ID 854, 1556, 3725), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1559), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 835, 3724), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 3217), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 3100, 3217), maintenance of normal bowel function (ID 834, 1557, 3901) and decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms (ID 1558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010; 8:1798.
63. Hwang JT, Kim SH, Lee MS et al. Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 28: 1002–1008.
64. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3–17.
65. Kalman DS, Colker CM, Shi QH et al. Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults. *Curr Ther Res* 2000; 61: 199–205.
66. Bent S, Padula A, Neuhaus J. Safety and efficacy of Citrus aurantium for weight loss. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1359–1361.
67. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the human clinical studies involving Citrus aurantium (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Int J Med Sci* 2012; 9: 527–538.
68. Kaats GR, Miller H, Preuss HG et al. A 60day double-blind, placebo-controlled safety study involving Citrus aurantium (bitter orange) extract. *Food Chem Toxicol* 2013; 55: 358–362.
69. Shara M, Stohs SJ, Mukattash TL. Cardiovascular Safety of Oral p-Synephrine (Bitter Orange) in Healthy Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial. *Phytother Res* 2016; 30: 842–847.
70. Stohs SJ. Assessment of the adverse event reports associated with Citrus aurantium (bitter orange) from April 2004 to October 2009. *J Funct Foods* 2010; 2: 235–238.
71. Bredsdorff L, Wedeby EB, Nikolov NG et al. Raspberry ketone in food supplements – high intake, few toxicity data – a cause for safety concern? *Regul Toxicol* 2015; 73: 196–200.
72. Park KS. Raspberry ketone increases both lipolysis and fatty acid oxidation in 3T3-L1 adipocytes. *Planta Med* 2010; 76: 1654–1658.
73. Park KS. Raspberry ketone, a naturally occurring phenolic compound, inhibits adipogenic and lipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Pharm Biol* 2015; 53: 870–875.
74. Zheng EX, Navarro VJ. Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: a review. *J Clin Translat Hepatol* 2015; 3: 93–98.
75. Chitturi S, Farrell GC. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 366–373.
76. Johnston DI, Chang A, Viray M et al. Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ – Hawaii, 2013. *Drug Test Analysis* 2016; 8: 319–327.
77. Han D, Matsumaru K, Rettori D et al. Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes. Inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 439–451.
78. Krishna YR, Mittal V, Grewal P et al. Acute liver failure caused by »fat burners« and dietary supplements. A case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 157–160.
79. Grieco A, Miele L, Pompili M et al. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when »alternative« medicine is no »alternative« at all. *J Hepatol* 2009; 50: 1273–1277.
80. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 331–341.
81. Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 307–314.
82. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K et al. Herbal does not mean innocuous. Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007; 47: 521–526.
83. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A et al. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1561–1566.
84. Lunsford KE, Bodzin AS, Reino DC et al. Dangerous dietary supplements: Garcinia cambogia-associated hepatic failure requiring transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10071–10076.
85. Yen M, Ewald MB. Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol* 2012; 8: 145–152.
86. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M et al. 2,4-Dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol* 2011; 7: 205–212.
87. Chen YC, Fang JT, Chang CT et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a patient abusing thyroxine for weight reduction. *Ren Fail* 2001; 23: 139–142.
88. Hartung B, Schott M, Daldrop T et al. Lethal thyroid storm after uncontrolled intake of liothyronine in order to lose weight. *Int J Legal Med* 2010; 124: 637–640.
89. Tang MHY, Chen SPL, Ng SW et al. Case series on a diversity of illicit weight-reducing agents: from the well known to the unexpected. *Br J Clin Pharm* 2011; 71: 250–253.
90. Lisi A, Hasick N, Kazlauskas R et al. Studies of methylhexanamine in supplements and geranium oil. *Drug Test Analysis* 2011; 3: 873–876.



STAROSTNIKI: OD EPIDEMIOLOGIJE DO SPECIFIČNIH LASTNOSTI POPULACIJE - NEKATERI SPREGLEDANI (JAVNO)ZDRAVSTVENI PROBLEMI STAREJŠIH

OLDER ADULTS: FROM EPIDEMIOLOGY TO THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE POPULATION - SOME OF THE OVERLOOKED (PUBLIC) HEALTH PROBLEMS OF THE OLDER ADULTS POPULATION

AVTOR / AUTHOR:

prim. doc. dr. Mojca Gabrijelčič Blenkuš,
dr. med., spec. javnega zdravja
Monika Robnik, dipl. san. inž. (UN)

Nacionalni inštitut za javno zdravje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.gabrijelcic@nijz.si

POVZETEK

Pričujoči prispevek se ukvarja z večinoma spregledanimi in podcenjenimi, za starost značilnimi in pomembnimi boleznimi in stanji. S starostjo namreč naraščajo geriatrična stanja in bolezni - krhkost, padci, demenca in urinska inkontinenca, poleg tega pa tudi problematika ustnega zdravja. Zmanjševanje bremena omenjenih bolezni in stanj lahko pomembno poveča kakovost in neodvisnost življenja starejših ter zmanjša stroške zdravstvenega, socialnega in drugih sistemov.

Z javnozdravstvenega vidika je za vse navedene bolezni in stanja, značilne za starejšo populacijo, potrebno pripraviti enoten strateški pristop, ki bo pri implementaciji posegel izven medicinsko-zdravstvenega okvira in zagotovil izvajanje za vse starejše dostopnih ukrepov v vseh relevantnih okoljih ter pri tem povezal vse ključne sektorje in deležnike.

KLJUČNE BESEDE:

epidemiologija staranja, demenca, inkontinenca, padci, krhkost

POVZETEK

This article deals with the quite often overlooked and to some extent undervalued, the age-specific and important diseases and conditions of older population. With ageing, geriatric conditions and diseases are raising - frailty, falls, dementia and urinary incontinence, as well as the problems of oral health. Reducing the burden of those diseases and conditions may significantly increase the quality of life and independence of older people and on the other hand reduce the costs of health, social and other systems.

From a public health point of view, all the above mentioned diseases and conditions, typical for the older population, call for a preparation of a common strategic approach for the comprehensive measures in and outside the medical health frameworks to ensure the implementation of accessible measures for all older people in all relevant living environments, thereby linking all key sectors and stakeholders.

KLJUČNE BESEDE:

epidemiology of ageing, dementia, urinary incontinence, falls and frailty in older people



1 UVOD

Hitrost demografskega staranja populacije je v večini držav razvitega sveta hitrejša kot je bila v preteklosti. Razloge lahko v temelju pripišemo podaljševanju pričakovane življenjske dobe in zmanjševanju stopnje rodnosti. Kljub temu, da starejši ljudje živijo dlje, je predvsem v državah z visokim dohodkom kakovost podaljšanih let življenja nejasna (1). Za izboljšanje kakovosti življenja v starejšem obdobju je potreben javnozdravstveni strateški pristop s celovitimi strukturnimi ukrepi v vseh relevantnih sektorjih. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je opredelila glavne izzive, na katere morajo odgovoriti sodobne družbe, da se bodo lahko uspešno, s celovitimi ukrepi odzvale in prilagodile na potrebe starajoče se družbe. Eden izmed izzivov, pomemben tudi za izbiro ustreznega terapevtskega pristopa, je raznolikost med starejšimi – ne le v zdravstvenem, ampak tudi v funkcionalnem stanju posameznika, ki je povezano s kronološko starostjo organizma (2). Razpon fizioloških vrednosti različnih parametrov v organskih sistemih je pri starejših širši kot pri mlajših (3). Zaradi tega mora biti javnozdravstvena politika oblikovana tako, da ob upoštevanju tako raznolikosti kot značilnosti starosti z ukrepi zajame čim večje število starejših ljudi (4).

Fiziološke spremembe, ki se pojavljajo s staranjem organizma in vplivajo na spremembe v njegovem delovanju, so kompleksne. Staranje je na biološkem nivoju povezano s postopnim kopičenjem molekularnih in celičnih poškodb. S časom te poškodbe vodijo do postopnega zmanjšanja fizioloških rezerv, kar poveča tveganje za nastanek številnih, predvsem kroničnih bolezni (5, 6). Po 60. letu starosti je velik del bremen različnih bolezni in nezmožnosti tudi posledica izgub, povezanih s staranjem (izguba sluha, vida, gibalnih sposobnosti) ter pojavom kroničnih nenalezljivih bolezni, vključno s srčno-žilnimi boleznimi (SŽB), kroničnimi boleznimi dihal, različnimi vrstami raka in demenco. Poleg tega se zaradi interakcij med fiziološkimi spremembami organizma, posamezno prisotno boleznijo ali multimorbidnostjo pojavijo pri starejših različna kompleksna in predvsem kronična zdravstvena stanja, ki jih je težje opisati s pomočjo Mednarodne klasifikacije bolezni in poškodb (7), kot je na primer krhkost (6), ki je danes predmet številnih raziskav in poizkusov definiranja (8). Zdravstvena oskrba, ki upošteva in upravlja s kompleksnimi potrebami starejših, je učinkovitejša kot oskrba, ki se osredotoča na specifične bolezni posameznika (9).

SZO definira termin "zdravo staranje" kot proces razvijanja in vzdrževanja funkcionalne zmožnosti organizma, ki omogoča optimalno zdravje in blagostanje v starosti. Tudi pri zdravem staranju je pomen strukturnih dejavnikov okolja značilno vplivnejši od odločitev in zmožnosti posameznika, še posebej pri bolj socialno-ekonomsko ranljivih skupinah starejših (10). Individualna funkcionalna zmožnost je tako končna kombinacija raznovrstnih zmožnosti aktivnosti posameznika in priložnosti v njegovem okolju ter povezav med obema (2).

S starostjo je v primerjavi z mlajšimi starostnimi skupinami povezano tudi naraščanje verjetnosti za multimorbidnost, kar vodi v vzajemno delovanje različnih stanj: med enim bolezenskim stanjem in učinki zdravljenja zaradi drugega bolezenskega stanja. Učinek multimorbidnosti na delovanje organizma in kvaliteto posameznikovega življenja je tako večji kot seštevek individualnih učinkov, ki jih lahko pričakujemo pri teh bolezenskih stanjih (11).

Tako kot drugje v razvitem svetu tudi v Sloveniji zbolevalo in umiramo največ zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni, predvsem srčno-žilnih bolezni in raka, ki jima lahko pripišemo 70 odstotkov vseh smrti (12). Med dejavniki tveganja tudi v Sloveniji največji izziv ob debelosti, neuravnoteženi prehrani in sedečem življenjskem slogu predstavljata škodljiva raba alkohola in raba tobaka. Izziv predstavlja tudi vrsta drugih kroničnih bolezni in stanj, kot so npr. kronične bolezni dihal, depresija in druge duševne bolezni ter nevrodegenerativne in kostno-mišične bolezni.

Ukvarjanje z zgoraj opisanimi dejavniki tveganja in bolezenskimi stanji pa pogosto pripelje do tega, da spregledamo za starost značilne posebne sindrome in stanja, povezane z opisanimi starostniki fiziološkimi in funkcionalnimi spremembami organizma, ki se jim bomo posvetili v pričujočem prispevku. S starostjo namreč naraščajo starostna krhkost in trije veliki geriatrični izzivi – padci, demenca in inkontinenca. SZO je obvladovanje krhkosti, preventivo padcev, obvladovanje demence in urinske inkontinence ter poleg tega pomen dobrega ustnega zdravja uvrstila med prioriteta področja javnega zdravja pri starejših (4). Namen članka je prikazati manj pogosto obravnavane zdravstvene probleme starostnikov ter opozoriti na njihove ključne značilnosti.

2 MATERIALI IN METODE

Za pričujoči prikaz je bil pripravljen pregled ključnih tujih in domačih literaturnih podatkovnih virov, ki so opisani v na-

daljevanju poglavja. Po potrebi so bile s pomočjo programskega orodja IBM SPSS Statistics 21 opravljene dodatne deskriptivne analize podatkovnih baz, s katerimi razpolaga Nacionalni inštitut za javno zdravje.

2.1 ANKETA O ŽIVLJENJSKIH POGOJIH

Anketa o življenjskih pogojih (angleško Statistics on Income and Living Conditions – SILC) je presečna longitudinalna raziskava, ki jo koordinira Eurostat. Podatki so pridobljeni s strani držav članic. V raziskavo niso vključene osebe, ki živijo v institucijah (13, 14). Za namen izboljšanja primerljivosti med državami je v SILC uveden Minimalni evropski zdravstveni modul, ki je sestavljen iz treh splošnih vprašanj o treh dimenzijah zdravja (13).

V tem dokumentu sta predstavljena kazalnika o kroničnih boleznih in lastnem zaznavanju zdravja. Pridobljena sta iz presečne študije za Slovenijo, izvedene v letu 2010.

2.2 EUROPEAN HEALTH INTERVIEW SURVEY - EHIS

Samoporočani podatki o urinski inkontinenci (za leti 2007 in 2014) in o ustnem zdravju (za leto 2007) so bili pridobljeni iz raziskave EHIS, ki jo je izvedel NIJZ. V metodologiji so upoštevana priporočila Eurostata. Enote opazovanja so prebivalci Slovenije, starejši od 15 let, ki živijo v zasebnih gospodinjstvih. Osnova za vzorčni okvir so popisni okolišev in Centralni register prebivalstva. Zbiranje podatkov je potekalo z osebnim anketiranjem na naslovih izbranih oseb z vprašalnikom na papirju. (15, 16).

Na urinsko inkontinenco se je nanašalo vprašanje: "Ali imate, oz. ste že kdaj imeli katero izmed naslednjih boleznih ali bolezenskih stanj – Motnje zadrževanja urina, težave z delovanjem sečnega mehurja?" (17), na ustno zdravje pa vprašanja »Ali lahko odgriznete in prežvečite trdo hrano, npr. čvrsto jabolko, brez kakršnih koli pripomočkov (zobne proteze)« ter »Kdaj ste zase osebno zadnjič obiskali zobozdravnika ali ortodonta?«

2.3 EUROPEAN DETAILED MORTALITY DATABASE - DMDB

Podatki, ki se nanašajo na padce, so bili pridobljeni iz DMDB. Slednja vključuje podatke o umrljivosti po vzroku smrti, starosti in spolu, ki jih države članice poročajo Svetovni zdravstveni organizaciji. Vzrok smrti je izbran s kodnim sistemom ICD-10, s kodami W00- W19, ki se nanašajo na padce (18).

2.4 SURVEY OF HEALTH, AGEING AND RETIREMENT IN EUROPE - SHARE

Podatki o krhkosti so pridobljeni iz objav na podlagi raziskave SHARE). Gre za presečno študijo 18 227 randomizirano zbranih posameznikov, starejših od 50 let, v letu 2004. Podatki, ki se nanašajo na krhkost, so dostopni za 16 584 posameznikov. Prevalenca krhkosti je bila ocenjena za posameznike med 50-64 letom in starejših od 65 let za posamezno državo. V omenjenem članku so ocenili krhkost s pomočjo multivariatne logistične regresije (19).

2.5 DEMENCA

V Sloveniji na nacionalni ravni ne vodimo baze podatkov, ki bi se nanašala na demenco. Za namen članka smo pregledali vire v brskalniku Google in Google Scholar, saj smo za Slovenijo pričakovali tudi manj formalne literaturne vire. Iskali smo s ključnima besedama: demenca, Slovenija, prav tako v angleščini: dementia, Slovenia. Vključitveni kriterij je bil primarni vir, izključitvena kriterija medijski in društveni zapisi, pregledanih je bilo prvih deset slovenskih in angleških strani. V članku so na podlagi treh ustreznih slovenskih in štirih ustreznih angleških zadetkov podane ocene za Slovenijo ter Evropo.

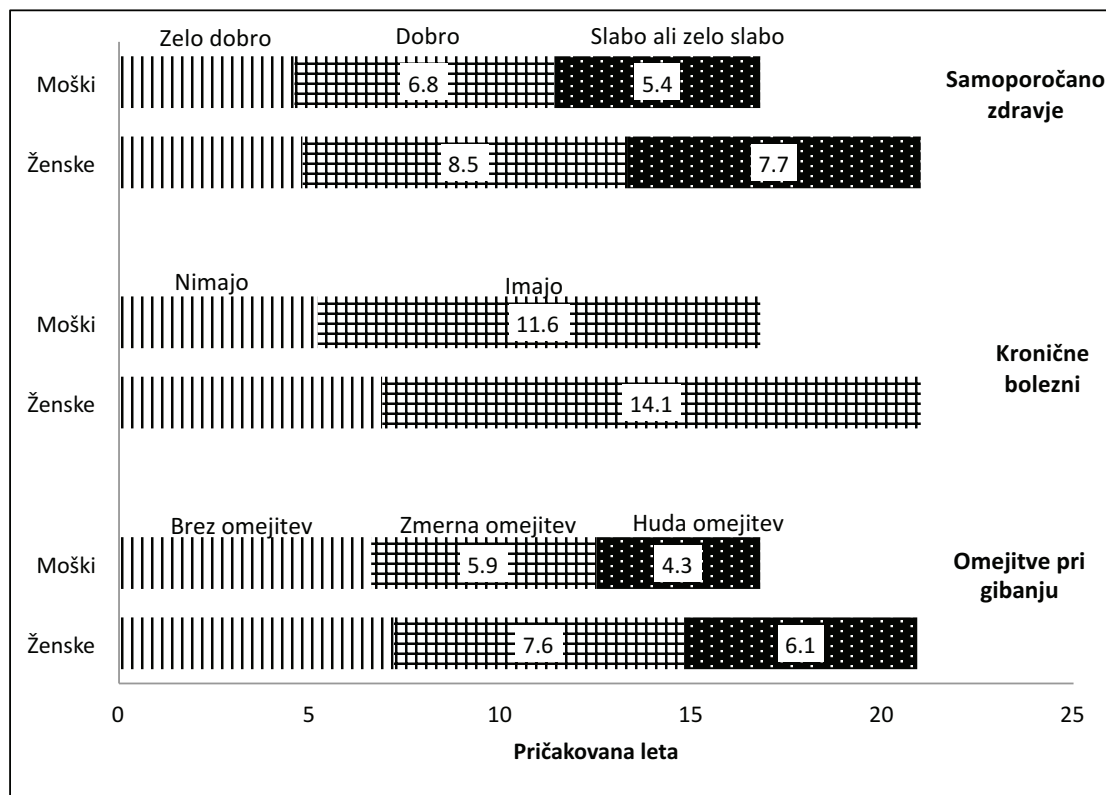
3 REZULTATI IN RAZPRAVA

Pričakovana življenjska doba je kazalnik, ki ga največkrat navajamo, ko opisujemo osnovne zdravstvene značilnosti obravnavane populacije. Vendar pa s tem lahko zgrešimo kakovost življenja, zato je v okviru pričakovane življenjske dobe pri 65. letu pomembno predstaviti tudi pričakovana leta zdravega življenja – tista leta, ki jih posameznik preživi kakovostno, ko sam obvladuje svoje življenje brez večjih oviranosti.

Pričakovana življenjska doba v starosti 65 let po podatkih SILC 2010 za Slovenijo znaša 21,0 let za ženske in 16,8 let za moške (13). Slika 1 predstavlja samoporočano zdravje, pojav kroničnih bolezni ter omejitev v pričakovanih letih po 65. letu starosti.

Ženske tako po 65. letu preživijo 7,2 let (34 % njihovega preostalega življenja) brez omejitev, kar lahko definiramo tudi kot "leta zdravega življenja", medtem ko 7,6 let preživijo v zmerni oviranosti in 6,1 let v hudi oviranosti. Moški po 65. letu preživijo v povprečju 6,6 let brez omejitev, 5,9 let v zmerni oviranosti in 4,3 leta v hudi oviranosti (13).





Slika 1. Pričakovana leta v starosti 65 let, glede na omejitve (Leta zdravega življenja), kronične bolezni in samoporočano zdravje za Slovenijo (13).
Figure 1. Life expectancies at age 65 based on activity limitation (Healthy Life Years), chronic morbidity and perceived health for Slovenia (13).

Slovenija v primerjavi z drugimi evropskimi državami pri zdravih letih življenja po 65 letu precej zaostaja, naši starejši prebivalci preživijo pomembno daljša obdobja v zmerni ali hudi oviranosti. Priložnosti za izboljšave je veliko za celoten zdravstveni sistem in vse zdravstvene delavce, pa tudi za ukrepe promocije zdravja v različnih sektorjih, s posebnim poudarkom na skrbi za bolj ranljive podskupine prebivalcev (20).

3.1 DEMENCA

S starostjo povezane nevrodegenerativne bolezni, predvsem demenca, postajajo vedno večji izziv zdravstvenega sistema in hkrati velik družbeni problem. Poseben problem predstavljajo različne oblike demence, ki so z vidika družbenih stroškov najdražja skupina bolezni. Če je bolezen odkrita dovolj zgodaj, jo je mogoče z zdravili zavreti, upočasniti ali njeno napredovanje celo zaustaviti. Če se napredovanje bolezni zavre za dve leti, se stroški zmanjšajo za 20 %, če se zavre za 5 let, se stroški prepolovijo, zato je sistematično zgodnje odkrivanje in ukrepanje ključno (21).

V letu 2015 je bilo oseb z demenco v svetu več kot 47 milijonov. Ocenjujejo, da bo število zbolelih do leta 2030 več kot 75 milijonov, po sedanjih napovedih naj bi se do leta 2050 potrojilo (22). Po navedbah Skupnega ukrepa EU za raziskovanje degenerativnih bolezni živčevja (JPND - EU joint programme on neurodegenerative disease research) je zaradi demence trenutno prizadetih 7 milijonov Evropejcev. Vsakih 20 let naj bi se število oseb z demenco podvojilo (23). V Sloveniji nimamo primerne registra bolnikov z demenco, s pomočjo katerega bi prišli do zanesljivih podatkov o številu bolnikov (24). Ocenjujejo, da je danes v Sloveniji približno 32.000 bolnikov z demenco, od tega najmanj 5 odstotkov bolnikov oboli zaradi družinske oblike bolezni. Zaradi kompleksnosti različnih oblik demence je veliko primerov še neprepoznanih, zato je verjetno je realna številka večja od ocenjene (25).

Večina evropskih držav ima za uspešno razreševanje problematike demence že več let sprejete nacionalne in akcijske načrte. V Sloveniji z zaostankom nastajajo ustrezni javnozdravstveni ukrepi, število obolelih pa tudi pri nas narašča hitreje kot razreševanje problematike. Temeljni javnozdrav-

stveni cilj na področju obvladovanja demence je načrtno in povezano izvajanje dejavnosti, ki bodo pripomogle k počasnejšemu naraščanju števila oseb z demenco ter izboljšale življenje oseb z demenco in tistih, ki zanje skrbijo (20).

3.2 URINSKA INKONTINENCA

Urinska inkontinenca je nehoteno uhajanje urina, ki je v naši družbi stigmatizirana in spregledana težava starejših. Pojav urinske inkontinence pomeni povečano verjetnost za napoved potrebe po negi (26, 27). Je ena najpomembnejših oslabeitev v starosti, ki narašča s starostjo, lahko že po 50. letu, in je med mlajšimi starejšimi (65 – 75 let) pogostejša pri ženskah kot pri moških. Pri starosti 75 let ali več se pogostost po spolu izenači, inkontinenco najdemo pri dobri četrtini populacije. V Evropi je ocenjena prevalenca v populaciji med 1,8 in 30,5 % (28). V Sloveniji ima samoporočano težavo z urinsko inkontinenco približno četrtina starejših, kar prikazuje Preglednica 1 (15, 16). V starostni skupini 65 let ali več je trikrat več samoporočane urinske inkontinence (21,8 % , kot pri starostni skupini 45-64 let. Primerjava urinske inkontinence med spoloma, pokaže, da se z urinsko inkontinenco na splošno veliko pogostejše srečujejo ženske kot moški (15, 16).

V nekaterih družbah inkontinenco že obravnavajo kot vsako drugo bolezen, ne da bi bili bolniki zato socialno prizadeti, v Sloveniji pa jo zaznamuje izrazita stigma. Za vzdrževanje kontinence ter obvladovanje inkontinence je ključni javnozdravstveni cilj priprava nacionalnega pristopa, ki bo temeljil na pozitivnem aktivnostih za vzdrževanje kontinence ter s tem zmanjšal stigo in povečal socialno sprejemljivost te bolezni. S tem bodo vzpostavljeni pogoji za izvajanje sodobnih ukrepov na tem področju tudi v Sloveniji. Posebno pozornost je potrebno nameniti zagotavljanju enake dostopnosti do storitev in pripomočkov, da ukrepi ne bi povečali neenakosti v zdravju (20).

3.3 KRHKOST

Ena od definicij krhkost opiše kot postopen, s starostjo povezan upad fizioloških sistemov pod določeno funkcio-

nalno mejo, kar je povezano z zmanjševanjem rezerv v zmogljivosti različnih fizioloških sistemov posameznika. Posledično se poveča občutljivost za stresorje in povečuje tveganje za nastanek številnih neugodnih zdravstvenih izidov (8). Definicija (starostne) krhkosti še ni poenotena, pri celostnem razumevanju koncepta krhkosti je vključenih več področij – tudi socialno in duševno, ne le telesno. Telesni temelj predstavlja propadanje skeletne mišične mase, ki je del fizioloških procesov med staranjem, kar postopoma vodi do sarkopenije, ki skupaj z osteoporozo zmanjšuje funkcionalno telesno maso in pripomore h krhki starosti (29).

Pri razvoju krhkosti se poveča možnost padcev, potreba po pomoči drugih, lahko se pojavi večja obolevnost in z njo povezano večje število hospitalizacij in več bivanj v različnih oblikah institucij, pa tudi možnost slabših izidov zdravljenja najrazličnejših zdravstvenih težav (6).

V obsežni evropski študiji so ocenili prevalenco krhkosti v starostni kategoriji 50–64 let na 4,1 %, v starosti 65 let ali več pa prevalenca naraste na 17 %. Prevalenco tveganja za krhkost (»pred-krhkost«) so ocenili na 37,4 % oziroma 42,3 % glede na obe predhodno omenjeni starostni skupini. Prevalenca krhkosti se razlikuje med državami, višjo izmerimo v južni Evropi (30). Pri ženskah je krhkost skoraj dvakrat višja kot pri moških, izrazito pa poraste pri obeh spolih po 80. letu starosti (6).

Javnozdravstveni namen in cilj obvladovanja krhkosti je ohraniti posameznikove funkcijske telesne, duševne, socialne in duhovne zmožnosti čim dlje časa ter vrniti funkcijsko zmožnost »predkrhkim« in krhkim starejšim odraslim ter s tem povečati pričakovana zdrava leta življenja in predvsem povečati kakovost življenja starejših. Za doseganje tega cilja je potrebno obvladovanje prehranske ogroženosti, obvladovanje funkcijske oziroma gibalne manjše zmožnosti, obvladovanje oziroma vzdrževanje miselno-spoznavnih zmožnosti ter omogočanje ustrezne socialne vključenosti starejših. Z vsemi naštetimi aktivnostmi bi zagotovili ohranjanje optimalnih funkcijskih (telesnih, duševnih, socialnih) zmožnosti, kakovostnejše življenje ter samostojno, dejavno

Preglednica 1. Samoporočana urinska inkontinenca (motnje zadrževanja urina oziroma težave z delovanjem sečnega mehurja), v Sloveniji (n = 2116) (15, 16).

Table 1. Self-reported urinary incontinence (problems with the functioning of the urinary bladder), in Slovenia (n=2116) (15,16).

Leto	Spol		Starostna skupina	
	Moški (%) n= 994	Ženske (%) n= 1122	45 - 64 let (%) n= 695	65 let ali več (%) n= 393
2014	5,8	10,6	7,35	21,8

in neodvisno življenje v kasno starost, obenem pa tudi zmanjšano obolevnost, zmanjšano breme bolezni in zmanjšane stroške zdravljenja in oskrbe starejših (20).

3.4 PADCI

Zaradi staranja prebivalstva so padci postali glavni vzrok umrljivosti zaradi nezgod v Sloveniji. Starejši v primerjavi z mlajšimi prebivalci pogosteje padejo in se smrtno poškodujejo (31). Poškodbe zaradi padcev so najpogostejše pri otrocih in starejših od 65 let, medtem ko je umrljivost zaradi posledic padcev najvišja pri ljudeh po 75. letu starosti, predvsem zaradi pogostejših padcev in poškodb (32) ter tudi zaradi višje smrtnosti. Vzrok za padce in poškodbe je kombinacija bioloških, vedenjskih, socio-ekonomskih dejavnikov in dejavnikov fizičnega okolja (32). Starejši ljudje večinoma padejo in se poškodujejo doma pri vsakodnevnih opravilih, na primer vzdrževanju doma ali vrta, kuhanju, čiščenju, in na ulicah v bližnji okolici doma (33).

SZO na podlagi objavljenih člankov in meta analiz ocenjuje, da 30 % oseb, starejših od 65 let in več kot 50 % oseb, starejših od 85 let, ki živijo v institucionalnem varstvu, pade vsaj enkrat letno (2). Podatke za Slovenijo prikazuje Preglednica 2. Iz nje je razvidno, da je tudi v Sloveniji med umrlimi poškodovanci zaradi padcev kar 83 % (oziroma 435) ljudi, starejših od 65 let. Umrljivost zaradi padcev pri

moških po 65. letu starosti je nekoliko višja kot pri ženskah (18).

Za preventivo padcev med starejšimi bi bilo potrebno pripraviti na vladni ravni usklajeno nacionalno strategijo. Na vseh upravnih ravneh, od vladne do lokalne, bi bilo potrebno opredeliti ukrepe za zmanjševanje padcev in nosilce odgovornosti, prav tako na strokovnih in izvajalskih ravneh. Izboljšati bi bilo potrebno tako osveščanje javnosti o pomenu in načinu preprečevanja padcev kot tudi spremljanje padanja pri starejših za opredelitev uspešnosti ukrepov. Ključni strateški javnozdravstveni cilj je, da naj se v Sloveniji pojavnost padcev in njihovih posledic v naslednjem desetletju zmanjša za najmanj desetino, kar naj omogoči znižanje zdravstvenih, socialnih in ekonomskih posledic padcev oziroma njihovega družbenega bremena (20).

3.5 USTNO ZDRAVJE

Ustno zdravje je ključno, a dostikrat prezrto področje zdravega staranja, saj ima pomemben vpliv na splošno zdravje in blagostanje, posebej pri bolj ranljivih in prikrajšanih starejših osebah. Brezobost je med starejšimi ljudmi pogosta, glavna vzroka sta predvsem zobni karies in napredovala parodontalna bolezen. Brezobost upada v državah z višjim dohodkom, saj starejši z ortodontskimi posegi lažje ohranjajo svoje zobe v funkcionalnem stanju. Izguba zob blago narašča v

Preglednica 2. Umrljivost zaradi padcev v Sloveniji, v splošni populaciji in pri starejših, za leto 2010 (ICD 10 koda: W00- W19) (18).

Table 2. Mortality because of falls in Slovenia, in general population and in older adults, in 2010 (ICD 10 codes: W00- W19) (18).

Spol/ starost	Starostno standardizirana stopnja umrljivosti na 100 000	Groba stopnja umrljivosti 100 000	Število smrti	% od vseh smrti	Starostno standardizirana izgubljena leta potencialnega življenja (PYLL)	Izgubljena leta potencialnega življenja na 100 000	% vseh izgubljenih let potencialnega življenja	Populacija
Ženske (65 +)	91,9	125	25 6	3,1 4	19,28	19,3	0,83	205169
Moški (65 +)	148	134	17 9	2,7 8	94,25	94,3	1,90	134031
65 + (skupno)	112	128	43 5	2,9 8	54,15	54,2	1,53	339200
Ženske	11,5	26,1	27 0	2,9 0	37,95	38,0	1,31	103454 5
Moški	22,8	25,1	25 5	2,7 4	142,81	143	2,95	101471 6
Vsa leta (skupno)	16,4	25,6	52 5	2,8 2	91,85	91,9	2,44	204926 1

Preglednica 3. Ali lahko odgriznete in prežvečite trdo hrano, na primer čvrsto jabolko brez kakršnih koli pripomočkov? (15).

Table 3. Can you bite and chew firm food, such as a firm apple without any tools? (15).

Ali lahko odgriznete in prežvečite trdo hrano, na primer čvrsto jabolko brez kakršnih koli pripomočkov?	Skupaj – vse starostne skupine (%)	Starost	
		45-64 let (%)	65 let + (%)
Da, brez težav	80,3	77,0	40,9
Da, z manjšimi težavami	6,0	8,1	13,6
Da, z večjimi težavami	4,2	6,1	10,9
Sploh ne	9,5	8,9	34,6
Skupaj	100,0	100,0	100,0
n	2118	697	393

državah z nižjim dohodkom. Prevalenca težav z ustnim zdravjem med starejšimi znaša 42 % v državah z nižjim dohodkom in 29 % v državah z višjim dohodkom (33).

Nekaj podatkov o stanju ustnega zdravja pri starejših v Sloveniji lahko pridobimo iz Ankete o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007 (EHIS). Iz preglednice 3 (15) je vidno, da s starostjo naraščajo težave pri žvečenju trde hrane (na primer jabolka).

Zanimiv je tudi podatek prej omenjene ankete o pogostosti obiskov pri zobozdravniku ali ortodontu (Preglednica 4). Osebe v starosti od 45-64 let obiščejo zdravnika približno 0,6-krat v zadnjih 4 tednih, medtem ko osebe starejše od 65 let približno 0,8 krat v enakem obdobju (15).

Tudi na področju ustnega zdravja starejših bi bilo potrebno pripraviti sistematičen in celovit pristop. Ključni javnozdravstveni cilji na področju ohranjanja dobrega ustnega zdravja starejših so zmanjšati število izgubljenih zob kot posledica bolezni zobnih in obzobnih tkiv v celotnem življenjskem poteku in v skupini starejših; zmanjšati delež spolne brez-zobosti med starejšimi in povečati delež oseb s funkcionalnim zobovjem; izboljšati spremljanje ustnega zdravja med starejšimi ter zmanjšati dejavnike tveganja za nastanek

zobnih in ustnih bolezni. Funkcionalno urejeno zobovje omogoča učinkovito žvečenje in uživanje pestre mešane prehrane v pozno starost, kar pomeni dobro oskrbljenost organizma s vsemi potrebnimi hranili in med drugim zmanjšano verjetnost nastanka starostne krhkosti zaradi prehranskih deficitov (20).

4 SKLEP

V prihodnjih letih lahko predvsem zaradi staranja populacije pričakujemo porast kroničnih nenalezljivih bolezni, npr. porast rakavih obolenj in nevrodegenerativnih bolezni. Preventiva navedenih bolezni je izziv za prebivalce v aktivni dobi in za starejše. Poseben izziv so relativno nizka pričakovana leta zdravega življenja v naši državi - to so leta, ki jih posameznik ne glede na pričakovano življenjsko dobo preživi v polnem zdravju in optimalni delovni sposobnosti. Omenjeni podatki o zdravih letih in kakovosti življenja po

Preglednica 4. Kdaj ste zase osebno zadnjič obiskali zobozdravnika ali ortodonta? (15, 16).

Table 4. When did you last visited a dentist or orthodontist (for yourself)? (15, 16).

Kdaj ste zase osebno zadnjič obiskali zobozdravnika ali ortodonta?	2007 (n= 2116)		2014 (n= 2118)		2007 (n= 2116)		2014 (n= 2118)	
	Moški (%)	Ženske (%)	Moški (%)	Ženske (%)	45-64 let (%)	65 let + (%)	45-64 let (%)	65 let + (%)
V zadnjih 12 mesecih	52,2	58,5	57,9	59,9	54,6	34,4	59,9	36,8
Pred več kot enim letom ali dlje	47,2	41,1	40,6	38,9	45,0	65,2	39,2	61,3



65. letu starosti zahtevajo resen razmislek in usmeritve za celoten zdravstveni sistem in vse zdravstvene delavce.

Ministrstvo za zdravje RS je zaradi ocenjenega bremena kroničnih nenalezljivih bolezni v populaciji zato za obvladovanje zgoraj opisanih zdravstvenih problemov in dejavnikov tveganja v celotnem življenjskem poteku že pripravilo strateške usmeritve in dokumente. Več kot desetletje se izvajajo tudi letni akcijski plani z vključevanjem različnih deležnikov (Preventiva srčno žilnih bolezni, Državni program obvladovanja raka, Državni program obvladovanja sladkorne bolezni). Manj pozornosti pa je bilo do sedaj usmerjene v tri velike zdravstvene probleme starostnikov, to je preventivo padcev, demenco in inkontinenco, pa tudi v bolezni zob in ustne votline ter obvladovanje krhkosti. Zmanjševanje bremena omenjenih bolezni in stanj lahko pomembno poveča kakovost in neodvisnost življenja starejših ter zmanjša stroške zdravstvenega, socialnega in drugih sistemov.

Z javnozdravstvenega vidika je za vse navedene bolezni in stanja, značilne za starejšo populacijo, potrebno pripraviti enoten strateški pristop, ki bo pri implementaciji posegel izven medicinsko zdravstvenega okvira in zagotovil izvajanje za vse starejše dostopnih ukrepov v vseh relevantnih okoljih ter pri tem povezal vse ključne sektorje in deležnike.

5 ZAHVALA

Predlogi javnozdravstvenih ukrepov v članku so povzeti na podlagi izdelkov projekta AHA.SI (na www.staranje.si). Avtorici članka se v imenu koordinatorja projekta zahvaljujeta vsem projektnim partnerjem in deležnikom, ki so sodelovali pri pripravi predlogov.

6 LITERATURA

1. Crimmins EM., Beltrán-Sánchez H., *Mortality and morbidity trends: Is there compression of morbidity?* *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011; 66B(1): 75–86.
2. World Health Organization. *World report on ageing and health.* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf. Dostop: 09-02-2017.
3. Lee C, Dobson AJ, Brown WJ et al. *Cohort Profile: The Australian longitudinal study on women's health.* *Int J Epidemiol*, 2005; 34:987–991.
4. World Health Organization. *Active ageing: A policy framework.* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67215/1/WHO_NMH_NPH_02.8.pdf. Dostop: 10-02-2017.
5. Steves CJ, Spector TD, Jackson SHD. *Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future.* *Age Ageing* 2012; 41: 581–586.
6. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. *Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review.* *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1487–1492.
7. Inštitut za varovanje zdravja RS. *Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni. Šesta izdaja.* http://www.nijz.si/files/uploaded/ks_mkb10-am-v6_v02_splet.pdf. Dostop: 20-03-2017.
8. Cesari M, Prince M, Bernabei R et al. *Frailty: An emerging public health priority.* *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(6):675–681.
9. Low L, Yap M, Brodaty H. *A systematic review of different models of home and community care services for older persons.* *BMC Health Serv Res* 2011; 11(1): 93.
10. World Health Organization. *Closing the gap in a generation. Final Report. WHO Commission on social determinants of health.* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43943/1/9789241563703_eng.pdf. Dostop: 23-03-2017.
11. Marengoni A, Angleman S, Malis R et al. *Ageing with multimorbidity: A systematic review of the literature.* *Ageing Res Rev.* 2011; 10: 430–439.
12. World Health Organization. *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.* https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206498/1/9789241565264_eng.pdf. Dostop: 20-03-2017.
13. European Health and Life Expectancy Information System. *Health Expectancy in Slovenia - EHLEIS Country Reports Issue 6 - April 2013.* http://www.eurohex.eu/hly/pdf/CountryReports_Issue6/Slovenia_a_Issue6.pdf. Dostop: 15-02-2017.
14. Eurostat – statistic explained. *Glossary: EU statistics on income and living conditions (EU- SILC).* [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:EU_statistics_on_income_and_living_conditions_\(EU-SILC\)](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:EU_statistics_on_income_and_living_conditions_(EU-SILC)). Dostop: 20-4-2017.
15. Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007.* www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/pod_ehis_pregled_podatkov_v20090331.xls. Dostop: 10-02-2017.
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu 2014.* <http://www.nijz.si/podatki/anketa-o-zdravju-in-zdravstvenem-varstvu>. Dostop: 10-02-2017.
17. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. *Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu 2007 – vprašalnik.* http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mg_ehis_glavni_vprasanik.pdf. Dostop: 10-2-2017.
18. European Detailed Mortality Database. *Comparisons between countries for one selected (group of) cause (s) of death.* <http://data.euro.who.int/dmdb/>. Dostop: 09-02-2017.
19. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J et al. *Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries.* *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(6): 675–681.
20. *Aktivno in zdravo staranje v Sloveniji. Rezultati AHA.SI.* <http://www.staranje.si/aha-si/rezultati>. Dostop: 10-02-2017.
21. Wimo A, Jonsson L, Bond J et al. *The worldwide economic impact of dementia 2010.* *Alzheimers Dement* 2013; 9(1): 1-11.

22. Vos T, Gross J, Begg S et al. Projection of health care expenditure by disease: a case study from Australia. <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442457498>. Dostop: 09-02-2017.
23. EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research. Tackling the challenge of Alzheimer's and other neurodegenerative disease in Europe. http://www.neurodegenerationresearch.eu/fileadmin/Document/s/2012/SRA-related/Translations/Slovenian_Translation.pdf. Dostop: 09-02-2017.
24. Kogoj A. Demenca — javnozdravstveni problem tudi v Sloveniji. *JAMA-SI* 2009; 17(6): 251-252.
25. Cajnko A. Kako se lotiti zmanjšanja bremena demence za posameznika, družino. http://www.staranje.si/sites/www.staranje.si/files/upload/image/s/kako_se_lotiti_zmanjsanja_bremena_demence_za_posameznika_druzino_lect.pdf. Dostop: 12-02-2017.
26. Yuan HB, Williams BA, Liu M. Attitudes Toward Urinary Incontinence Among Community Nurses and Community-Dwelling Older People. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2011;38(2):184-189.
27. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
28. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S et al. Global Prevalence and Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014; 65(1): 79-95.
29. Rotovnik Kozjek N, Situlin R, Gabrijelčič Blenkuš M et al. Nutrition recommendations for older adults: the PANGeA study: scientific monography. <http://www.zrs-kp.si/monografije/single/nutrition-recommendations-for-older-adults-the-pan-2052>. Dostop: 20-03-2017.
30. Rok Simon M, Gabrijelčič Blenkuš M, Delfar N. Poškodbe v Sloveniji: zakaj so problem javnega zdravja in kaj lahko storimo? <http://www.njz.si/sl/publikacije/poskodbe-v-sloveniji-zakaj-so-problem-javnega-zdravja-in-kaj-lahko-storimo>. Dostop: 13-02-3017.
31. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA et al. Population-Based Analysis of the Relationship of Whole Bone Strength Indices and Fall-Related Loads to Age- and Sex-Specific. *J Bone Miner Res* 2006; 21(2): 315-323.
32. Rok Simon M. Poškodbe doma in v prostem času. In: *Zdravje v Sloveniji*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2010: 98-99.
33. Petersen PE, Kandelman D, Arpin S et al. Global oral health of older people – Call for public health action. *Community Dental Health* 2010; 27(2): 257-268.



ZAKAJ JE LAHKO UČINEK ZDRAVIL PRI STAROSTNIKIH DRUGAČEN?

WHY DRUGS ACT DIFFERENTLY IN ELDERLY?

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm,
izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tomaz.vovk@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Farmakoterapija starostnikov predstavlja poseben izziv, ker se starostniki razlikujejo od ostale populacije. Staranje je fiziološki proces, ki ga običajno opredelimo z oslABLJENIMI adaptivnimi in homeostatskimi mehanizmi. Staranje vodi do sprememb v telesni sestavi in funkciji organov, kar zmanjša sposobnost prilaganja organizma (1). S staranjem povezane spremembe, ki se kažejo v srčno-žilnem sistemu,

POVZETEK

Za starostnike so značilne spremembe v telesni sestavi in funkciji organov, polimorbidnost in posledično zdravljenje s številnimi zdravili. Farmakoterapija starostnikov je zapletena, saj lahko omenjene spremembe spremenijo tako učinkovitost kot varnost zdravil. Med farmakokinetičnimi procesi se najbolj spremeni metabolizem in izločanje skozi ledvice, vendar pa naj bi bile spremembe bolj posledica sočasnih obolenj kot pa fiziološkega staranja. S staranjem povezane spremembe lahko vodijo tudi do spremenjene farmakodinamike zdravil, ki se lahko pojavi na nivoju receptorjev, prevajanja signalov ali homeostatskih mehanizmov. V prispevku so najprej predstavljene glavne farmakokinetične in farmakodinamične spremembe pri starostnikih, v nadaljevanju pa je opisan njihov vpliv na farmakoterapijo nekaterih obolenj, ki so pri starostnikih pogosto prisotna.

KLJUČNE BESEDE:

starostniki, farmakokinetika, farmakodinamika, farmakoterapija

ABSTRACT

Besides changes in body composition and organs' function, polymorbidity and polypharmacy are typical for elderly patients. In elderly, pharmacotherapy is challenging as the above mentioned changes influence drugs' efficacy and safety. Metabolism and renal excretion of drugs are the pharmacokinetic processes that are influenced the most. However, changes are more influenced by comorbidity than physiological aging. In addition, observed changes can influence drug pharmacodynamics at the level of drug receptor interaction, postreceptor signalling or homeostatic mechanisms. In the article, we first summarize the most important pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in elderly, and then we describe their influences on pharmacotherapy of some diseases, often present in elderly patients.

KLJUČNE BESEDE:

elderly, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacotherapy

zmanjšani masi ledvic, jeter in mišic ter degeneraciji možganov in hrbtnjače, so lahko vzrok za povečanje smrtnosti. Proces staranja spremeni fiziološke in patološke pro-



cese ter odgovor organizma na zdravljenje z zdravili (2). Poleg funkcijskega upada je za starostnike značilen tudi upad kognitivnih sposobnosti (3). Za starostnike je značilna tudi polimorbidnost ter posledično zdravljenje z mnogimi zdravili hkrati, kar še dodatno oteži njihovo farmakoterapijo (4, 5). Farmakoterapija starostnikov zato zahteva individualen pristop.

V prispevku se bomo najprej osredotočili na glavne farmakokinetične in farmakodinamične spremembe, ki se pojavijo pri starostnikih in lahko pomembno vplivajo na farmakoterapijo. Navedena tematika je bila že podrobneje obravnavana v Farmaceutskem vestniku (6), zato bodo v prispevku glavne ugotovitve le na kratko povzete in dopolnjene. Za izbrane skupine zdravil, ki se pogosteje uporabljajo pri starostnikih, bomo opozorili na posebnosti njihove uporabe pri starostnikih.

2 STARANJE IN ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

2.1 KRONOLOŠKA IN BIOLOŠKA STAROST TER SINDROM KRHKOST

Starostnike najpogosteje opredelimo na osnovi njihove kronološke starosti, kot ljudi starejše od 65 let. Ker je kronološka starost slab pokazatelj s staranjem povezanih sprememb, ki vplivajo na farmakoterapijo starostnikov, lahko proces staranja opredelimo tudi na osnovi biološke starosti ali sindroma krhkosti (3).

Biološka oz. funkcionalna starost nima splošno sprejete definicije. Opredeljuje se kot hitrost staranja ali pa kot indeks krhkosti. Bistvo biološke starosti je opredelitev fizioloških razlik med posamezniki z enako kronološko starostjo, npr. v primeru slabšega zdravstvenega stanja je izračunana biološka starost večja kot kronološka starost. Za oceno biološke starosti uporabljamo sočasno različne biološke kazalnike, kar omogoča boljše ovrednotenje s staranjem povezanih fizioloških sprememb, pri čemer ni enotnega mnenja kateri kazalniki najboljše opredelijo biološko starost in kako so med seboj povezani (3).

Sindrom krhkost (angl. *syndrom frailty*) je stanje povečane občutljivosti na zunanje stresorje, kar vodi do povečanega tveganja za slabše izide zdravljenja (7). Kaže se lahko v obliki nespecifičnih znakov kot so ekstremna utrujenost, izguba telesne mase, pogoste infekcije, padci, zmedenost in omejena mobilnost. Krhkost lahko merimo na različne načine. Prvi način je s fenotipsko krhkostjo, ki je značilna

ALI STE VEDELI?

- Za starostnike so značilne variabilne fiziološke spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, sočasna obolenja ter polifarmakoterapija.
- Starost, neodvisno od sočasnih obolenj ali polifarmakoterapije, vpliva na vzdrževalni odmerek varfarina in sicer se z vsakim desetletjem starosti odmerek zmanjša za 10%.
- Zmanjšanje ledvične funkcije pri starostnih poveča plazemske koncentracije dabigatrana in s tem tveganje za krvavitve. Rivaroksaban in apiksaban se v manjši meri izločata z urinom in sta zato manj podvržena navedeni spremembi.
- Starostnikov s kroničnim srčnim popuščanjem, ki se zdravijo z diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, so v večji meri podvrženi ortostatski hipotenziji, motnjam elektrolitov in dehidraciji.
- Zdravila izbora za zdravljenje depresije pri starostnikih so selektivni zaviralci privzema serotonina, ker imajo manj neželenih učinkov kot triciklični antidepresivi.

za posameznike, ki imajo več kot tri izmed petih lastnosti: izguba telesne mase, izčrpanost, šibak stisk roke, počasna hoja in majhna fizična aktivnost (8). Drug način merjenja sindroma krhkosti je s pomočjo indeksa krhkosti, ki ga izračunamo s kumulativnim modelom primanjkljaja (9). Večji kot je indeks, bolj izražen je sindrom krhkosti (7).

Biološka starost in sindrom krhkosti omogočata obravnavo starostnikov ne le na osnovi posameznega obolenja, temveč upoštevata hkratno prisotnost več obolenj, kar je pogosta značilnost starostnikov. Prav zato lahko omogočita pravočasno identifikacijo bolj ogroženih starostnikov, ustrezno ukrepanje in s tem izboljšanje izidov zdravljenja.

2.2 VPLIV STARANJA NA FARMAKOKINETIKO IN FARMAKODINAMIKO ZDRAVIL

S staranjem povezane spremembe fizioloških procesov lahko vplivajo na **farmakokinetiko zdravil** pri starostnikih, pri čemer je vpliv odvisen od lastnosti učinkovin, sočasnih obolenj in sočasne terapije (2).

Starejše raziskave, ki so proučevale vpliv starosti na **absorpcijo**, so poročale o zmanjšani produkciji sline, zmanjšanjem izločanju želodčne kisline, upočasnjeni gastrointestinalni motiliteti, upočasnjenem pretoku krvi skozi črevo in zmanjšani absorpcijski površini črevesa, kar naj bi zmanj-

šalo absorpcijo učinkovin. Novejše raziskave dokazujejo, da zgoraj opisanih sprememb pri zdravih starostnikih ne opazimo, saj pri njih niso uspeli dokazati zmanjšane absorpcije paracetamola, acetilsalicilne kisline in lorazepam (2-4, 10).

Starost lahko vpliva tudi na **porazdeljevanje** učinkovin, saj se s staranjem povečuje količina maščob (20 – 40%), zmanjša količina telesnih tekočin in puste telesne mase (10 – 15%) (4). Povečanje telesnih maščob lahko poveča volumen porazdelitve in podaljša biološko razpolovno dobo lipofilnih učinkovin (npr. diazepam, lidokain, tiopental), medtem ko se volumen porazdelitve polarnih učinkovin (npr. digoksin, teofilin, aminoglikozidi) zmanjša. Ne glede na to, da starost spremeni telesno sestavo, pa se porazdelitev večine učinkovin ne spremeni (10, 11). Na porazdeljevanje učinkovin lahko vpliva tudi spremenjena koncentracija plazemskih proteinov. Pri zdravih starostnikih ostane koncentracija albuminov nespremenjena, medtem ko se pri krhkih starostnikih zmanjša (12). Spremembe v vezavi kislih učinkovin (npr. fenitoin, varfarin, digoksin, valprojska kislina), ki se močno vežejo na albumine in imajo majhen terapevtski indeks, se le redko klinično izrazijo. Izrazijo se lahko le pri učinkovinah, ki imajo poleg majhnega terapevtskega indeksa še visoko ekstrakcijsko razmerje in se aplicirajo intravensko npr. lidokain, še redkeje pa se izrazijo po peroralni aplikaciji (13). Koncentracija alfa 1 kislih glikoproteinov se lahko s staranjem zveča, vendar pa so tudi te spremembe s kliničnega vidika manj pomembne. Podobno kot pri albuminih je ta sprememba verjetno posledica sočasnih obolenj in ne fiziološkega staranja (11).

Zmanjšana masa (20 – 30%) in prekrvavljenost jeter (20 – 50%), ki sta posledica staranja, lahko zmanjšata **metabolizem** učinkovin pri starostnikih (2, 4, 11, 14). Vpliv je največji pri učinkovinah z visokim jetrnim ekstrakcijskim razmerjem (visok intrinzični očistek in majhna vezava v plazmi), saj je v tem primeru metabolizem odvisen le od prekrvavljenosti jeter. Metabolizem učinkovin z nizkim jetrnim ekstrakcijskim očistkom je odvisen od aktivnosti encimov, ki pa se s staranjem spremeni manj kot prekrvavljenost (4). Reakcije prve faze metabolizma potekajo pri starostnikih verjetno počasneje, vendar pa so rezultati raziskav nasprotujoči. Nekatere raziskave kažejo, da aktivnost citokroma P450 (CYP) ni znižana, temveč je manjša hitrost reakcij posledica manjše mase jeter ter prekrvavljenosti. V nekaterih novejših raziskavah pa so ugotovili, da lahko sindrom krhkosti zniža aktivnost CYP2D6 za približno 20 % (15). Reakcije druge faze se pri starostnikih ne spremenijo (4). Prav tako starost verjetno ne vpliva na procese indukcije ter inhibicije encimov, zato interakcije med zdravili, ki so

posledica teh dveh procesov, potekajo pri starostnikih v enakem obsegu kot pri ostali populaciji (2).

Za **izločanje** skozi ledvice je dolgo veljalo, da se s kronološko starostjo zmanjšuje. S staranjem se masa ledvic zmanjša za 25 – 30%, prekrvavljenosti se po 40. letu zmanjša za 1% letno, glomerulna filtracija (GF) pa za 0,75 – 1,05 mL letno (3, 4, 11). Novejše raziskave pa dokazujejo, da našete spremembe ne zmanjšajo ledvičnega izločanja pri vseh starostnikih v enakem obsegu. Pri približno eni tretjini zdravih starostnikov se ledvična funkcija ne zmanjša, saj naj bi bila za upad odgovorna predvsem sočasna obolenja, kot so hipertenzija, srčno popuščanje in sladkorna bolezen, ki so pogostejša pri starostnikih. Drugi pomemben dejavnik zmanjšane ledvične funkcije pri starostnikih je uporaba nefrotoksičnih učinkovin, kot so npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (2). Nekateri raziskovalci so opozorili, da je pri zdravih starostnikih sicer ohranjena osnovna funkcija ledvic, vendar pa da se ledvice starostnikov slabše prilagajajo povečani obremenitvi, kar naj bi imelo za posledico povečano občutljivost na akutno ledvično odpoved, počasnejšo povrnitev ledvične funkcije po akutni odpovedi in večjo verjetnost ledvičnih obolenj med starostniki (16). Tudi sindrom krhkosti verjetno zmanjša ledvično funkcijo starostnikov. Ugotovili so, da je pri starostnikih s sindromom krhkosti izločanje gentamicina zmanjšano za 12% v primerjavi s starostniki brez sindroma krhkosti (17).

S staranjem povezane spremembe v **farmakodinamiki zdravil** se lahko pojavijo zaradi sprememb na nivoju receptorja (spremenjeno število receptorjev ali afinitete do učinkovine), prevajanju signala in homeostatskih mehanizmi. Pri starostnikih so farmakodinamične spremembe najbolj raziskane v centralnem živčnem (CŽS) in kardiovaskularnem sistemu (KVS) (4).

Staranje je povezano s povečano občutljivostjo CŽS na delovanje benzodiazepinov, kar se kaže s povečano sedacijo, zmedenostjo, ataksijo, motnjami kratkoročnega spomina in kognitivnih funkcij starostnikov. S kliničnega stališča je to pomembno, saj starostniki pogosto dlje časa uporabljajo benzodiazepine, njihova uporaba pa se povezuje s povečanim številom padcev in posledično zlomov (4). Starostniki imajo lahko že brez uporabe zdravil motnje ravnotežja, kar se z uporabo benzodiazepinov še poveča. Povečana občutljivost starostnikov na delovanje benzodiazepinov naj bi bila posledica spremenjenega števila ter strukture GABA receptorjev (18) oz. spremenjenega porazdeljevanja benzodiazepinov v CŽS (19). Prisotno naj bi bilo tudi oslABLJENO delovanje holinergičnega in dopaminergičnega sistema, zato so pri starostnikih povečani antiholinergični učinki tricikličnih antidepresivov (4, 18, 20) in



ekstrapiramidni simptomi pri uporabi klasičnih antipsihotikov (18, 20).

S staranjem povezane spremembe delovanja KVS so povezane z oslavitvijo delovanja adrenergičnega beta sistema, medtem ko deluje adrenergični alfa sistem nespremenjeno (4). Za KVS so značilne še s staranjem povezane spremembe v homeostatskih mehanizmi, kjer velja izpostaviti povečano občutljivost starostnikov na ortostatsko hipotenzijo (18).

3 POSEBNOSTI V FARMAKOTERAPIJI NEKATERIH BOLENIJ STAROSTNIKOV

Farmakoterapija starostnikov je za številne skupine zdravil različna od ostale populacije. Predstavili bomo le nekatere skupine zdravil, ki se pogosteje uporabljajo za zdravljenje izbranih obolenj KVS in ČŽS.

3.1 ANTIKOAGULACIJSKA ZDRAVILA

Prevalenca atrijske fibrilacije (AF) in tveganje za možgansko kap in embolijo z leti narašča. Zdravljenje starostnikov z antikoagulacijskimi zdravili je velik izziv, saj imajo ti bolniki povečano tveganje za trombozo in za krvavitve, hkrati pa imajo ta zdravila majhen terapevtski indeks. V klinične raziskave z antikoagulacijskimi zdravili je vključenih relativno malo starostnikov starejših od 75 let, medtem ko starostnikov s sindromom krhkosti praviloma sploh ne vključujejo (21).

3.1.1 Varfarin

Uporaba varfarina pri bolnikih z AF, zlasti starejših od 75 let, predstavlja velik izziv. Vzrok je povečano tveganje za krvavitve, ki z leti narašča, ter dejstvo, da številni dejavniki vplivajo na spremenljiv terapevtski odziv. Pri bolnikih z AF, starejših od 80 let, je bila ocenjena kumulativna incidenca večjih krvavitev 13,1/100 oseb letno, pri mlajših od 80 let pa 4,7. Pri bolnikih z velikim tveganjem za padce je antitrombotična terapija kontraindicirana, saj je pri njih povečano tveganje za znotraj možganske krvavitve. Po drugi strani so izračunali, da bi moral bolnik z AF, ki prejema varfarin, v enem letu pasti 295-krat, da bi bilo tveganje za krvavitve zaradi padca utemeljen vzrok za nepredpisovanje varfarina (21-23).

Starost, neodvisno od sočasnih obolenj ali polifarmakoterapije, vpliva na vzdrževalni odmerek varfarina in sicer se z vsakim desetletjem starosti odmerek zmanjša za 10%.

Npr. pri 30 letnem bolniku je povprečen vzdrževalni odmerek varfarina približno 6 mg, pri 70 letniku 4 mg in pri 80 letniku 3 mg. Manjši odmerek varfarina je potreben tudi pri bolnikih z nižjo telesno maso in s sočasnimi obolenji kot so kongestivno srčno popuščanje, jetrne okvare in hujše ledvične okvare. Povečana občutljivost starostnikov na varfarin je lahko posledica starostno pogojenih sprememb v farmakokinetiki, npr. spremenjenega metabolizma v jetrih (predvsem zaradi slabše prekrvavljenosti) ter sprememb v telesni sestavi (relativno povečanje maščevja ter zmanjšanje celokupne telesne tekočine in puste telesne mase). Tudi akutna stanja kot so vročina ali diareja zahtevajo manjši vzdrževalni odmerek. Pri starostnikih so spremembe na nivoju farmakodinamike varfarina redko preučevane, a bi lahko bile povezane z manjšim vnosom vitamina K s hrano, njegovo manjšo absorpcijo ali s spremenjeno kapaciteto vitamina K pri sintezi faktorjev strjevanja. Poleg tega lahko številna zdravila, ki jih uporabljajo starostniki, potencirajo terapevtski učinek varfarina, npr. amiodaron, azolski antimikotiki, makrolidi, kinoloni, nesteroide protivnetne učinkovine (tudi selektivni koksibi), drugi antitrombotiki, omeprazol, statini, selektivni zaviralci privzema serotonina.... Pri hospitaliziranih bolnikih, starejših od 85 let, so bili azolski antimikotiki, protimikrobne učinkovine in amiodaron najpogostejša sočasna zdravila navedena kot najverjetnejši vzrok za prekomeren antikoagulacijski učinek varfarina (21, 24).

3.1.2 Novejša peroralna antikoagulacijska zdravila

Novejša peroralna antikoagulacijska zdravila (NA) imajo v primerjavi z varfarinom manj spremenljivo biološko uporabnost in s tem bolj predvidljiv terapevtski odziv, manjši obseg klinično pomembnih interakcij z zdravili in hrano, hkrati pa redno spremljanje učinka terapije ni potrebno. V več randomiziranih kliničnih raziskavah so dokazali, da so NA z vidika varnosti in učinkovitosti primerljivi ali superiorni glede na varfarin pri preprečevanju in zdravljenju venske tromboembolije ali preprečevanju embolije pri AF, tveganje za znotraj možganske krvavitve pa je manjše. Zaradi pomankljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti NA pri starejših starostnikih, še posebej tistih s sindromom krhkosti, je njihova uporaba manjša od pričakovane (23, 24).

Dabigatraneteksilat je predzdravilo, ki se hitro pretvori v aktivno obliko, ki se v 80% izloči z urinom. S staranjem se metabolizem prvega prehoda zmanjša, predvsem na račun manjše prekrvavljenosti jeter. Aktivnost CYP se pri starostnikih ohrani, bolj izražena pa je njihova genetska variabilnost. Glede na mlajše bolnike so pri bolnikih starih 65 do

75 let koncentracije dabigatrana povečane 1,3-krat in pri starejših od 75 let 1,7-krat, kar sovпада z zmanjšanjem ledvične funkcije zaradi starosti. Na osnovi farmakokinetičnih modelov se predvideva 11% povečanje izpostavljenosti (površina pod plazemsko krivuljo) dabigatrana za vsako zmanjšanje GF za 10 mL/min. Pri GF 15-30 mL/min je FDA sicer odobrila uporabo 75 mg dabigatrana dvakrat dnevno, a se zaradi mejnih kliničnih izidov njegova uporaba pri GF manj kot 30 mL/min ne priporoča. Telesna masa nima klinično pomembnega vpliva na koncentracije dabigatrana v stacionarnem stanju (21, 24, 25).

Rivaroksaban ima pri bolnikih starih od 20-45 let razpolovni čas 5-9 ur, pri starostnikih pa 11-13 ur. Le tretjina rivaroksabana se izloča nespremenjenega z urinom, zato je vpliv zmanjšanja ledvične funkcije manj izrazit kot pri dabigatranu. Preostanek rivaroksabana se metabolizira v jetrih in potem izloči z urinom ali žolčem. Pri GF nad 30 mL/min odmerjanja rivaroksabana ni potrebno prilagoditi, pri GF 15-29 mL/min pa je potrebna previdnost, še zlasti pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana. Pri GF manjši od 15 mL/min je uporaba rivaroksabana odsvetovana. Z modeliranjem je bilo določeno, da lahko le v primeru starosti več kot 90 let in zmanjšanju puste telesne mase na 30 kg teoretično pričakujemo plazemske koncentracije rivaroksabana nad 90% intervalom zaupanja za povprečnega bolnika. V modelu zmanjšanje ledvične funkcije ni značilno povečalo plazemskih koncentracij rivaroksabana (25).

Apiksaban se deloma metabolizira s CYP3A4, 70% se ga izloči z blatom in 25% z urinom. Zaradi več poti izločanja, je njegova farmakokinetika neodvisna od spola, starosti in telesne mase (25).

Zmanjšanje ledvične funkcije torej poveča plazemske koncentracije NA, zlasti dabigatrana, in s tem se poveča tveganje za krvavitve. Več kot polovica bolnikov z AF, starejših od 80 let, naj bi imela zmerno zmanjšano GF. Hkrati so klinične izkušnje s temi bolniki omejene, saj starostnike z zmerno ali hudo ledvično odpovedjo praviloma izključujejo iz kliničnih raziskav. Ledvična odpoved se pri starostnikih lahko hitro razvije tudi kot posledica infekcije, sprememb v sočasni terapiji, povečane izgube telesnih tekočin zaradi znojenja ali prebavnih težav. Ledvično funkcijo naj bi pri starostnikih, ki so na terapiji z NA, preverjali na 6 mesecev, za oceno GF pa je Cockcroft-Gault enačbe prednostna pred enačbama MDRD ali CKD-EPI (21, 24, 25).

Interakcije NA s sočasnimi zdravili so v primerjavi z varfarinom redkejša, a vseeno je potrebno imeti v mislih, da se nekateri NA, npr. rivaroksaban, deloma tudi apiksaban, metabolizirajo s CYP3A4. Poleg tega so vsi NA substrati

P-glikoproteina. Amiodaron in verapamil, ki sta inhibitorja P-glikoproteina, se v terapiji starostnikov pogosto uporabljata. V kakšni meri navedene interakcije vplivajo na varnost zdravljenja z NA še ni popolnoma jasno (21, 23).

3.2 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Kronično srčno popuščanje je eno izmed najpogostejših srčno-žilnih obolenj starostnikov. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem so opazili s staranjem povezano progresivno zmanjšanje srčnega pulza in povečanje sistemskega žilnega upora (26). Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralci) in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (antagonisti beta) so temeljna zdravila za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (27). Uporaba teh učinkovin pri starostnikih poveča tveganje za ortostatsko hipotenzijo, zmanjšanje ledvične funkcije, dehidracijo in motnje elektrolitov. Slednja dva simptoma lahko vodita do delirija. Pomembno je redno spremljanje ledvične funkcije in elektrolitov. Pri starostnikih je večje tveganje za resnejše dehidracije, saj imajo že fiziološko zmanjšan celokupni volumen telesnih tekočin. Skupaj z zmanjšano žejo, zmanjšanim vnosom tekočin in kardiovaskularnih refleksov, lahko hipovolemija prispeva k zmanjšanju prekrvavljenosti vitalnih organov (18, 26, 28). Povečana občutljivost starostnikov na ortostatsko hipotenzijo je lahko vzrok za sinkopo in padec starostnika. Ortostatska hipotenzija je posledica s starostjo povezanega oslabiljenega delovanja baroreceptorskega refleksa, zmanjšanim renin-angiotenzinskim odzivom, zmanjšanim povratkom venozne krvi in limfe, pomanjkanjem vode in soli v organizmu ter z nakopičenjem krvi v splahnličnem obtoku po obroku. Pri starostnikih naj bi bilo 11% sinkopov povzročenih z zdravili, tudi tistimi, ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (18, 29).

3.2.1 Diuretiki

Pri starostnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je pomembno redno spremljanje ledvične funkcije in elektrolitov. Tiazidni diuretiki in diuretiki Henlejeve zanke (HZ) povečajo izločanje natrija za 10 oz. 25%. V primerjavi z mlajšimi je pri starostnikih, zlasti ženskah, pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov in diuretikov HZ povečano tveganje za hiponatriemijo, hipokaliemijo in predledvične azotemio. Zmanjšana prekrvavljenost ledvic zmanjša ledvični očistek tiazidnih diuretikov in diuretikov HZ. S tem se zmanjša njihov diuretiki in natriuretiki učinek, ki ni odvisen od plazemske koncentracije, pač pa od koncentracije v lumnu led-



vičnih tubulov, saj je njihovo primarno mesto delovanja luminalna celična membrana ledvičnih tubulov. Posledica manjšega ledvičnega očistka teh učinkovin pri starostnikih so višje plazemske koncentracije in sistemsko toksičnost. Tiazidni diuretiki najverjetneje niso učinkoviti pri GF manj kot 30 mL/min, diuretiki HZ pa pri GF manj kot 10 mL/min (18, 28).

3.2.2 Zaviralci angiotenzinske konvertaze

Zaradi zmanjšane izločanja renina pri starostnikih je lahko terapevtski učinek ACE zaviralcev zmanjšan. Učinkovine iz te skupine so pogosto predzdravila. Njihova pretvorba v aktivne metabolite v jetrih je manjša v primeru hujšega srčnega popuščanja in jetrne kongestije. Večina se jih izloča v ledvicah z GF in tubulno sekrecijo in v primeru ledvičnih okvar so njihove plazemske koncentracije višje. Odmerek je potrebno prilagoditi, še posebej če je GF manj kot 30 mL/min. Nekateri novejši ACE zaviralci kot so benazepril, fozinopril, spirapril in zofenopril se izločajo tudi z žolčem, kar lahko kompenzira zmanjšano ledvično izločanje pri starostnikih (18, 26, 28).

3.2.3 Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Terapevtski odziv na antagoniste beta se z leti manjša, saj se s staranjem zmanjša funkcija adrenergičnih receptorjev beta. Celokupno število receptorjev naj bi bilo ohranjeno ali upadlo, zmanjša pa se sinteza cikličnega AMP po stimulaciji receptorjev. Manjša aktivnost receptorjev je tudi posledica povečane koncentracije serumskega noradrenalina zaradi zmanjšane presinaptične aktivnosti alfa-2-adrenergičnih receptorjev in povečanega sproščanja noradrenalina. Zmanjšan antihipertenzivni učinek antagonistov beta pri starostnikih je lahko tudi posledica manjših koncentracij renina (18, 26, 30). Lipofilni antagonisti beta (npr. metoprolol) prehajajo krvno možgansko bariero in pri starostnikih v večji meri povzročajo neželene učinke v CŽS, zato bi bila pri njih smiselnejša uporaba bolj hidrofilnih učinkovin iz te skupine (28).

Na Fakulteti za farmacijo UL smo preučevali farmakokinetiko bisoprolola pri starostnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Ugotovili smo, da je očistek bisoprolola odvisen od ledvične funkcije bolnika in da bi bilo pri zmernem ali hujšem poslabšanju ledvične funkcije potrebno prilagajati njegove odmerke. Na farmakokinetiko bisoprolola vpliva tudi telesna sestava. Bolniki z nizko telesno maso ali nizkim indeksom skeletne miškulature imajo lahko zaradi manjšega volumna porazdelitve bisoprolola večja nihanja koncentracij in večje maksimalne koncentracije bisoprolola v plazmi (31).

3.3 ANTIDEPRESIVI

Med starostniki je prevalenca hude depresije med 4,6 in 9,3%, medtem ko je prevalenca depresivne motnje pri starejših od 75 let še bistveno večja in znaša med 4,5 in 37,4% (32). Farmakoterapija depresije pri starostnikih je še posebej težavna zaradi s staranjem povezanih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, sočasnih obolenj in polifarmakoterapije.

3.3.1 Triciklični antidepresivi

Triciklični antidepresivi (TCA) so učinkovita zdravila za zdravljenje depresivnih motenj, vendar imajo številne neželene učinke in relativno majhen terapevtski indeks in zato niso zdravila prvega izbora. Njihova uporaba pri starostnikih je še posebej težavna zaradi antiholinergičnih, sedativnih in kardiovaskularnih učinkov ter interakcij z drugimi zdravili. Ker je pri starostnikih zmanjšano število holinergičnih nevronov in receptorjev ter upočasnjeno prevajanje holinergičnega sistema, se antiholinergično delovanje TCA poveča (4, 18, 20). Če jih sočasno uporabljamo s fenotiazini in antiparkinsoniki se antiholinergično delovanje še dodatno poveča. Sočasna terapija z zaviralci CŽS kot so barbiturati, benzodiazepini, antihistaminiki in antipsihotiki lahko oslabi psihomotorično in kognitivno funkcijo, kar je še posebej nevarno pri starostnikih. TCA upočasnijo prevajanje električnih impulzov v srčni mišici, ki je že fiziološko upočasnjeno pri starostnikih (26). Posledično se poveča verjetnost nastanka aritmij. Če TCA sočasno uporabljamo z zdravili, ki vplivajo na prevodnost srčne mišice, kot so antiaritmiki, antihipertenzivi in peroralna antikoagulacijska zdravila, se verjetnost pojava aritmij še poveča. Poleg naštetih farmakodinamičnih interakcij z drugimi zdravili lahko TCA povzročajo tudi farmakokinetične interakcije. Inhibitorji CYP1A2 (npr. fluvoksamin in ciprofloksamin), CYP2D6 (npr. kinidin, fluvoksamin in bupropion) ter CYP3A4 (npr. azolski antimikotiki in makrolidni antibiotiki) lahko zvečajo koncentracije TCA in s tem verjetnost nastanka neželenih učinkov. Sočasna uporaba s protiepileptičnimi učinkovinami z indukcijskim delovanjem lahko zniža koncentracije TCA in vodi v slabšo učinkovitost (20).

3.3.2 Selektivni zaviralci privzema serotonina

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) so zaradi dobre učinkovitosti in relativno dobre varnosti najpogostejše predpisani antidepresivi. So tudi zdravila izbora za zdravljenje depresivnih motenj pri starostnikih (18, 20). Čeprav so med antidepresivi predvsem TCA tisti, ki povzročajo učinke na srčni mišici, pa posamezni primeri opisujejo aritmije in celo smrtne primere tudi za SSRI (20). Tako je tudi

FDA izdala opozorilo, da so visoki odmerki citaloprama lahko povezani z aritmijami. Tudi padci in zlomi, ki so jih povezovali predvsem z uporabo TCA, so opisani tudi pri uporabi SSRI. Uporaba SSRI z drugimi zdravili se lahko pri starostnikih izrazi v klinično pomembnih interakcijah, saj so SSRI inhibitorji predvsem CYP2D6, CYP1A2 in CYP2C19. Inhibitorni potencial *in vitro* je predvsem velik za fluvoksamin, fluoksetin in paroksetin, medtem ko je manjši za sertralin, citalopram in escitalopram (33). Zato se pri souporabi SSRI z drugimi zdravili pri starostnikih svetuje previdnost.

4 SKLEP

Kljub temu da danes že dokaj dobro poznamo s starostjo povezane spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, ostaja farmakoterapija starostnikov zapletena. S stališča farmakokinetike vpliva staranje predvsem na metabolizem in izločanje učinkovin, vendar pa so spremembe v delovanju zdravil bolj posledica sočasnih obolenj. Med farmakodinamičnimi spremembami so najbolj raziskane spremembe delovanja zdravil v kardiovaskularnem in centralnem živčnem sistemu. Farmakoterapija starostnikov le na osnovi kronološke starosti ne vodi k optimalnim kliničnim izidom. Novejši kazalniki staranja, kot sta biološka starost in sindrom krhkosti, bodo morda lahko pripomogli k boljši farmakoterapiji starostnikov, hkrati pa bi bilo potrebno starostnike v večji meri vključevati v klinične raziskave.

5 LITERATURA

- 1 Fedarko NS. *The biology of aging and frailty*. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 27-37.
- 2 Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. *Alterations in drug disposition in older adults*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11 (4): 491-508.
- 3 Singh S, Bajorek B. *Pharmacotherapy in the ageing patient: The impact of age per se (A review)*. *Ageing Res Rev* 2015; 24 (Pt B): 99-110.
- 4 Shi S, Morike K, Klotz U. *The clinical implications of ageing for rational drug therapy*. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (2): 183-199.
- 5 Petek Šter M, Cedilnik Gorup E, Klancic D. *Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov*. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 231-240.
- 6 Vovk T. *Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili*. *Farm Vest* 2010; 61: 221-226.
- 7 Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. *Lancet* 2013; 381 (9868): 752-762.
- 8 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): M146-156.
- 9 Rockwood K, Mitnitski A. *Frailty in relation to the accumulation of deficits*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62 (7): 722-727.
- 10 Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. *Medication prescribing in frail older people*. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (3): 319-326.
- 11 Shi S, Klotz U. *Age-related changes in pharmacokinetics*. *Curr Drug Metab* 2011; 12 (7): 601-610.
- 12 Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, et al. *Inflammation and frailty measures in older people*. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (9B): 3103-3109.
- 13 Benet LZ, Hoener BA. *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (3): 115-121.
- 14 Wynne H. *Drug metabolism and ageing*. *J Br Menopause Soc* 2005; 11 (2): 51-56.
- 15 O'Connell MB, Frye RF, Matzke GR, et al. *Effect of conjugated equine estrogens on oxidative metabolism in middle-aged and elderly postmenopausal women*. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (11): 1299-1307.
- 16 Schmitt R, Coca S, Kanbay M, et al. *Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (2): 262-271.
- 17 Johnston C, Hilmer SN, McLachlan AJ, et al. *The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (5): 549-555.
- 18 Turnheim K. *When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly*. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843-853.
- 19 Bowie MW, Slattum PW. *Pharmacodynamics in older adults: a review*. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5 (3): 263-303.
- 20 Sultana J, Spina E, Trifiro G. *Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11 (6): 883-892.
- 21 Siguret V, Gouin-Thibault I, Gaussem P, et al. *Optimizing the use of anticoagulants (heparins and oral anticoagulants) in the elderly*. *Drugs Aging* 2013; 30 (9): 687-699.
- 22 Scowcroft AC, Lee S, Mant J. *Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009*. *Heart* 2013; 99 (2): 127-132.
- 23 Stollberger C, Finsterer J. *Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation*. *Drugs Aging* 2013; 30 (12): 949-958.
- 24 White PJ. *Patient factors that influence warfarin dose response*. *J Pharm Pract* 2010; 23 (3): 194-204.
- 25 Strunets A, Mirza M, Sra J, et al. *Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: safety issues in the elderly*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6 (6): 677-689.
- 26 Mangoni AA, Jackson SH. *Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications*. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (1): 6-14.
- 27 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute*



- and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891-975.
- 28 Ayan M, Pothineni NV, Siraj A, et al. Cardiac drug therapy-considerations in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13 (12): 992-997.
- 29 Kyung-Hwan C, Michel JP, Bludau J. *Textbook of geriatric medicine international*. Argos, Seoul, Korea, 2010.
- 30 McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56 (2): 163-184.
- 31 Cvan Trobec K, Grabnar I, Kerec Kos M, et al. Bisoprolol pharmacokinetics and body composition in patients with chronic heart failure: a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72 (7): 813-822.
- 32 Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, et al. A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord* 2011; 129 (1-3): 126-142.
- 33 Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3 (1): 13-37.

STAROSTNIKOM PRIJAZNE FARMACEVTSKE OBLIKE

OLDER PATIENTS FRIENDLY DOSAGE FORMS

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Zvonar Pobirk
Mirjana Gašperlin*

*UL-Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjana.gasperlin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

V zadnjih letih je veliko pozornosti namenjeno razvoju novih tehnologij za izdelavo fleksibilnih farmacevtskih oblik (FO), ki bodo primerne za čim več starostnih skupin, vključno z otroci in starostniki. Ker se kot družba staramo, je za doseganje boljših terapijskih izidov bistven razvoj starejšim pacientom prijaznih FO, pri načrtovanju katerih moramo upoštevati morebitne fizične omejitve (npr. (ne)zmožnost požiranja in slabši vid), kognitivne omejitve (npr. slabši spomin, (ne)razumevanje načina uporabe FO) in splošno zdravstveno stanje posameznikov (1). V skladu s tem trendom je opazen porast inovativnih formulacijskih pristopov in pripomočkov za lažjo aplikacijo oz. odmerjanje (slika 1).

POVZETEK

V razvitem svetu narašča delež starejše populacije, to so ljudje starejši od 65 let, kar spreminja globalno demografsko sliko in predstavlja nove izzive tako družbi kot farmacevtski industriji. Za doseganje čim boljših izidov zdravljenja je bistven razvoj starostnikom prijaznih farmacevtskih oblik, pri načrtovanju katerih moramo nujno upoštevati fizične omejitve (npr. nezmožnost požiranja, slabši vid ter zmanjšanje gibljivosti in fizične moči), kognitivne omejitve (npr. slabši spomin, nerazumevanje načina uporabe farmacevtskih oblik) in splošno zdravstveno stanje posameznikov.

V članku je podan pregled klasičnih in novejših (per)oralnih, (trans)dermalnih, parenteralnih FO ter FO za aplikacijo v oko, ki jih lahko opredelimo kot starostnikom prijazne.

KLJUČNE BESEDE:

starostniki, večenotne oblike, orodisperzibilne oblike, transdermalni obliži, pogostost odmerjanja

ABSTRACT

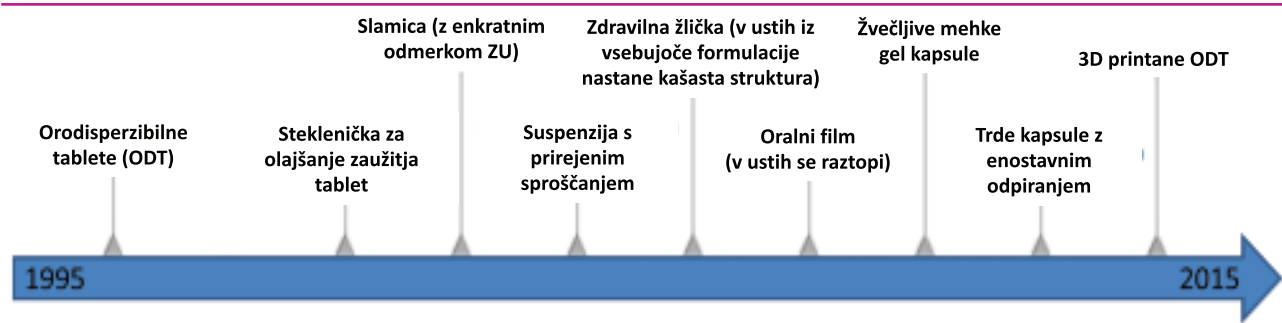
An increasing elderly population (people older than 65 years) is leading to a change in global demographics. This presents a new challenge to society and the pharmaceutical industry. For achieving optimal therapeutic effect it is thus essential to focus on developing older patient friendly dosage forms with the particular attention given to the specific physical limitations (e.g. swallowing difficulties, the loss of visual acuity, strength and dexterity), cognitive capabilities (e.g. memory impairment, (un)ability of understanding product use and dosing regimen) and overall health conditions of target patient population.

In the present article a review of classical and novel delivery systems for oral, oromucosal, (trans)dermal, parenteral and ophthalmic application focusing on older patient friendly dosage forms is given.

KEY WORDS:

older patients, multiple units dosage forms, orodispersible systems, transdermal patches, dosing frequency





Slika 1: Novejše formulacije in medicinski pripomočki na trgu, ki so bili razviti z namenom enostavnejše (per)oralne aplikacije pri bolnikih različnih starostnih skupin; prirejeno po (2).

Figure 1: A range of commercialized dosage forms and medical devices for age-appropriate oral drug delivery, which have emerged during the past two decades; adapted from (2).

2 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA ORALNO IN PERORALNO POT VNOSA

(Per)oralen vnos zdravilnih učinkovin (ZU) je predvsem v terapiji kroničnih obolenj zaradi priročnosti, neinvazivnosti ter enostavnosti aplikacije še vedno najbolj zaželen, zato je razvoj učinkovitih in starostnikom prijaznih peroralnih FO ključnega pomena za doseganje dobrega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili in posledično boljših terapijskih izidov (3). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (4) v povprečju le 50 % kroničnih bolnikov jemlje zdravila popolnoma v skladu z navodili. Glede na literaturne podatke je sodelovanje bolnikov (rednost jemanja, pravilen odmerek in režim jemanja) močno odvisno od števila dnevnih odmerkov; v primeru aplikacije enkrat dnevno je ustrezno sodelovalo do 80 % bolnikov, pri aplikaciji štirikrat dnevno pa le še okoli 50 % (ob upoštevanju strožje definicije sodelovanja bolnikov) (5, 6). Na stopnjo sodelovanja starejših bolnikov z več sočasnimi obolenji nadalje pomembno vplivajo tudi velikost FO, količina tekočine, ki se mora ob jemanju zdravila zaužiti, predviden čas jemanja zdravila glede na obrok hrane (npr. po obroku ali na tešče), prepoved sočasnega jemanja drugih zdravil ali uživanja določene hrane/pijače in vsi režimi jemanja, ki povečujejo kompleksnost polifarmakoterapije (npr. način jemanja bifosfonatov) (7).

Po nekaterih podatkih ima kar 70 – 90 % starejših bolnikov težave s požiranjem, ki so lahko psihološkega izvora ali posledica fizične motnje v sposobnosti požiranja (8). Pri takšnih bolnikih lahko adherenco pomembno izboljšamo z razvojem FO, ki so bodisi dovolj majhne bodisi razpadejo v ustih in s tem olajšajo zaužitje. Lahko so tudi v obliki te-

kočine, v kolikor je predviden volumen enkratnega odmerka ustrezno majhen. Nadalje je zaželeno, da FO omogoča enostavno prilagajanje odmerka in enkrat dnevno odmerjanje, kar je še zlasti pomembno v primeru polifarmakoterapije. Pri slednji je tudi izjemno pozitivno, če lahko več zdravilnih učinkovin združimo v isti FO (*angl.: fixed dose combinations – FDC*) in tako zmanjšamo število zdravil, ki jih mora bolnik dnevno zaužiti. V kolikor so za odmerjanje zdravila potrebni odmerni pripomočki, je zelo pomembno, da je njihova uporaba enostavna in zanesljiva. Pozorni moramo biti tudi na primarno ovojnino, saj odpiranje vsebnikov z otrokom varno zaporko lahko predstavlja velik problem za starejše bolnike ali osebe z okrnjeno ročno spretnostjo (7, 9).

2.1 TRDNE FO Z NEPRIREJENIM SPROŠČANJEM

Med klasične trdne FO za peroralno uporabo uvrščamo tablete in trde kapsule. Tablete so najbolj razširjena skupina trdnih FO, ki tako kot kapsule vsebujejo enkratni odmerek ene ali več ZU. Med njihovimi glavnimi prednostmi so točnost odmerjanja, stabilnost ter možnost enostavne oskrbe z zdravilom tudi na poti. Predvsem tablete se odlikujejo tudi po stroškovni sprejemljivosti in so večinoma priljubljene med bolniki, saj omogočajo enostaven vnos zdravila (3). Zelo priročne so tudi za bolnike z več sočasnimi obolenji, pri katerih je režim jemanja zdravil pogosto zelo zahteven zaradi sočasne terapije z več različnimi zdravili. Tem bolnikom je v veliko pomoč, če lahko tablete ali kapsule prenesajo v osebni razdelilnik zdravil in si tako vnaprej pripravijo dnevne odmerke za posamezen dan (ali celo teden). Pri tem mora biti zagotovljena ustrezna stabilnost, zato ta praksa ni primerna za zdravila, ki so občutljiva npr. na vlago, v kolikor jih ne prenesemo skupaj s primarno ovojo-

nino, ki jo običajno predstavlja pretisni omot. Bolnikom je v veliko pomoč tudi razlikovanje različnih tablet in kapsul po velikosti, obliki in barvi, kar preprečuje nehotene zamenjave (11).

Za klasične okrogle tablete sta z vidika enostavnosti rokovanja in zmožnosti zaužitja optimalna premer 6-10 mm ter masa 200-400 mg (1). Zaradi podolgovate oblike in teksture imajo nekateri bolniki raje trde kapsule; v splošnem velja, da so tiste od velikosti 4 (0,21ml) do 1 (0,5 ml) primerne za večino starostnikov. Težave nastopijo pri bolnikih z motnjo požiranja, ki težko zaužijejo normalno velike tablete ali kapsule (12). Pri blažjih motnjah požiranja lahko problem omilimo s podolgovatimi FO, ki se lažje zaužijejo. Bolniki si pogosto pomagajo tudi tako, da trdo kapsulo odprejo in vsebino zaužijejo s tekočino/hrano, pri čemer slednja lahko vpliva na biološko uporabnost ZU (13). Kapsule z oznako »sprinkle« so namensko oblikovane tako, da omogočajo čim lažje odpiranje (14). Razširjeno je tudi lomljenje/drobljenje tablet (15), ki je sicer sprejemljivo za tablete z neprirejenim sproščanjem, prepovedano pa je v primeru trdih FO s prirejenim sproščanjem. Zavedati pa se moramo, da gre v navedenem primeru za uporabo, neskladno z navodili (»off label«), ki prinaša tudi določena tveganja (16).

Med trdne FO uvrščamo tudi šumeče tablete ter tablete za peroralne raztopine in suspenzije, ki jih tik pred zaužitjem dispergiramo v ustreznem volumnu tekočine, zato so primerne tudi za bolnike z zmernimi motnjami požiranja. Združujejo prednosti enoodmernih trdnih FO in tekočih FO, pri čemer predstavlja precejšen izziv prikrivanje neprijetnega okusa ZU. Možnost dispergiranja v tekočini, ki jo sami izberemo, lahko bistveno pripomore k večji palatibilnosti. Aktualne so tudi večnotne disperzibilne tablete, ki po dispergiranju v tekočini razpadejo na osnovne odmerne enote – pelete ali mini tablete, s čimer zmanjšamo pomembnost končne velikosti FO (1).

2.2 FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

Za FO s prirejenim sproščanjem (podaljšano, zakasnelo, pulzno) je značilna spremenjena hitrost ali mesto sproščanja ZU v primerjavi s FO z neprirejenim sproščanjem, ki jih apliciramo po isti poti (10). Običajno so enoodmerne, v obliki enoenotnih (tablete/kapsule) ali večnotnih FO (npr. mini tablet ali pelet, napolnjenih v trdne kapsule ali stisnjenih v tablete).

Za FO s prirejenim sproščanjem so značilne številne prednosti, katerih rezultat sta večja terapijska učinkovitost in sodelovanje bolnikov. Omogočajo vzdrževanje in manjše nihanje plazemskih koncentracij ZU in posledično manj neželenih učinkov. Gastrorezistentna obloga zmanjša draženja

želodčne sluznice, ki je pri starejših bolnikih pogosto bolj občutljiva. Pomembna prednost FO s prirejenim sproščanjem je tudi manj pogosto odmerjanje zdravila, ki bolnika manj »obremeni« z zdravili. Prednosti teh FO pridejo še zlasti do izraza v primeru polifarmakoterapije (1, 17).

2.3 ORODISPERZIBILNE TABLETE IN DRUGE FO ZA UPORABO V USTIH

FO za uporabo v ustih so oblikovane kot podjezične in bukalne tablete, pastile, orodisperzibilne tablete (ODT) in oralni filmi. Za vse velja, da jih načeloma zaužijemo brez vode, po aplikaciji pa zadržimo v ustih toliko časa, da se ZU sprosti, pri čemer nekatere prej prežvečimo (ti. žvečljive tablete), večine pa ne. Vse navedene FO so z vidika olajšanega požiranja večinoma starostnikom prijazne. Pri tem je treba omeniti, da oblike, ki jih zaužijemo brez tekočine (zlasti ODT in oralni filmi), niso primerne za bolnike z zmanjšanim nastajanjem sline (zaradi motenega delovanja žlez slinavk ali antiholinergične terapije).

ODT so zasnovane tako, da se lahko popolnoma ali delno izognemo požiranju intaktne FO.

Po Evropski farmakopeji (10) so ODT definirane kot »neobložene tablete, ki pred zaužitjem v ustni votlini razpadejo v manj kot 3 minutah (optimalno v manj kot 30 sekundah). Na trgu zastopane ODT so izdelane s postopkom liofilizacije, vlivanja ali direktnega stiskanja. Odvisno od postopka izdelave v ustih razpadejo v manjša zrnca/pelete ali pa se dispergirajo v gelasto strukturo in jih lahko enostavno zaužijemo. Ker ni potreben sočasen vnos tekočine, jih lahko vzamemo kadarkoli in kjerkoli, kar je pomembna prednost pred klasičnimi tabletami. Zaradi enostavnega vnosa ter večinoma dobre palatibilnosti lahko zlasti pri kroničnih bolnikih izboljšajo adherenco. Manj primerne so za ZU, ki jih je treba vgraditi v večjih odmerkih (optimalna je vsebnost do 20 mg ZU), prav tako naj skupna masa teh tablet ne bi presegala 500 mg. ODT tudi niso najboljša izbira za ZU z zelo grenkim okusom, saj je slednjega v tovrstnih formulacijah izjemno težko prikriti. Zaradi slabe mehanske odpornosti in visoke higroskopnosti je zahtevnejša (in dražja) tudi izbira primarne ovojnine (9, 18, 19).

Oralni filmi prav tako razpadejo v ustih; apliciramo jih na ali pod jezik oziroma bukalno, za zaužitje pa ne potrebujemo vode. Bolnikom so prijazni tudi zaradi svoje fleksibilnosti, saj omogočajo enostavno prilagajanje odmerka s spreminjanjem površine apliciranega filma (običajno do največ 10 cm²). Ena njihovih večjih pomanjkljivosti je, da lahko vanje vgradimo le manjše odmerke ZU (do 25 mg). Z vidika starostnikov je lahko ovira tudi zahtevnejši način rokovanja

ob aplikaciji in neprimernost formulacije za osebne razdelilnike za zdravila (19, 20).

Tudi žvečljive tablete lahko zaužijemo brez vode. Ker jih pred zaužitjem prežvečimo, so primerne za ZU (zelo) visokim enkratnim odmerkom, ki ga je sicer težko vgraditi v enoodmerno FO, ki bi jo bilo možno enostavno zaužiti. Žvečljive tablete so primerne za posameznike, ki nimajo težav z žvečenjem, medtem ko niso optimalna izbira oz. so v nekaterih primerih celo neprimerne za tiste starostnike, ki imajo težave z zobmi in brezzobostjo (1, 21).

2.4 VEČENOTNE FO

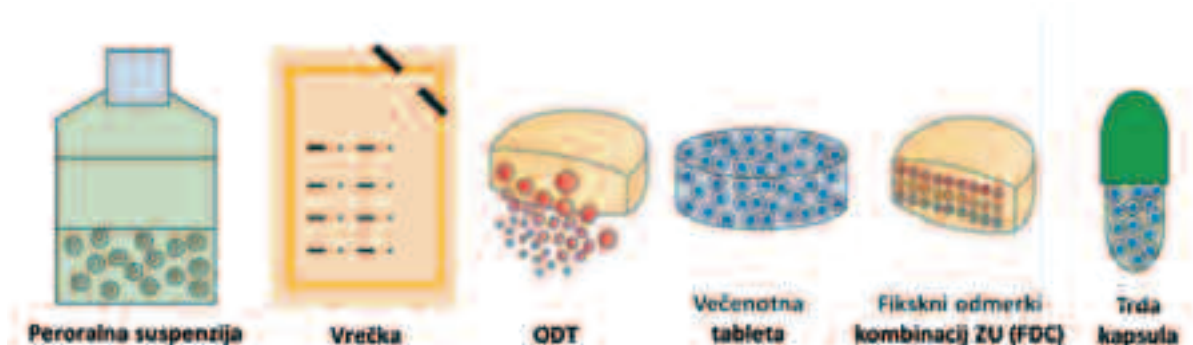
Večtenotne FO predstavljajo zelo dober kompromis med klasičnimi trdnimi in tekočimi FO, saj združujejo najpomembnejše prednosti obeh skupin. Mednje uvrščamo zrnca, mikrokapsule, pelete in mini tablete, ki jih oblikujemo v različne končne FO (slika 2). Odvisno od formulacije jih lahko direktno zaužijemo ali jih najprej dispergiramo v majhnem volumnu pijače/hrane. Poleg olajšanega požiranja omogočajo tudi enostavno prilagajanje odmerka glede na potrebe bolnika, in sicer s spreminjanjem števila apliciranih odmernih enot. Večtenotne FO so nadvse primerne tudi za izdelavo FO s prirejenim sproščanjem, ki ga zagotovimo bodisi z ustrezno oblogo kapsul oz. tablet, v katere napolnimo oz. stisnemo posamezne odmerne enote, bodisi z izdelavo zrnca/pelet/mini tablet s prirejenim sproščanjem. Slednji pristop je bistveno boljši, saj se s takšnimi formulacijami lahko praktično popolnoma izognemo možnosti neželene enkratne pulzne sprostitve celotnega odmerka učinkovine, ki je pomemben dejavnik tveganja pri klasičnih FO

s prirejenim sproščanjem. Majhna velikost osnovnih delcev vpliva tudi na krajši (in manj variabilen) čas prehoda skozi želodec, kar je za FO s prirejenim sproščanjem prav tako zelo zaželeno. Zaradi velikega števila osnovnih delcev se ti tudi enakomerneje razporedijo po prebavnem traktu, kar zmanjša lokalno draženje sluznice. Večtenotne FO nadalje omogočajo poenostavitev polifarmakoterapije s prilagojenimi fiksnimi odmerki kombinacij ZU, kar dosežemo z združevanjem različnih odmernih enot v eno FO (npr. kapsulo). Kljub nespornim prednostim tovrstnih FO je število komercializiranih formulacij precej omejeno, saj je njihova izdelava večstopenjska in vključuje napredne tehnologije, kar je časovno potratno in povečuje stroške proizvodnje (1, 9, 22).

2.5 FIKSNI ODMERKI KOMBINACIJ ZU

FO s fiksnimi odmerki kombinacij ZU omogočajo sočasen vnos dveh ali več ZU v eni FO, s čimer zelo pripomorejo k poenostavitvi režima odmerjanja v primeru polifarmakoterapije in zmanjšanju bolnikove obremenitve s številom predpisanih zdravil. Vse to se odraža v izboljšanju sodelovanja kroničnih in starejših bolnikov ter tistih z več sočasnimi obolenji (9).

Primer formulacij tega tipa so večplastne tablete (slika 3), ki jih izdelamo z večstopenjskim stiskanjem, pri čemer se posamezni sloji lahko razlikujejo glede na vgrajeno ZU in kinetiko njenega sproščanja (3, 24). Možne pomanjkljivosti formulacij tega tipa so omejitve v prilagajanju odmerka posamezne ZU, kar zmanjšuje fleksibilnost tovrstnih formulacij in otežuje posameznikom prilagojeno terapijo (25). Ta dejavnik postane izjemno pomemben, če se farmakokinetične



Slika 2: Nekaj primerov končnih formulacij večtenotnih FO s peletami; za pripravo peroralnih suspenzij in polnjenje v vrečke so primerni delci manjši od 500 µm, v večtenotne tablete lahko stisnemo delce velikosti 800-1000 µm, v trde kapsule pa lahko napolnimo delce velikosti do 2 mm oz. 3 mm (v primeru polnjenja mini tablet). Prirejeno po: (23).

Figure 2: Final multiparticulated drug application forms ready to use: dry oral suspensions and sachets are suitable for pellets with particle size less than 500 µm, multiparticulate tablets can be compressed from pellets with particle size 800-1000 µm, whereas hard capsules can be filled with pellets (particle size up to 2 mm) or mini tablets (particle size up to 3 mm). Adapted from: (23).

in farmakodinamične lastnosti sočasno vgrajenih ZU razlikujejo (26). Sočasna vgradnja več različnih ZU v isto FO lahko predstavlja tudi velik tehnološki izziv, tako z vidika združevanja slabo ali nekompatibilnih učinkovin kot zagotavljanja še sprejemljive velikosti končnih FO (v primeru vgradnje večjih odmerkov posameznih ZU) (27).

V nekaterih primerih se navedenim oviram lahko izognemo z izbiro večenočnih FO (opisane v poglavju 2.4.), ki v isti kapsuli vsebujejo pelete, mini tablete ali druge odmerne enote z različnimi ZU. Na ta način lahko zagotovimo tako možnost prilagajanja odmerka posameznih ZU kot tudi združevanje sicer nekompatibilnih ZU. Če je formulacija načrtovana tako, da lahko kapsulo pred zaužitjem odpremo, je lahko zdravlilo bolniku prijazno ne glede na velikost končne FO.



Slika 3: Večplastne tablete izdelane s stiskanjem; (a) dvoslojne, (b) troslojne.

Figure 3: Multiple compressed tablets produced; (a) two layers or compressions (b) three layers or compressions.

2.6 TEKOČE FO

Tekoče peroralne FO so v splošnem manj priljubljene kot trdne, a so zaradi relativno enostavnega vnosa lahko primerna izbira za nekatere starejše bolnike. Pri bolnikih z motnjami požiranja moramo biti tudi v tem primeru previdni, saj zaradi slabše zapore dihalnih poti v fazi požiranja lahko pride do aspiracije tekočine. Z vidika starostnikom prijazne aplikacije je zato bistveno, da je volumen enkratnega odmerka čim manjši (5-10 ml). Nevarnost aspiracije lahko dodatno zmanjšamo tudi s povečanjem viskoznosti tekoče FO in položajem telesa med jemanjem zdravila (z znižanjem brade, rotacijo glave ipd.). Učinkovitejše požiranje so zaznali tudi v primerih, ko so bile tekoče FO kislega okusa, gazirane in aplicirane s pomočjo žlice (slednje se je izkazalo varnejše kot pitje iz kozarca) (1, 7).

Tekoče FO omogočajo enostavno in natančno prilagajanje odmerka (s spremembo apliciranega volumna), kar je zelo zaželeno pri bolnikih s slabšo ledvično ali jetrno funkcijo. Njihove pomanjkljivosti so vezane zlasti na zahtevnejše zagotavljanje točnosti odmerka (slednje je močno odvisno od priloženega odmernika), slabšo mikrobiološko stabilnost in palatibilnost (prikrivanje neprijetnega okusa je v tekočih FO težavnejše), zahtevnejši transport in shranjevanje zdravila (3).

3 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA (TRANS)DERMALNO POT VNOSA

Transdermalna aplikacija, to je dostava ZU skozi kožo v sistemski krvni obtok, je privlačna alternativa konvencionalnemu peroralnemu ali parenteralnemu dajanju za številne nizkomolekularne ZU. Najbolj uporabljane tehnološke oblike so transdermalni obliži, ki so zaradi neinvazivnosti zelo primerni tudi za starejše bolnike. Prednosti transdermalnih obližev so številne: z njimi lahko dosegamo konstantne koncentracije ZU v plazmi in s tem manjše tveganje za neželene učinke, izognemo se pred-sistemskemu metabolizmu, aplikacija je enostavna, saj ima koža veliko površino in je lahko dostopna, na koži lahko ostanejo dalj časa (do 7 dni), po terapiji se enostavno odstranijo, velikost odmerka določamo z velikostjo obliža (28). Prednosti transdermalne dostave so odraz napredujočih tehnologij, ki omogočajo podaljšano sproščanje ZU s kinetiko 0. reda. ZU so dispergirane v polimernem ogrodju, ki nadzoruje difuzijo (ogrodni sistemi) ali vsebujejo rezervoar ZU z membrano, ki kontrolira sproščanje (rezervoarni sistemi). Najnovejši obliži vključujejo ZU kar v adhezivno plast (29). S transdermalno dostavo ne moremo doseči hitre absorpcije, pač pa je primerna za počasno, zadržano sproščanje skozi določen čas. Med pomanjkljivostmi velja omeniti možno draženje kože, ki je povezano bodisi z ZU bodisi z ekscipienti, in se kaže kot kontaktni ali alergični dermatitis. Relativno visoki so tudi stroški izdelave. Največjo oviro za transdermalni vnos predstavlja rožena plast kože, ki zaradi svoje strukture deluje kot bariera, ki omejuje pasivni transport molekul skozi kožo. Velik difuzijski upor, ki ga nudi rožena plast, določa tudi velikost odmerka. Potencialna ZU mora biti torej farmakološko potentna, kar pomeni, da so zahtevane koncentracije v plazmi v območju ng/ml ali manjše. Naslednje pomembno dejstvo je, da je rožena plast zelo selektivna bariera, ki omogoča prehod samo ZU z ustreznimi fizikalno kemijskimi lastnostmi, ki so prikazane v preglednici 1. Ker je ZU, ki ustrezajo tem kriterijem, malo, je tudi število transdermalnih obližev na trgu precej manjše, kot bi pričakovali glede na njihove prednosti (30).

Ena od nujnih zahtev za uspešno transdermalno dostavo je zato čim bolj zmanjšati barierni upor rožene plasti. Za povečanje prehoda skozi kožo se uporabljajo številni pristopi, tako pasivni kot aktivni. Pasivni vključujejo povečanje vlažnosti kože z okluzijo in uporabo pospeševalcev



Preglednica 1: Formulacijske zahteve za pasivni transport učinkovin skozi kožo; povzeto po (30).

Table 1: Formulation characteristics required for passive drug transports through the skin; adapted from: (30).

Topnost v vodi	> 1mg/ml
Lipofilnost	$1 < \log P > 3$
Molekulska masa	< 500 Da
Temperatura tališča	< 200°C
Velikost odmerka	< 10 mg/dan

penetracije. Trend pa se danes vse bolj obrača k aktivnim pristopom, ki povzročajo nastanek mikro ali nano por v povrhnjici in tako omogočajo prehod tudi molekulam z nabojem ali z večjo molekulske maso (mikroigle, iontoforeza, elektroporacija, sonoforeza, laserska poracija,) (29).

Čeprav se koža s staranjem strukturno in funkcionalno spreminja, so študije pokazale, da starostno pogojene spremembe v vlažnosti kože in lipidni strukturi ne vplivajo bistveno na transdermalni prehod ZU. Potreba po spreminjanju odmerka pri starostnikih tako ni povzročena s spremembo prehoda skozi kožo, ampak je verjetno posledica s starostjo pogojenih sprememb v drugih organskih sistemih (31).

Transdermalni obliži so zaradi neinvazivnosti in podaljšane sproščanja zelo primerni za starejše bolnike, tudi tiste, ki imajo težave s požiranjem oziroma imajo zmanjšane kognitivne sposobnosti, saj jih običajno apliciramo v daljših časovnih intervalih. Uporaba obličev je lahko omejena pri tistih starostnikih, ki imajo zmanjšano gibljivost ali jim omejitev vida otežuje aplikacijo ali odstranitev obliža. V izogib napakam pri zdravljenju mora obliž za starostnike vsebovati en odmerek in ga bolnik nikakor ne sme rezati. Ovojnina in zaščitna folija morata biti jasno označeni, prozornim obličem se je treba izogibati. Veliko obličev je bilo razvitih za kronične ali akutne bolezni, ki zelo pogosto prizadenejo tudi starejše bolnike, npr. bolečina (buprenorfin, fentanil), Alzheimerjeva (rivastigmin) in Parkinsonova bolezen (rotigotin) (1).

Za starejše bolnike, še zlasti za kronične in dementne, predstavljajo transdermalni obliži manj kompleksno terapijo. Lokalno draženje kože, omejena količina dostavljenega odmerka in fizikalno kemijske lastnosti, ki omejujejo nabor potencialnih ZU, pa ostajajo glavne ovire za tovrstno dostavo. Pri starejših bolnikih je posebno pozornost potrebno posvetiti pravilni uporabi v izogib preprečitvi napak pri zdravljenju.

4 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA OKO

S povečanjem populacijskega deleža starostnikov se povečuje tudi število starostno pogojenih očesnih bolezni, tako tistih, ki prizadenejo sprednji prekat (infekcije, vnetja, glavkom in sindrom suhega očesa), kot tudi bolezni, ki so značilne za zadnji prekat (starostna makularna degeneracija, diabetična retinopatija). Za dostavo na sprednji del očesa je prednostna lokalna aplikacija, ki je neinvazivna in relativna enostavna, a je treba upoštevati majhno lokalno razpoložljivost na očesu. Pri starejših bolnikih je zdravljenje pogosto manj uspešno tudi zaradi izpuščenega odmerka in težav, ki jih povzroča sama aplikacija, kot je npr. že samo odvitje pokrovčka ali zadostno stisnjenje vsebnika, ki je potrebno, da priteče kapljica. Pri razvoju starostnikom prijaznih oftalmikov je torej treba upoštevati slabše ročne spretnosti in zmanjšane kognitivne sposobnosti starejše populacije, zato je treba zagotoviti čim večjo natančnost odmerka in čim manjšo kompleksnost režima odmerjanja. Rešitve so lahko zelo enostavne, kot je ohranjanje enake barve zaporke za določeno zdravilo ali pa bolj kompleksne, ki se kažejo v razvoju novih ergonomskih vsebnikov, primernih tudi za večodmerne nekonzervirane tekočine. Za starostnike so primerne tudi oblike s podaljšanim sproščanjem, ki prispevajo k večji razpoložljivosti ZU na očesu, kot so implantanti, inserti, kontaktne leče z ZU, mikroelektromehanični sistemi idr. Za dostavo v posteriorni segment očesa je edini možen način intravitrealna ali periokularna injekcija, saj difuzija iz sprednjega prekata v makulo ni mogoča, prav tako ni možna difuzija sistemsko dostavljenih ZU zaradi krvno retinalne bariere. Pristopi, usmerjeni k bolnikom prijaznejšim zdravilom, so tako vse injektabilne oblike s podaljšanim sproščanjem, ki omogočajo manj pogosto odmerjenje (1).

5 PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Parenteralne FO se pri starejših bolnikih pogosto uporabljajo za dostavo ZU z ozkim terapevtskim indeksom in nizko biološko uporabnostjo po peroralni aplikaciji. Predstavljajo pomemben način aplikacije za bolnike, ki ne morejo jemati zdravil na drug način oziroma za tiste indikacije,

kjer se zahteva takojšen učinek. Primeri parenteralne aplikacije za starejše vključujejo hormonsko terapijo, dostavo proteinov, zdravljenje infekcij, raka, pooperativnih bolečin, bolezni CŽS in imunosupresijo. Najpogostejše se uporabljajo intravenska, subkutana in intramuskularna aplikacija. Novejše tehnologije in napredni dostavni sistemi, kot so na primer biorazgradljivi implantanti, geli, ki nastanejo *in situ*, liposomi, nanodelci ali intramuskularne injekcije s podaljšanim učinkom, predstavljajo za starejše bolnike zelo primerne tehnološke oblike. Omogočajo namreč podaljšano, ciljano ali nadzorovano sproščanje, ki posledično pomeni zmanjšanje pogostosti odmerjanja. S tega stališča jih lahko opredelimo kot bolnikom prijazne, čeprav v osnovi sama parenteralna aplikacija to ni. V primerih, kjer je zahtevana kronična terapija (revmatoidni artritis, multipla skleroza, diabetes), so prednostni sistemi za samoinjiciranje, kot so inzulinške črpalke, avto injektorji ali peresniki, ki pa morajo biti za starejše bolnike predvsem enostavni za uporabo (1).

6 SKLEPI

Z razvojem starostnikom prijaznih FO, ki omogočajo enostavno aplikacijo in čim manj motijo njihov življenjski stil lahko pomembno izboljšamo stopnjo sodelovanja kroničnih bolnikov in tistih z več sočasnimi obolenji ter dosežemo boljše izide zdravljenja. V ta namen farmacevtska industrija intenzivno razvija tudi inovativne aplikatorje in merilne pripomočke za lažje odmerjanje večenočnih FO. Pričakujemo, da bo razvoj na področju FO, ki so prilagojene starejšim bolnikom, prispeval tudi k večjemu zadovoljstvu slednjih in nenazadnje pripomogel k boljši vzdržnosti zdravstvene blagajne, kar v starajoči se družbi postaja vse večji izziv.

7 LITERATURA

1. Stegemann S (Ed.). *Developing Drug Products in an Aging Society - From Concept to Prescribing*. Daan J.A. Crommelin DJA and Lipper RA (Eds. -in-chief). *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, Vol 24*, Springer International Publishing AG Switzerland, 2016.

- Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C and Orlu Gul M. *Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms*. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12 (11): 1727-1740.
- Aulton ME, Wells T. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London (2002).
- Adherence to long-term therapies: evidence for action*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization, 2003 (dostopano: 28.3.2017): <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce CA. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance*. *Clin Therap* 2001; 23(8): 1296-1310.
- Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, Alam T. *Dosing frequency and medication adherence in chronic disease*. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(7): 527-539.
- Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. *Drugs* 2014; 74: 1871-1889.
- Wright D, Tomlin S. *How to help if a patient can't swallow*. *The Pharmaceutical Journal* 2011; 286: 271-274.
- Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK, Ernest TB, Tuleu C, Orlu Gul M. *Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: similarities and differences*. *Int J Pharm* 2016; 512: 355-359.
- European Pharmacopoeia 9th Ed.*
- Kogovšek Vidmar T (Ur.). *O pravilni in varni uporabi zdravil. 2. Dan slovenskih lekarn*, Slovensko farmacevtsko društvo, 2006.
- Ney DM, Weiss JM, Kind AJ, Robbins J. *Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions*. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 395-413.
- Martinez MN, Amidon GL. *A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals*. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(6): 620-43.
- Spletni vir: <http://www.capsugel.com/biopharmaceuticals/capsule-encapsulation-technologies/coni-snap-sprinkle-capsules-bio/> (dostopano: 26.3.2017).
- Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahn LJ. *Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study*. *Int J Pharm* 2016; 510: 386-393.
- Standing JF, Tulou C. *Paediatric Formulations – Getting to the heart of the problem*. *Int J Pharm*, 2005; 300 (1-2): 56-66.
- Nokhodchi A, Raja S, Patel P, and Asare-Addo K. *The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems*. *Bioimpacts* 2012; 2(4): 175-187.
- McLaughlin R, Banbury S, Crowley K. *Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications*. *Pharm Tehnology, Supplement to september 2009 Issue*.
- Slavkova M, Breitreutz J. *Orodispersible drug formulations for children and elderly*. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 2-9.
- Karki S, Kim H, Na S, Shin D, Jo K, Lee J. *Thin films as an emerging platform for drug delivery*. *Asian J Pharm Sci* 2016; 11: 559-574.
- Spletni vir: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM507098.pdf> (dostopano: 28.3.2017).
- Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB. *A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS)*. *J Control Rel* 2010; 147: 2-16.
- Spletni vir: <https://biopharma-asia.com/technical-papers/innovative-pelletising-technologies/> (dostopano: 26.3.2017).
- Vaithiyalingam SR, Sayeed VA. *Critical factors in manufacturing multi-layer tablets- Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance*. *Int J Pharm* 2010; 398: 9-13.



25. *Regulatory Challenges: regulation of fixed-dose combination products. WHO Drug Information (2003), pp. 143–227.*
26. *Singh S, Mariappan TT, Shankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the Problem. Int J Pharm 2001; 228: 5–17.*
27. *Desai D, Wang J, Wen H, Li X, Timmins P. Formulation design challenges, and development considerations for fixed Dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. Pharm Dev Technol 2013; 18: 1265–1276.*
28. *Ita KB. Transdermal drug delivery: Progress and challenges. J Drug Del Sci Tech 2014; 24(3): 245-250.*
29. *Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. British J Pharm 2015;172: 2179–2209.*
30. *Naik A, Kalia YK, Guy RH. Transdermal drug delivery: Overcoming skin barrier function. Pharm Sci Tech Today 2000; 3: 318-216.*
31. *Kaestli LZ, Wasiliewski-Rasca AF, Bonnabry P, Vogt-Ferrier N. Use of transdermal formulations in the elderly. Drugs Aging 2008; 25(4): 269-280.*

DEMENCA JE IZZIV SODOBNE DRUŽBE

DEMENTIA IS A CHALLENGE OF MODERN SOCIETY

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Milica Gregorič Kramberger,
dr. med., specialistka nevrologije

*Univerzitetni klinični center Ljubljana
Nevrološka klinika
Klinični oddelek za bolezni živčevja
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milica.kramberger@kclj.si

1 UVOD

Demenca je klinični sindrom, ki zajema težave na različnih področjih kognitivnih funkcij, zelo pogosto je prisotna motnja spomina, orientacije, jezika in vedenja, kar vodi do slabšanja aktivnosti v dejavnostih vsakdanjega življenja. Najpogosteje gre za kronično nevrodegenerativno obolenje, ki se razvija vrsto let preden se dejansko izrazi kot sindrom demence. Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši podtip demence, sledijo mešane vaskularne demence in demence z Lewyjevim telesci. Naraščajoči delež starejšega prebivalstva v vseh predelih sveta vodi v visoke ocene prihodnjega deleža demenčnih oseb v družbi. Po sedanjih ocenah

POVZETEK

Demenca je velik globalni zdravstveni problem. Zdravila za demenco ne poznamo, zdravimo lahko le nekatere simptome. To vodi do vse večjega poudarka na razvijanju postopkov za zmanjševanje tveganja za razvoj demence, na postavitvi pravočasne diagnoze in zgodnjemu ukrepanju. Najpogostejše diferencialne diagnoze začetne demence so kognitivne motnje zaradi normalnega staranja in depresija. Zdravniki na primarnem in sekundarnem nivoju imajo komplementarno vlogo pri postavljanju diagnoze demence. Stroškovno učinkovita zdravila (zaviralci acetilholinesteraze) in nefarmakološki ukrepi, kot je terapija s kognitivno stimulacijo lahko pomagajo odložiti kognitivno poslabšanje in vodijo v izboljšanje kakovosti življenja. Poleg tega je zelo pomembno informiranje in praktična podpora obolelim in svojcem. Pogovor in razmislek o željah posameznika za prihodnjo oskrbo je potrebno izvesti v zgodnji fazi bolezni, ko je oseba še duševno zmogljiva za odločanje. Skrbniki oseb z demenco imajo visoko tveganje za telesne in duševne bolezni in zahtevajo enako pozornost in podporo kot bolniki.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, dejavniki tveganja, zgodnja diagnoza, bioznačevalci.

ABSTRACT

Dementia is a major global health problem. The absence of a cure leads to an increasing focus on risk reduction, timely diagnosis, and early intervention. The most common differential diagnoses include cognitive impairment due to normal ageing and depression. Primary and secondary care physicians play complementary roles in the dementia diagnosis. Cost effective drug (acetylcholinesterase inhibitors) and nonpharmacological interventions such as cognitive stimulation therapy exist and can help to delay cognitive deterioration and improve quality of life. In addition information provision and practical support are very important. Discussions about a person's wishes for future care should occur at an early stage of illness while the person has mental capacity. Caregivers for people with dementia are at high risk of physical



and mental illness as a consequence of caring and they require equal attention and support.

KEY WORDS:

dementia, risk factors, early diagnosis, biomarkers.

je na svetu nekaj več kot 47 milijonov ljudi z demenco, ta številka naj bi se potrojila do leta 2050 (1). Demenca je stanje, ki obolelemu posamezniku postopno odvzame kognitivne sposobnosti, osebno dostojanstvo, samostojnost in dejavnosti v družbi ter doma. Bolnik z demenco v nekaj letih postane povsem odvisen od tuje pomoči. V zadnjih štirinajstih letih, kljub intenzivni raziskovalni dejavnosti in preskušanju številnih potencialnih učinkovin proti demenci, ti naporu doslej žal niso bili uspešni. Zaenkrat so na voljo le t.i. simptomatska zdravila za zdravljenje demence, ki so najbolj učinkovita v zgodnjih fazah bolezni in pomagajo odložiti obdobje, ko bolnik potrebuje izdatno tujo pomoč pri dnevnih aktivnostih. Zdravila, ki bi nevrogenenativni proces demence ali ustavilo, ga pomembno upočasnilo ali spremenilo, pa ni. Prav zato je še toliko bolj pomembno poznati kateri so spremenljivi dejavniki tveganja za kognitivni upad/demenco in kako se jim izogibati oziroma se z njimi spopasti. Rezultati velikih populacijskih študij govorijo v prid ugodnega vpliva redne telesne dejavnosti in dobrega nadzora nad t.i. srčno-žilnimi dejavniki tveganja (sladkorna bolezen, debelost, kajenje in arterijska hipertenzija) na zmanjšano tveganje za kognitivni upad/demenco. Sodeč po poročilih študij raznolika zdrava prehrana in vseživljenjsko učenje oziroma kognitivni trening zmanjšajo tveganje

ALI STE VEDELI?

- Trenutno poteka več kot 50 aktivnih kliničnih študij namenjenih preventivi in zdravljenju alzheimerjeve bolezni.
- Da je le kombinacija vsega naštetega: redna telesna aktivnost, uravnotežena raznolika prehrana, miselnopsihična aktivnost in druženje; uspešna za ohranjanje kognitivnih funkcij.
- Da je prekomerna telesna teža v srednjem življenjskem obdobju in prenizka telesna teža v poznem življenjskem obdobju, pomemben dejavnik tveganja za razvoj demence.
- Da terapija z inhibitorji acetilholinesteraze ugodno vpliva na vedenjske in psihiatrične simptome pri bolnikih z demenco in parkinsonizmom.

za kognitivni upad. Dodatno v zadnjih nekaj letih priznane mednarodne medicinske strokovne revije poročajo o postopnem zniževanju deleža novih primerov demence v populaciji. Avtorji teh študij skoraj soglasno ugotavljajo, da so spremembe posledica naraščajoče ravni formalnega izobraževanja in boljšega nadzora nad srčno-žilnimi dejavniki tveganja v razviti družbi. Kljub temu dramatičnega preobrata zaenkrat še ni moč pričakovati, saj v splošnem število prebivalstva ves čas narašča. Dodatno, pa v državah z nizkim in srednje visokim družbenim dohodkom, ki nimajo enakega dostopa do formalnega izobraževanja in kakovostnega zdravstvenega varstva ter organiziranega nadzora nad srčno-žilnimi dejavniki tveganja, tveganje za kognitivni upad/demenco še naprej narašča (2).

2 ALZHEIMERJEVA DEMENCA

Diagnozo klinično verjetne alzheimerjeve demence (AD) klasično postavimo na osnovi kliničnih meril, kot so bile objavljene leta 1984 (3). V skladu s temi merili je za dokončno diagnozo AD potrebna patološka potrditev. Obdukcija odkrije specifične nevropatološke spremembe (kopičenje amiloidnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj, ki vsebujejo hiperfosforiliran tau protein).

Boljše razumevanje patologije in seveda AD je povzročilo, razvoj novega koncepta (4) AD kot bolezni, ki je opredeljena kot daljši proces v katerem so bolniki sprva dolgo v asimptomatskem (predkliničnem) obdobju, v katerem že pride do nevropatoloških sprememb, a njihove kognitivne sposobnosti ostanejo nespremenjene (5 - 7). Temu sledi obdobje simptomatskega napredujočega kognitivnega upada še pred nastopom funkcionalne nesposobnosti ter nato obdobje izražene demence (8 - 11). Populacijske študije so pokazale, da lahko znake kognitivne okvare zaznamo tudi že pred nastopom simptomov (12).

Mednarodna delovna skupina strokovnjakov je izoblikovala nova diagnostična merila, ki temeljijo na podatkih bioznačevalcev (13-15) in so trenutno namenjena predvsem za uporabo v raziskovalnih kontekstih. Temeljni bioznačevalci, ki odražajo bolezenski proces AD vključujejo atrofijo medialnega temporanega režnja, znižano presnovo v temporoparietalnem predelu možganov na pozitronski emisijski tomografiji s fluorodeoksiglukoza (FDG-PET), koncentracijo Abeta42 in tau beljakovine v likvorju, in povečan privzem liganda za amiloid in tau na PET v možganski skorji.

Obstaja velik interes za uporabo biooznačevalcev za pomoč pri pravočasnem ugotavljanju AD pri osebah z blagimi simptomi. Vendar pa vključitev AD biooznačevalcev v klinična merila predstavlja pomembne socioetične izzive, saj je njihova klinična uporabnost v nekaterih primerih lahko tudi vprašljiva. Slednje velja predvsem zaradi odsotnosti vzročnega zdravljenja za alzheimerjevo bolezen.

3 ISKANJE UČINKOVINE, KI BI VPLIVALA NA BOLEZENSKI PROCES

Navkljub desetletjem raziskovanja osnovne biologije alzheimerjeve bolezni in izdatnim naporom farmacevtske industrije v želji po razvoju zdravil, učinkovitega zdravljenja, ki bi vplivalo na napredovanje simptomov alzheimerjeve bolezni ni na voljo. Kljub preučevanju številnih učinkovin, je bilo zadnje zdravilo za AD (memantin) registrirano že daljnega leta 2003. Zato se je strategija prepoznavanja in preizkušanja zdravil za AD pred kratkim usmerila večinoma na iskanje načinov za preprečevanje bolezni, s kliničnim testiranjem, ki je predvideno predvsem v populacijah, ki so ogrožene/ imajo znane dejavnike tveganja za razvoj AD. Pomemben izziv za razvoj uspešnega zdravljenja za AD je tudi pomanjkanje optimalnih diagnostičnih kriterijev in zanesljivih bioloških označevalcev bolezni, ki bi lahko bili uporabni kot pokazatelji klinične učinkovitosti. Ta omejitve skupaj z dolgotrajnim naravnim procesom bolezni, vodita do tega, da so bolniki vključeni v klinične raziskave, ob prejetju raziskovane učinkovine že v fazi razvitega patološkega procesa bolezni. Nedavni razvoj novih, tudi slikovnih biooznačevalcev, ki imajo visoko napovedno vrednost za razvoj AD že v predstopnjah demence in napredne analize genetskih značilnosti AD je ponovno prispeval nekaj optimizma na tem področju.

4 ZGODNJA IN NATANČNA DIAGNOZA

Zgodnja in natančna diagnostika, lahko vodi do številnih prednosti za bolnike, njihove svojce, in družbo (16, 17). Ena glavnih, zaenkrat še teoretičnih, prednosti zgodnje diagnoze bolezni že v prodromalnem obdobju je možnost za doseganje dodane vrednosti zaradi bolj zgodaj uvedene terapije

ali možnosti za sodelovanje v klinični študiji, kjer se preizkuša učinkovina, ki vpliva na bolezenski proces. Zaenkrat gre v tem primeru le za teoretično možnost, saj še ne poznamo zdravilne učinkovine, ki bi vplivala na bolezenski proces. Zgodnja obravnava lahko vpliva na izboljšanje kvalitete življenja bolnikov in njihovih svojcev, ki čutijo olajšanje, ko so seznanjeni z najverjetnejšo klinično diagnozo (18, 19). Zgodnja diagnoza lahko izboljša tudi dostop bolnika do podpornih služb in bolniku omogoča načrtovanje prihodnosti.

Na drugi strani lahko soočanje s takšno diagnozo prinaša tudi številne izzive. Lahko gre za problematiko stigme, diskriminacije, vprašanja kompetenc in etičnih vprašanj (20 - 23). Nadalje je nezanemarljiva tudi možnost napačne diagnoze.

Na tej stopnji razvoja (24 - 29) postavlja uporaba biooznačevalcev AD za diagnostične namene pomembne etične izzive in skrbi, ki zaslužijo temeljit premislek. Upošteva ta okvir (30) in s posebnim poudarkom na naprednih fazah razvoja biooznačevalcev, so opredeljena naslednja ključna vprašanja, ki jih je treba vključiti v načrtovanje prihodnje diagnostike; izboljšanje dostopa do storitev preko pravočasne diagnoze, za diagnostično rutino je potreben raziskovalni protokol, pred začetkom klinične rutine, in v odsotnosti učinkovitega zdravljenja je potrebno spoštovanje avtonomije posameznika z blago kognitivno motnjo. To velja na področju informiranja in soglasja v postopku ter pravice, da ne vedo za rezultate biooznačevalcev. Potrebujemo svetovalne programe, razkritje diagnoze mora biti umeščeno v strukturirano okolje, smiselna je vključenost družinskih članov. Pomembno je tudi stališče zdravstvene politike, vključno s stališči posameznikov in varstvo njihovih interesov in gospodarskih stroškov za družbo, ki bi lahko nastali skozi široko uporabo testiranja pri blagih ali zelo zgodnjih fazah bolezni.

5 TRENUTNA FARMAKOTERAPIJA ZA ALZHEIMERJEVO DEMENCO

Glavna potreba v klinični praksi ostaja pomanjkanje učinkovite farmakoterapije za AD. Trenutno so registrirane štiri učinkovine in njihova uporabnost in učinkovitost je omejena. Tri izmed njih (donepezil, rivastigmin in galantamin) vplivajo na holinergične povezave v centralnem živčnem sistemu. Vse tri učinkovine imajo antiholinergično aktivnost, galantamin deluje tudi kot alosterični modulator na nikotinskih holinergičnih receptorjih. Vsi inhibitorji acetilholinesteraze



so sedaj dosegljivi tudi v generični obliki. Zdravila iz te skupine so registrirana za blage do zmerno napredovale faze demence. Velikokrat pa so predpisana tudi v zgodnejših fazah bolezenskega procesa, na osnovi rezultatov psihološkega testiranja ali rezultatov drugih biooznačevalcev.

Memantin je prvo registrirano zdravilo za AD z učinkom na N-metil-D-aspartatni (NMDA) receptor in glutamatergične poti. Višek glutamata na ekscitatornih sinapsah je povezan s citotoksičnostjo, ki je lahko rezultat zmanjšane prevzema glutamata iz mikroglije. Zaenkrat ni dokaza, da bi imela katera od sedaj registriranih zdravil vpliv na bolezenski proces alzheimerjeve bolezni, vendar je ugotovljeno, da imajo ta zdravila ugodne simptomatske učinke. Zdravila so predpisana predvsem z namenom upočasnitve upadanja kakovosti življenja, tudi pri bolnikih, ki zaradi demence že prejemajo oskrbo v ustanovah.

5.1 POTENCIALNA TERAPEVTSKA SREDSTVA, KI VPLIVAJO NA MOLEKULSKE POVEZAVE

Amiloid β (A β) je niz hidrofobnih peptidov, pretežno A β 42 in A β 40, ki sta patološko nakopičena in vpletena v proces nevronske degeneracije in kognitivni upad AD. A β nastaja iz amiloidnega prekursorskega proteina (APP) v dveh korakih proteolize, z reakcijo z dvema na membrano vezanimi encimskima kompleksoma, β -sekretazo in gama-sekretazo.

Možni načini delovanja potencialnih zdravil za AD:

- modulacija procesa nastajanja amiloida β
- povečan razkroj amiloida β
- imunoterapija za povečanje izločanja amiloida β
- preprečevanje agregacije beljakovin (molekulski chaperoni)
- neurofibrilarne pentlje
- vpliv na vnetni proces v centralnem živčevju
- vpliv na metabolne motnje

Kompleksna ter raznolika molekularna in celična patofiziološka narava alzheimerjeve bolezni, ki zajema vzročno in časovno hierarhičen proces kopičenja A β , patologije beljakovine tau in vnetnega procesa v centralnem živčnem sistemu, ostaja še vedno nepojasnjena. Pred kratkim je Jack et al. (32) predlagal opisno klasifikacijsko shemo, po kateri so bolniki opisno klasificirani na osnovi treh dejavnikov: A β , neurofibrilarne pentlje in neurodegeneracija. Z izboljšano shemo klasifikacije bolezni, bodo tudi skupine v kliničnih študijah morda bolj primerno izbrane za določeno preskušano učinkovino, glede na posebne patološke mehanizme, ki jih bodo preučevali (31).

6 VEDENJSKI IN PSIHIČNI SIMPTOMI DEMENCE

Pri bolnikih z AD se lahko pojavljajo različni vedenjski in psihični simptomi bolezni, ki se s potekom bolezni tudi spreminjajo. Simptomi se običajno pojavljajo v značilnih skupinah, ki se med seboj tudi prekrivajo. Opazimo lahko npr. psihotične, razpoloženske in vedenjske simptome, ki skupaj tvorijo sindrome, kot so sindrom agresivnosti, depresivnosti, apatije, motorične hiper-reaktivnosti ali psihoze. Pojavljajo se pogosto, odvisno tudi od stopnje bolezni in populacije bolnikov. V vsakem trenutku je vsaj pri polovici bolnikov z AD prisoten kateri izmed vedenjskih (ali psihičnih) simptomov, v poteku bolezni pa se sreča z njimi vsaj 80% bolnikov.

Pri obravnavi vedenjskih in psihičnih simptomov ob demenci si običajno pomagamo s stopenjskim procesom ocene resnosti simptomov. Ključnega pomena so različni nefarmakološki načini zdravljenja.

Za farmakološko zdravljenje vedenjskih in psihičnih simptomov ob demenci ni jasnega stališča. Težava je v pomanjkanju randomiziranih raziskav o učinku psihotropnih zdravil pri tej indikaciji. V tistih raziskavah, ki so bile opravljene, opažajo velik učinek placeba. V praksi se pogosto uporabljajo atipični antipsihotiki, od katerih imajo nekateri tudi uradno registracijo za prehodno zdravljenje ob tej indikaciji (npr. risperidon). Uporabljajo se lahko le nizki odmerki zdravil.

V zadnjem obdobju njihova uporaba upada, ker so se pojavila poročila in podatki iz metaanaliz, ki kažejo na relativno večje tveganje smrtnosti bolnikov, predvsem v začetnem obdobju zdravljenja. Randomizirane raziskave o vplivih ukinitve antipsihotičnega zdravljenja na ponovni pojav vedenjskih in psihotičnih simptomov kažejo, da ukinitve večinoma nima negativnih učinkov, medtem ko podaljšano zdravljenje povečuje možnost neželenih učinkov (33).

7 SKLEP

Kritike na uporabo biooznačevalcev za diagnozo alzheimerjeve bolezni v fazi pred demenco kjer so kognitivne in funkcionalne pomanjkljivosti blage, vendar jih je subjektivno

in objektivno že moč prepoznati, vključujejo morebitno škodo invazivnih diagnostičnih preiskav (vključno z neželenimi psihološkimi izvidi) in tveganje, da bi zaradi tovrstne dejavnosti primanjkovalo sredstev za podporo tistih, ki že imajo očitno demenco in med katerimi je potreba za oskrbo največja. Kljub temu uporaba biooznačevalcev bistveno prispeva k zgodnji diagnozi AD, in ima tudi pomembne učinke na predpisano terapijo, urejanje pravnih zadev in mnoge ostale vidike zdravljenja.

8 LITERATURA

- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; 374: 523-532.
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015; 11(6): 718-26.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services taskforce on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. *Alzheimer Disease International* 2011 <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport.pdf>, Dostop: 20-04-2017.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118-1127.
- Vos SJB, Xiong C, Visser PJ et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: A longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 957-965.
- Bertens D, Knol DL, Scheltens P et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Initiative. Temporal evolution of biomarkers and cognitive markers in the asymptomatic, MCI, and dementia stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 511-522.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008; 64: 492-498.
- Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA et al. Cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011; 68: 351-356.
- Harrison J. Cognitive approaches to early Alzheimer's disease diagnosis. *Med Clin North Am* 2013; 97: 425-438.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P et al. Australian Imaging Biomarkers, Lifestyle (AIBL) Research, Group. Amyloid deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 357-367.
- Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G et al. Preclinical Alzheimer disease. Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* 2004; 63: 2341-2347.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations for the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report. 2011 Alzheimer's diseases facts and figures. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 208-244.
- De Lepeleire J, Wind AW, Iliffe S et al., Interdem, Group. The primary care diagnosis of dementia in Europe: An analysis using multidisciplinary, multinational expert groups. *Aging Ment Health* 2008; 12: 568-576.
- Boise L, Morgan DL, Kaye J et al. Delays in the diagnosis of dementia: Perspectives of family caregivers. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 1999; 14: 20-26.
- De Vugt ME, Verhey FR. The impact of early dementia diagnosis and intervention on informal caregivers. *Prog Neurobiol* 2013; 110: 54-62.
- Iliffe S, Manthorpe J. The hazards of early recognition of dementia: A risk assessment. *Aging Ment Health* 2004; 8: 99-105.
- Mattsson N, Brax, Zetterberg H. To know or not to know: Ethical issues related to early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2010; 841-941.
- Milne A. Dementia screening and early diagnosis: The case for and against. *Health Risk Soc* 2010; 12:65-76.
- Gauthier S, Leuzy A, Racine E et al. Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues. *Prog Neurobiol* 2013; 110: 102-113.
- Cerami C, Dubois B, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Clinical validity of delayed recall tests as a gateway-biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework *Neurobiol. Aging* 2017; 52: 153-166.
- Chiotis K, Saint-Aubert L, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Clinical validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52: 214-227.
- Garibotto V, Herholz K, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of FDG-PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5 phase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52:183-195.
- Mattson N, Lönneborg A, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of Ab42, tau, and phospho-tau in the cerebrospinal fluid as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiol. Aging* 2017; 52: 196-213.
- Sonni I, Ratib O, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of presynaptic dopaminergic imaging with 123I-loflupane and noradrenergic imaging with 123I-MIBG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies in the context of a



- structured 5 ephase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52: 228-242.
29. Ten Kate M, Barkhof F, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of medial temporal atrophy as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52: 167-182.
30. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1054-1061.
31. Graham WW, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annu. Rev.Med.* 2017; 68:413–30.
32. Jack CR Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016; 87:539–47.
33. Bon J. Vedenjski in psihični simptomi v različnih obdobjih alzheimerjeve bolezni. V: Gregorič Kramberger, Milica (ur.). *Multidisciplinarna obravnava bolnika s kognitivno motnjo : [zbornik predavanj : Kognitivni dan 2012-2014]*. Ljubljana: Center za kognitivne motnje, Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, UKC, 2014, : 92-99.

ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP - POSEBNOSTI PRI ZDRAVLJENJU STAROSTNIKOV ISCHEMIC STROKE - SPECIFICITIES IN THE TREATMENT OF THE ELDERLY

AVTOR / AUTHOR:

Zorica Cvetojević, dr. med
doc. dr. Janja Pretnar Oblak, dr. med.

*Oddelek za vaskularno nevrologijo
in nevrološko intenzivno terapijo,
Klinični center Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: janja.pretnar@kclj.si

1 UVOD

Možganska kap je v svetovnem merilu tretji najpogostejši vzrok invalidnosti in drugi najpogostejši vzrok smrtnosti. Ženske obolevajo pogosteje kot moški, kar je deloma posledica daljše življenjske dobe pri ženskah. V skupini bolnikov, ki so mlajši od 80 let namreč pogosteje zbolijo moški, v skupini starejših od 80 let pa pogosteje ženske. V 85%

POVZETEK

Kljub temu, da v razvitem svetu vse pogosteje in vse bolje zdravimo dejavnike tveganja za žilne bolezni, se incidenca ishemične možganske kapi ne zmanjšuje. Populacija se namreč stara in starost ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za ishemično možgansko kap, na katerega nimamo vpliva. Bolniki z možgansko kapjo so starejši in polimorbidni, predpisanih imajo več vrst zdravil pri čemer se poveča tveganje za pojav stranskih neželenih učinkov. Tako preventiva kot tudi zdravljenje akutne ishemične možganske kapi pri starostniku sta specifična in pravilno ukrepanje je bistveno za boljši izid bolezni. V akutni fazi ishemične možganske kapi se odločamo za intravensko trombolizo in mehansko revaskularizacijo ne glede na starost. Pri preprečevanju ponovne kardioembolične ishemične možganske kapi ob atrijski fibrilaciji se odločamo za uvedbo antikoagulantne terapije individualno. Ob normalni ledvični in jetrni funkciji ter zagotovljenem rednem jemanju zdravila imajo prednost neposredna peroralna antikoagulacijska zdravila pred klasičnimi antagonisti vitamina K. Za invazivno zdravljenje karotidne bolezni se odločamo le v primeru, če je zožitev karotidne arterije simptomatska. Individualno je tudi zdravljenje dejavnikov tveganja, kjer se sicer trudimo dosegati optimalne vrednosti krvnega tlaka, dober nadzor nad terapijo sladkorne bolezni in nizke vrednosti holesterola, vendar pri tem zlasti po 80 letu nismo zelo agresivni.

KLJUČNE BESEDE:

ishemična možganska kap, starost, polimorbidnost, intravenska tromboliza, atrijska fibrilacija

ABSTRACT

Despite the fact that in the developed countries vascular risk factors are treated increasingly more frequently and more efficiently the incidence of ischemic stroke does not decrease. The population is aging and age remains the most important risk factor for ischemic stroke, in which we have no influence. Stroke patients are older and polymorbid and they are often prescribed multiple medications which increases the risk of adverse side effects. Thus, prevention as well as treatment of the acute ischemic stroke in the elderly are specific and proper



action is essential to improve the outcome of the disease. In the acute phase of ischemic stroke intravenous thrombolysis and mechanical revascularization are the treatment of choice irrespective of age. Anticoagulant treatment in older patients with atrial fibrillation should be prescribed individually. In case of normal renal and hepatic function with ensured regular administration of drugs direct oral anticoagulants have an advantage over traditional antagonists of vitamin K. Invasive treatment of carotid disease should only be used in case of symptomatic carotid stenosis. Treatment of vascular risk factors should be individualized. Although one should strive for optimal blood pressure, good control over the treatment of diabetes and low levels of cholesterol after 80 years of age this should not be very aggressive.

KEY WORDS:

ischemic stroke, age, polimorbidity, intravenous thrombolysis, atrial fibrillation

primerov je možganska kap posledica zaprtja žile in posledičnega infarkta – govorimo o ishemični možganski kapi (IMK). V Sloveniji se zaradi IMK kapi zdravi okoli 4 000 prebivalcev letno in vsaki 2 uri zboli nov bolnik. Kljub temu, da v razvitem svetu vse pogosteje in vse bolje zdravimo arterijsko hipertenzijo, dislipidemijo in druge dejavnike tveganja, se incidenca IMK ne zmanjšuje. Populacija se namreč stara. Starost pa ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za IMK, na katerega nimamo vpliva.

Tveganje za IMK se po 55. letu starosti podvoji na vsakih 10 let. Študije kažejo, da 75-89% IMK nastane pri bolnikih starejših od 65 let. 50% bolnikov je starejših od 70 let in 25% bolnikov je starejših od 85 let (1). Glede na to, da se število starostnikov povečuje, je to precej zaskrbljujoče. V zadnjih 20 letih se je namreč število prebivalcev starejših od 80 let podvojilo (1996: 2,5%, 2016: 4,8%) (2). Bolniki z možgansko kapjo so starejši in polimorbidni. Starost bolnika pa je poleg obsežnosti IMK tudi najmočnejši napovednik izida bolezni. Ostala pomembna dejavnika, ki vplivata na izid zdravljenja sta mehanizem nastanka IMK ter komorbiditetna stanja oziroma z njimi povezan nastanek zapletov. Tudi slednji se seveda bistveno pogosteje pojavljajo pri starejših bolnikih.

Starejši bolniki imajo večinoma predpisanih več vrst zdravil pri čemer se poveča tveganje za pojav neželenih učinkov. Pri starejših bolnikih moramo upoštevati spremenjeno farmakokinetiko zaradi upočasnjenega praznjenja želodca,

spremenbe volumna porazdelitve zdravila in upočasnitve metabolizma zdravil. Pri starostniku sta tako preventiva kot tudi zdravljenje akutne IMK specifična in pravilno ukrepanje je bistveno za boljši izid bolezni.

2 DIAGNOSTIKA AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

IMK ima značilno nenaden začetek simptomov in znakov, saj jo večinoma povzroča nenadna embolična ali trombotična zapora možganske arterije. Pojavi se žariščen nevrološki izpad, ki ustreza področju zaprte možganske arterije. Zapora specifične možganske arterije povzroči značilno klinično sliko oz. sindrom, ki ga načeloma prepoznajo nevrologi. Ker pa je hitro prepoznavanje klinične slike bistveno za hiter prihod bolnika v bolnišnico je bil za laično populacijo in ne-nevrološko strokovno javnost razvit sistem za hitro prepoznavanje GROM (Govor Roka Obraz Minuta). Najpogostejša klinična slika je IMK je namreč nenadno nastala spremenjena govorica, izguba moči po eni strani telesa in priostren ustni kot. V tem slučaju mora prvi, ki simptome prepozna, takoj aktivirati reševalno službo.

Če se nevrološki status normalizira v manj kot 24 urah govorimo o prehodni ishemični motnji oz. »tranzitorni ishemični ataki« (TIA), ki je običajno posledica spontane rekanalizacije arterije. Ob prvem stiku z bolnikom, ki ima simptome IMK, ne moremo vedeti, če se bo razvila TIA, zato vsakega na začetku vedno obravnavamo, kot da ima IMK.

3 ZDRAVLJENJE AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

V zadnjih dveh desetletjih je zaradi možnosti zdravljenja akutna IMK postala urgentno stanje. Možgani so na akutno ishemijo veliko bolj občutljivi kot drugi organi, zato se z zdravljenjem zelo mudi. Ob nastanku zapore arterije je nekrotično le osrednje območje prekrvavitve, okoli katerega se nahaja območje potencialno še vitalnega tkiva, ki ga imenujemo penumbra. Ponovna vzpostavitev pretoka preko zaprte arterije je edini mehanizem za ohranitev vitalne penumbre. Rekanalizacijo arterije in reperfuzijo tkiva lahko danes dosežemo z intravensko trombolizo (IVT) ali mehanično revaskularizacijo (MER). O obeh načinih zdravljenja

se odloča specialist nevrolog, ob občasnem posvetu z interventnim nevrologom. IVT indicira nevrolog sam, za mehanično revaskularizacijo pa se skupaj odločita nevrolog in interventni nevrolog, ki izvaja poseg. Oba načina zdravljenja imata svoje prednosti in slabosti.

Za IVT se uporablja tkivni aktivator plazminogena v odmerku 0,9 mg/kg telesne teže, do največ 90 mg. Pričnemo z 10% odmerkom v obliki bolusa, ki mu sledi 60-minutna infuzija (3). Pri tem je potrebno upoštevati klinične in druge kontraindikacije za zdravljenje, o katerih odloča nevrolog (4, 5). Pred izvedbo IVT je potrebno določiti vrednost krvne glukoze ter INR, pri hematoloških bolnikih pa tudi vrednost trombocitov, saj so vrednost INR nad 1,7, hipoglikemija in trombocitopenija ene od pomembnejših laboratorijskih kontraindikacij za IVT. Predhodno je potrebno opraviti še računalniško tomografijo (CT) možganov, da se izključi krvavitev ali že demarkiran infarkt, ki sta glavni strukturni kontraindikaciji za IVT. Za opredelitev mesta zapore možganske arterije in okvirno oceno penumbre pred odločitvijo o načinu zdravljenja običajno opravimo še CT angiografijo vratnih in možganskih arterij ter CT perfuzijo možganskega tkiva.

Raziskave kažejo, da je IVT lahko uspešna do 4,5 ure, mehanična revaskularizacija pa do 6 ur po začetku IMK (3, 6). Uspešnost kakršnekoli oblike reperfuzijskega zdravljenja je močno odvisna od časa, ki preteče od nastanka simptomov IMK pa do začetka zdravljenja. Čim krajši je ta čas, tem manjšo smrtnost in invalidnost bolnikov lahko pričakujemo, zato nevrologi stremimo k zelo hitremu ukrepanju. Ko smo soočeni z bolnikom, ki ima IMK, ne razmišljamo o doseganju zgoraj navedenih časovnih oken, ampak zdravljenju v čim krajšem možnem času.

Sama starost ni kontraindikacija za IVT ali MER. Možnost nastanka zapletov po invazivnejšem načinu zdravljenja je sicer pri starejšem bolniku nekoliko večja, vendar je tudi dober izid pogost, tako da se za način zdravljenja odločamo ne glede na starost (7). Izjema je seveda dementen ali nepokreten bolnik, pri katerem tudi z invazivnimi načini zdravljenja ne izboljšamo bistveno kvalitete življenja.

4 DIAGNOSTIKA IN USMERJENO ZDRAVLJENJE SUBAKUTNE IMK

Za uspešno zdravljenje IMK je zelo važno, da odkrijemo njen neposredni vzrok in da ga čim prej odpravimo, saj se sicer IMK zelo rada ponavlja.

Vzrokov za nastanek IMK je veliko, po Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) klasifikaciji (8) jih lahko razdelimo v 5 osnovnih skupin:

1. ateroskleroza velikih arterij
2. kardioembolizem
3. bolezen malih arterij
4. ostali določeni vzroki IMK
5. nedoločeni vzroki ali kriptogena kap.

Etiologija IMK vpliva na prognozo in okrevanje. Zaradi same velikosti tromba in s tem lumna okludirane arterije imajo bolniki s kardioembolično IMK ali IMK, ki je posledica ateroskleroze velikih žil (karotidne bolezni) večjo IMK in slabšo prognozo glede okrevanja v primerjavi z drugimi vzroki nastanka IMK. Bolniki z lakunarno IMK imajo boljše prognozo v prvem letu po nastanku simptomatike. Dolgoročno se prognoza lakunarne IMK ne razlikuje bistveno od ostalih tipov IMK. V primerjavi z drugimi vzroki ima kriptogena IMK boljše prognozo v prvem letu od začetka simptomov. Komorbiditetna stanja oz. pridružene bolezni kot so atrijska fibrilacija, rakave bolezni, koronarna bolezen, demenca, odvisnost, sladkorna bolezen, hiperglikemija ob sprejemu, srčno popuščanje, miokardni infarkt, periventrikularna levkopatija ali levkoaraoza, ledvična okvara ali dializa, slab nuticijski status ali anemija so povezane s povečanim tveganjem za slabši izid IMK. Vsekakor optimalno zdravljenje naštetih bolezni izboljša prognozo po IMK. Naštete bolezni se seveda pogosteje pojavljajo pri starejših bolnikih in zato je logično, da je starost glavni negativni dejavnik tveganja obolenja in umrljivosti. Vpliv starosti na izid po IMK je očiteno tako pri velikih kot tudi pri majhnih IMK. Bolniki starejši od 65 let imajo v dveh mesecih po IMK bistveno višjo umrljivost kot mlajši bolniki.

4.1 ZDRAVLJENJE ATRIJSKE FIBRILACIJE PRI STAREJŠEM BOLNIKU

Incidenca atrijske fibrilacije in kongestivne srčne bolezni dramatično narašča z leti in predstavlja najpogostejši vzrok za kardioembolično IMK pri starejših. Tveganje za pojav kardioembolične IMK znaša pri posameznikih starosti 50-59-let okrog 1,5%, pri posameznikih starih 80-89-let pa kar 23,5%. Študije kažejo, da je incidenca IMK štirikrat višja pri bolnikih s srčnim popuščanjem in skoraj petkrat višja pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) (1). Najustreznejše zdravljenje bolnikov z AF je antiokoagulacijska zaščita (AKZ).

Pri uvedbi AKZ je še posebej pri starostniku potreben individualen pristop. Oceniti je potrebno tveganje za IMK in



krvavitev s pomočjo za to izdelanih lestvic. Uporaba lestvic CHADS₂ in CHA₂DS₂-VASc (Preglednica 1) je koristna za opredelitev dejanske ogroženosti posameznika za IMK in omogoča prilagojeno zdravljenje. Podobno velja za lestvico HAS BLED (ena točka za **H**ypertension, **A**bnormal renal and liver function, **S**troke, **B**leeding, **L**abile INRs, **E**lderly, **D**rugs or alcohol – sprejemljivo tveganje do 3 točke), ki je namenjena oceni posameznika za nastanek krvavitve. Izbor antikoagulacijskega zdravila pri bolnikih z AF je odvisen od številnih dejavnikov. V zadnjih 4 letih imamo poleg kumarinov (varfarin, acenokumarol) na voljo tudi neposredna peroralna antikoagulacijska zdravila (NOAK) – v našem prostoru dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, ki so bila v

raziskavah za preprečevanje trombemboličnih zapletov pri bolnikih AF vsaj enako učinkovita in varna kot zdravljenje s kumarini, pomembno manj pa je bilo možganskih krvavitev (10 - 12). Trenutno veljavne ameriške smernice dajejo prednost novim antikoagulacijskim zdravilom pred kumarini, če zanje ni zadržkov (5). Pred odločitvijo o izboru antikoagulacijskega zdravila vedno preverimo krvno sliko, jetrno in ledvično funkcijo ter seznam zdravil, ki jih bolnik prejema, upoštevamo pa tudi bolnikove preostale sočasne bolezni ter morebitne zadržke za antikoagulacijsko zdravljenje. Sama starost ne sme biti kontraindikacija za uvedbo AKZ. Po eni strani je tveganje za krvavitve ob AKZ večje, po drugi strani pa je starost eden od glavnih dejavnikov tvega-

Preglednica 1: Točkovniki za oceno tveganja za trombembolijo pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (9).

Table 1: Risk assessment of thromboembolism in patients with atrial fibrillation (9).

TOČKOVNIK CHADS ₂		TOČKOVNIK CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Dejavnik tveganja	točke	Dejavnik tveganja	točke
Congestive heart failure – srčno popuščanje	1	Congestive heart failure – srčno popuščanje	1
Hypertension – arterijska hipertenzija	1	Hypertension – arterijska hipertenzija	1
Age – starost ≥ 75 let	1	Age – starost ≥ 75 let	2
Diabetes mellitus – sladkorna bolezen	1	Diabetes mellitus – sladkorna bolezen	1
Stroke – IMK, TIA ali sistemska embolija	2	Stroke – IMK, TIA ali sistemska embolija	2
		Vascular disease – žilne bolezni (miokardni infarkt, periferna arterijska bolezen, aortni plaki, karotidna bolezen)	1
		Age – starost 65 - 74 let	1
		Sex category – ženski spol	1
Največje število točk	6	Največje število točk	9

Preglednica 2: Protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (13).

Table 2: Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation (13).

Tveganje za trombembolijo		Protitrombotično zdravljenje
CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc	
≥ 1		antikoagulacijsko
0	≥ 2	antikoagulacijsko
0	1 (starost nad 65 let)	antikoagulacijsko
0	1 (žilne bolezni)	antiagregacijsko
0	1 (ženski spol)	ni potrebno
0	0	ni potrebno

nja za nastanek IMK. Kot že napisano, se odločamo individualno. Če se odločimo za uvedbo AKZ, so se kot varnejša zdravila izkazali NOAK (14). Bolniki zdravljeni z NOAK imajo namreč v primerjavi s tistimi, ki jih zdravimo z antagonisti vitamina K manjšo verjetnost za možgansko krvavitev. Prednost NOAK v primerjavi z antagonisti vitamina K pa je tudi manj součinkovanja z drugimi zdravili in s hrano. Ob odločitvi zanje se moramo prepričati, da pri bolniku ne gre za ledvično ali jetrno okvaro, bistveno pa je tudi sodelovanje bolnika. Sam kognitivni upad ni absolutna kontraindikacija za predpisovanja NOAK, moramo pa se prepričati, da bolnik redno dobiva zdravilo (svoji, oskrbovalno osebje).

4.2 ZDRAVLJENJE KAROTIDNE STENOZE

Incidenca karotidne bolezni se povečuje s starostjo. Za zdravljenje karotidne bolezni imamo poleg zdravljenja z zdravili (protitrombotično zdravljenje, zdravljenje s statinom) ter dobrega nadzora dejavnikov tveganja za aterosklerozo na voljo tudi revaskularizacijsko zdravljenje. Za revaskularizacijski poseg se danes odločamo pri večini simptomatskih bolnikov s pomembno karotidno stenozo ($\geq 70\%$ zožitev notranje karotidne arterije). Po drugi strani pri večini asimptomatskih bolnikov ob optimalnem zdravljenju z zdravili revaskularizacijski poseg ni potreben (15).

Učinkoviti revaskularizacijski metodi za zdravljenje karotidne bolezni sta kirurška metoda - trombendarterektomija (TEA), in znotrajžilni katetrski poseg - karotidna angioplastika z vstavitvijo žilne opornice (KAO). Študije kažejo, da je endovaskularna metoda zdravljenja KAO enakovredna TEA. Pokazalo pa se je, da ima TEA prednost pred KAO pri starejših bolnikih oziroma takrat, kadar je endovaskularni pristop otežkočen zaradi zvijuganih in kalciniranih karotidnih

arterij (CREST) (16). V klinični praksi se je izkazalo, da sta ena ali druga metoda bolj primerni tudi za posamezne druge podskupine bolnikov. KAO je manj primeren pri bolnikih z ledvično boleznijo, pri bolnikih z gastrointestinalnimi boleznimi, pa tudi pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno antikoagulacijsko zdravljenje (Preglednica 3). V zadnjo skupino sodijo tudi bolniki z AF, zato je zanje primernejša kirurška metoda revaskularizacije TEA.

Sočasna prisotnost AF in karotidne bolezni zaplete zdravljenje. Jasnih smernic za zdravljenje teh bolnikov ni. Individualno se je potrebno odločiti ali je primernejše antikoagulacijsko ali antiagregacijsko zdravljenje, skupno predpisano zdravljenje pa poveča tveganje za krvavitve in se ga zlasti pri starejših izogibamo.

5 ZDRAVLJENJE DEJAVNIKOV TVEGANJA ZA IMK

5.1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Antihipertenzivna terapija je osnova za primarno kot tudi za sekundarno preventivo IMK. Študije kažejo, da zdravljenje arterijske hipertenzije (AH) zmanjša incidenco IMK za 30-40% v vseh starostnih skupinah. The Hypertension in the very Elderly Trial (HyvET) študija, v katero so bili vključeni več kot 80 let stari posamezniki je ugotovljala, da je zdravljenje AH z indapamidom, z ali brez dodatka perindopriila, povezano s 30% znižanjem incidence možganske kapi, 39% znižanjem smrtnosti zaradi možganske kapi, 23% znižanjem smrtnosti zaradi kardiovaskularnih vzrokov in 21% znižanjem smrtnosti iz drugih razlogov. Ob zdravljenju AH se je za 30% znižalo tveganja za ponovno mo-

Preglednica 3: Skupine bolnikov s karotidno boleznijo pri katerih je primernejša metoda zdravljenja trombendarterektomija

Table 3: Groups of patients with carotid disease in whom the preferred method of treatment is thrombendarterectomy

Skupina bolnikov	Razlog
Bolniki z zvijuganimi in kalciniranimi karotidnimi arterijami (starejši bolniki)	Rezultati študije CREST
Bolniki z ledvično boleznijo	Poslabšanje ledvične funkcije ob uporabi kontrastnega sredstva
Bolniki z gastrointestinalnimi boleznimi	Poslabšanje ulkusne bolezni in krvavitve iz GIT ob dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju po posegu
Bolniki s potrebo po antikoagulacijskem zdravljenju	Povečano tveganje za krvavitve ob sočasnem antiagregacijskem zdravljenju po posegu



žgansko kap. Ciljna vrednost krvnega tlaka v študiji je znašala 150/80 mmHg (17). V drugih študijah so se sistolične ciljne vrednosti gibale med 140 in 150 mmHg in diastolične med 80 in 90 mmHg, kar se je pokazalo kot varno, saj se s tem zniža tveganje za nastanek ortostatske hipotenzije in cerebralne hipoperfuzije. Znižanje vrednosti krvnega tlaka pod 140/90 mmHg mora biti pri starejših bolnikih previdno. Izbira antihipertenziva je individualna, mogoče je uporabiti eno ali več zdravil hkrati. Pri večini bolnikov niso najprimernejši beta-blokatorji, je pa seveda vse odvisno od komorbidnosti.

5.2 ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI

Bolniki s sladkorno boleznijo (SB) imajo dvakrat večje tveganje za pojav IMK v primerjavi z bolniki, ki SB nimajo. Kar 20% bolnikov s SB umre zaradi IMK. Trajanje SB poveča tveganje za IMK, saj za vsako leto trajanja SB tveganje poveča za 3%. Hiperglikemija ob nastopu simptomatike ima vpliv na velikost IMK kot tudi na sam izid zdravljenja. MRC Study of Older People je pokazala, da je pri več kot 75 let starih bolnikih prevalenca IMK 15,5% pri moških in 12,6% pri ženskah (18). Sladkorna bolezen je tudi glavni faktor tveganja za nastanek ateroskleroze. Po drugi strani pa študije kažejo, da pri najstarejših bolnikih zelo agresivno zdravljenje hiperglikemije, ne privede do zelo ugodnih rezultatov niti v primarni kot tudi v sekundarni preventivi IMK. Nevarnost hipoglikemičnih epizod je namreč velika. Izbira optimalnega zdravljenja je individualna. Zavedati se moramo, da starejši bolniki pogosto pozabijo vzeti zdravila kar ima za posledico višje vrednosti krvnega sladkorja, napačno uporabljajo glukometer in si dajajo odmerke inzulina po svoji presoji, kar je nevarno predvsem zaradi hipoglikemije. V takih primerih je potrebno poostri nadzor nad jemanjem zdravil.

5.3 ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJE

Uporaba hipolipemikov v sekundarni preventivi IMK zniža obolevnost in smrtnost IMK in je nujna pri obravnavi IMK, ki je posledica ne-kardioembolične IMK. Praviloma uporabljamo visoko učinkoviti statin v visokem odmerku (atorvastatin 40-80 mg dnevno, rosuvastatin 20-40 mg dnevno), kar pa ne velja za zelo staro populacijo. V primeru intolerance se lahko visoko učinkoviti statin zamenja za statin zmerne učinkovitosti (atorvastatin 10-20 mg dnevno, rosuvastatin 5-10 mg dnevno, pravastatin 40-80 mg dnevno, lovastatin 40 mg, fluvastatin s podaljšanim sproščanjem 80 mg). Trdnih dokazov o učinkovitosti hipolipemikov pri več kot 80 letnih bolnikih ni (19). Smernice American Col-

lege of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) priporočajo pri bolnikih starosti do 75 let in z znano kardiovaskularno boleznijo zdravljenje z visoko učinkovitim statinom. Pri bolnikih nad 75 let je potrebno oceniti koristi in tveganje samega zdravljenja s statini (20). Bolniki na dializi nimajo značilne koristi zdravljenja s statini.

5.4 ANTIAGREGACIJSKA ZAŠČITA

Pri bolniku po nekardioembolični IMK je čim prej potrebna uvedba antiagregacijske zaščite. Pri bolnikih, ki so prejeli IVT, se antiagregacijska terapija ne sme uvajati v prvih 24 ur po IMK, oziroma jo lahko uvedemo po kontrolnem CT, če ta ne pokaže večje hemoragične transformacije.

Klasična antiagregacijska zaščita po IMK je acetilsalicilna kislina (ASA). Učinkovitost ASA v sekundarni preventivi IMK je bila dokazana v številnih študijah, ki so jih leta 2002 združili v metaanalizi Antithrombotic Trialist Collaboration (ATC) (21). Bolniki, ki so bili zdravljeni z ASA, so imeli za 25% manjšo verjetnost za ponovno IMK v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Podobni so bili rezultati metaanalize ATT iz leta 2009, po kateri je ASA zmanjšal verjetnost za ponovno IMK za 22 % v primerjavi s placebom (22).

Klopidogrel se je v primerjavi z ASA izkazal za pomembno bolj učinkovitega, saj je preprečil 9 % več IMK (23). Prav tako se je v sekundarni preventivi IMK izkazala za pomembno bolj učinkovito kot ASA sam ali dipiridamol sam kombinacija dolgodelujočega dipiridamola in ASA (24).

Kot uspešna alternativa zdravljenju z aspirinom se je pokazal tudi tiklopidin. Tega uporabljamo le pri bolnikih, ki imajo kontraindikacijo za aspirin. Razmeroma pogost potencialni zaplet je agranulocitoza, zaradi česar so potrebne kontrole hemograma.

Glede na evropske in ameriške smernice v sekundarni preventivi IMK uvedemo kot antiagregacijsko zaščito klopidogrel ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in dipiridamola (4, 5). Bolnik pa mora vsekakor dobiti vsaj ASA. Pri starejših se odločamo za uvedbo antiagregacijske zaščite enako kot pri mlajših. Ob težavah z želodcem obvezno uvedemo ustrezno zaščito.

6 SKLEP

Kljub dobri preventivi in zdravstveni oskrbi IMK se število bolnikov ne zmanjšuje bistveno, saj se v splošnem iz istih razlogov populacija stara. Bolniki, ki zbolijo za IMK so vse

starejši in pogosto polimorbidni. Vsakega bolnika je potrebno obravnavati individualno. V akutni fazi IMK se odločamo za intravensko trombolizo in mehansko revaskularizacijo ne glede na starost. Pri preprečevanju ponovne kardioembolične IMK ob AF se odločamo za uvedbo anti-koagulante terapije individualno, pri čemer imajo prednost NOAK. Način zdravljenja karotidne bolezni je v prvi vrsti odvisen od tega ali je stenoza simptomatska. Individualno je tudi zdravljenje dejavnikov tveganja in je podobno kot pri drugih starostnih skupinah; trudimo se dosežati optimalne vrednosti krvnega tlaka, potreben dober nadzor nad terapijo sladkorne bolezni, od hipolipemikov se lahko uporablja visoko učinkoviti statin. Pri starejših se odločamo za uvedbo antiagregacijske zaščite enako kot pri mlajših. Zaradi vseh naštetih razlogov je zdravljenje IMK pri starejših bolnikih izziv.

7 LITERATURA

1. Writing Group Members. *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation* 2016; 133:e38
2. <http://www.stat.si/PopPiramida/Piramida2.asp>. Dostop:22-04-2017.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. for the ECASS Investigators. *Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329.
4. The European Stroke Organisation (ESO). *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
5. Kernan WN, Obviagele B, Black HR et al. *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline. Stroke* 2014; 45: 2160-2236.
6. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, et al. *Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. Int J Stroke* 2015; 10: 429-38.
7. Immovilli P, Rota E, Morelli N et al. *Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in the Elderly: An Italian Cohort Study in a "Real World" Setting. Int J Gerontol* 2015; 9: 20-23.
8. Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. *III Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke.* 1993; 24:35-41.
9. Mavri A, ed. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 1-66.*
10. Gage BF. *Can we rely on RE-LY? N Engl J Med* 2009; 361: 1200-2.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. *Apixabane versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. *Rivaroxabane versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med* 2011; 365: 883-91.
13. McGrath ER, Go AS, Chang Y et al. *Use of Oral Anticoagulant Therapy in Older Adults With Atrial Fibrillation After Acute Ischemic Stroke J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 241-248.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J.* 2016; 37: 2893-2962.
15. Bae C, Szuchmacher M, Chang JB. *Comparative Review of the Treatment Methodologies of Carotid Stenosis. Int J Angiol* 2015; 24: 215-22.
16. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. *CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med.* 2010; 363: 11-23.
17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. *HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med.* 2008; 358: 1887-98.
18. Fletcher AE, Jones DA, Bulpitt CJ, Tulloch AJ. *The MRC trial of assessment and management of older people in the community: objectives, design and interventions [ISRCTN23494848]. BMC Health Serv Res.* 2002; 2: 21.
19. Wilmot KA, Khan A, Krishan S et al. *Statins in the elderly: A patient-focused approach. Clin Cardiol* 2015; 38: 56-61.
20. Drozda JP Jr, Ferguson TB Jr, Jneid H, et al. *2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 558-87.
21. Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC). *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ* 2002; 324: 71-86.
22. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet* 2009; 373: 1849-60.
23. CAPRIE Steering Committee. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet* 1996; 348: 1329-39.
24. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. *European Stroke Prevention Study. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.



NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE NESPEČNOSTI PRI STAROSTNIKI NONPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF LATE- LIFE INSOMNIA

AVTOR / AUTHOR:

dr. Vita Štukovnik, univ. dipl. psih.

*Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vita.stukovnik@kclj.si

1 UVOD

S staranjem svetovne populacije znanje o vplivu starosti na spanje pridobiva vedno večji pomen. Število starostnikov (oz. ljudi starejših od 65 let) se je v zadnjih 50-ih letih potrojilo, glede na staranje prebivalstva pa se bo dodatno potrojilo do leta 2050 (1). Integriteta spanja se s starostjo spreminja, ne le zaradi sprememb v cirkadianih ritmih in homeostatskih mehanizmih, temveč tudi zaradi zdravstvenih, kognitivnih in psihiatričnih zapletov pri starejših posameznikih. Težave s spanjem so v starosti pogoste, čeprav ne nujno del zdravega procesa staranja. Najpogostejša motnja spanja v starosti je nespečnost. Nezdravljena nespečnost ima pogosto kroničen potek (2) in je povezana s tveganjem za različne duševne in telesne motnje ter znižano kakovostjo življenja prizadetega posameznika (3, 4). Kljub temu imajo običajno

POVZETEK

Integriteta spanja se s starostjo spreminja, ne le zaradi sprememb v cirkadianih ritmih in homeostatskih mehanizmih, temveč tudi zaradi zdravstvenih, kognitivnih in psihiatričnih zapletov pri starejših posameznikih. Težave s spanjem so v starosti zato pogoste. Najpogostejša motnja spanja v starosti je nespečnost. Nezdravljena nespečnost ima pogosto kroničen potek in je povezana s tveganjem za različne duševne in telesne motnje ter zniža kakovost življenja prizadetega posameznika. Motnjo je zato potrebno prepoznati in zdraviti. Zdravljenje nespečnosti v starosti lahko vključuje psihološke metode, farmakološke pristope ali kombinacijo obojih. V splošnem nefarmakološko terapijo nespečnosti obravnavamo kot terapijo prvega izbora za zdravljenje nespečnosti v odrasli dobi, empirični podatki pa kažejo na njeno varnost in dolgoročno učinkovitost tudi pri starostnikih. Prispevek se osredotoča na opredelitev mehanizmov in zdravljenje nespečnosti v starosti z vidika vedenjske medicine spanja ter povzema nekatere nefarmakološke (kognitivno-vedenjske) pristope, ki so se izkazali kot najbolj učinkoviti pri zdravljenju nespečnosti v starosti.

KLJUČNE BESEDE:

motnje spanja, nespečnost, starost, nefarmakološko zdravljenje, kognitivno-vedenjska terapija

ABSTRACT

The integrity of sleep with advancing years is challenged not only by changes in circadian and homeostatic processes but also by medical, cognitive and psychiatric morbidities. Sleep complaints are prevalent among older adults. The most common sleep disorder in late-life is insomnia. Untreated insomnia is a pervasive condition with serious health consequences. It has been associated with overall poor health and mental well being status as well as lower quality of life in older adults. The disorder should thus be recognized and treated. Treatment of late-life insomnia can involve psychological strategies, pharmacologic agents, or both. In general, psychological techniques should be considered as initial treatment methods because of their strong empirical evidence, high safety in older adults, and long-term benefits. This article reviews some basic



models and mechanisms of late-life insomnia as well as the rationale and objectives of most prominent cognitive-behavioral methods in its management.

KEY WORDS:

sleep disorders, insomnia, late-life, nonpharmacological treatment, cognitive-behavioural therapy

starostniki težave s spanjem že več let, preden dobijo diagnozo nespečnosti (5). Da preprečimo oz. zmanjšamo negativne posledice nespečnosti, je potrebno ustrezno prepoznavanje in zdravljenje motnje. Prispevek se osredotoča na opredelitev mehanizmov in zdravljenje nespečnosti v starosti z vidika vedenjske medicine spanja.

2 NA STAROST VEZANE PREMEMBE V SPANJU IN CIRKADIANIH RITMIH

Vzporedno s telesnimi spremembami, ki nastopijo s staranjem, so del normalnega staranja tudi spremembe v vzorcu oz. arhitekturi spanja. Spanje v starosti postane bolj prekinjeno in plitko, poveča se število nočnih prebujanj. Količina globokega spanja, ki je najbolj osvežilno in omogoča regeneracijo telesa, se v srednji odrasli dobi prične manjšati, vedno več pa je plitkega spanja. Manj je tudi REM spanja (6). S starostjo se nekoliko skrajša tudi skupen čas spanja, učinkovitost (tj. čas dejanskega spanja v primerjavi s skupnim časom v postelji) pa je manjša. Vse te spremembe lahko vodijo v prekomerno dnevno zaspanost, to pa v namerno ali nenamerno dremanje. Objektivne mere dnevne zaspanosti pri starostnikih kažejo, da so le-ti bolj zaspani kot mlajši odrasli, kar kaže na to, da se ponoči ne naspijo dovolj (7). Poleg sprememb v arhitekturi spanja na spanje v starosti vplivajo tudi spremembe v cirkadianih ritmi, ki uravnavajo nihanja drugih telesnih funkcij, tudi spanje in budnost. Zunanji dejavniki (npr. izpostavljenost dnevni svetlobi, gibanje, družabne aktivnosti) in notranji dejavniki (npr. izločanje melatonina, telesna temperatura), ki prispevajo k cirkadianemu pritisku na spanje, so v starosti pogosto spremenjeni. Zunanje spremembe so lahko posledica spremembe življenjskega stila in/ali bolezni. Na primer, številni starejši odrasli so dnevni svetlobi izpostavljeni manj pogosto in bolj naključno, intenziteta svetlobe pa je manjša kot pri mlajših populacijah (8). To lahko spremeni cirkadiane ritme spanja

in druge fiziološke procese, ki so prav tako vezani na spanje (npr. telesna temperatura). Starejši ljudje postanejo zaspani bolj zgodaj zvečer kot mlajši odrasli in se prebujajo bistveno bolj zgodaj zjutraj (6).

3 NESPEČNOST V STAROSTI

Več kot polovica starejših posameznikov ima vsaj občasno težave s spanjem. Te težave ponavadi niso tako izrazite, da bi ustrezale klinični diagnozi nespečnosti. Nespečnost je opredeljena kot subjektivna pritožba težav z začenjanjem oz. vzdrževanjem spanja ali prezgodnjim prebujanjem (vsaj tri noči v tednu, vsaj tri mesece), ki ima tudi pomembne dnevne posledice (npr. motnje razpoloženja, kognitivne motnje, prekomerno dnevno zaspanost, zaskrbljenost glede spanja) (9). Znano je, da se z naraščajočo starostjo veča tudi tveganje za nespečnost, nespečnost v starosti pa ima bolj kroničen in težji potek kot v mladosti (10). Ocene prevalence nespečnosti v starosti se gibajo med 12 in 25 % (11), kar je še enkrat več, kot pri mlajših odraslih. Pri starostnikih, ki imajo pridružene druge telesne ali duše-

ALI STE VEDELI?

- S starostjo se tveganje za nespečnost veča, nespečnost pa ima bolj kroničen in težji potek kot v mladosti.
- Dolgotrajnejša in nezdravljena nespečnost ima v starosti številne negativne posledice. Povezana je s slabšim telesnim in duševnim zdravjem ter znižano kakovostjo življenja, povečanim tveganjem za padce, predstavlja pa tudi pomembno ekonomsko in socialno breme.
- Nespečnost lahko tudi v starosti uspešno zdravimo. Zdravljenje vključuje psihološke metode, farmakološke pristope ali kombinacijo obojih.
- Kognitivno-vedenjska terapija je zaradi svoje učinkovitosti prepoznana kot terapija prvega izbora za zdravljenje kronične nespečnosti pri odraslih. Novejša spoznanja kažejo, da je učinkovita in varna tudi pri zdravljenju nespečnosti v starosti.
- Kognitivno-vedenjska terapija se lahko uporablja kot samostojni pristop ali za ojačanje učinkov farmakološkega zdravljenja nespečnosti v starosti.

vne težave (npr. depresijo ali stres, neuro-degenerativne, možgansko-žilne, srčno-žilne ali pljučne bolezni, kronično bolečino, diabetes), pa je stopnja nespečnosti še višja in je prepoznana pri več kot polovici obolelih posameznikov (12). Žal je veliko strejših ljudi prepričanih, da je slabo spanje normalen del staranja. Dolgotrajnejša in nezdravljena nespečnost ima v starosti številne negativne posledice. Povezana je s slabšim telesnim in duševnim zdravjem ter znižano kakovostjo življenja, povečanim tveganjem za padce, predstavlja pa tudi pomembno ekonomsko in socialno breme (13). Znanstvene študije zaključujejo, da lahko nespečnost tudi v starosti uspešno zdravimo (14).

4 MODELI NESPEČNOSTI V STAROSTI

Razumevanje nastanka nespečnosti v starosti je nujno za razvoj smiselnih metod zdravljenja. Modeli patofizioloških mehanizmov nespečnosti v starosti so zaenkrat slabo razviti, v splošnem pa se predvideva, da imajo neposredno vlogo pri razvoju nespečnosti v starosti vsaj trije ključni dejavniki.

4.1 MEHANIZMI VZBURJENJA

Obstoječe fiziološke, vedenjske in kognitivne teorije predvidevajo, da je glavni mehanizem v razvoju nespečnosti pretirano vzburjenje (15), verjetno pa je vzburjenje pomemben dejavnik tudi pri nastanku nespečnosti v starosti. Možni mehanizmi pretiranega vzburjenja pri nespečnosti vključujejo povečano ali neustrezno delovanje ascendntnih sistemov vzburjenja v možganih (16). Ugotovljene so bile s starostjo povezane spremembe v nekaterih od teh mehanizmov (npr. porast oreksina-A, zmanjšana oživčenost s serotonergičnimi nevroni v neokorteksu) (17). Potrebne pa bodo dodatne raziskave, ki bodo bolje osvetlile pomen teh patofizioloških mehanizmov pri nastanku nespečnosti v starosti.

4.2 PROCESI SPANJA

K nastanku in vzdrževanju nespečnosti v starosti lahko prispevajo običajne s starostjo povezane spremembe v cirkadianih ritmi in homeostazi. Zato jih obravnavamo kot dejavnik, ki prispeva k nastanku nespečnosti v starosti in ne njen neposredni vzrok. Težave s spanjem so verjetno posledica interakcije s starostjo povezanih sprememb v cirkadianih ritmi in homeostazi, kar vodi v večjo dovzetnost starostnikov za razvoj nespečnosti (18).

4.3 KOGNITIVNI DEJAVNIKI

Kognitivni dejavniki (kot je zaznava nespečnosti kot problema) so neposredno povezani z nastankom nespečnosti. S staranjem smo priča različnim spremembam v kognitivnih funkcijah (npr. zmanjšana pozornostna kontrola, zmanjšana hitrost obdelovanja informacij, manj učinkovit delovni spomin) (19). Nespečnost v starosti je lahko povezana s temi spremembami preko mehanizmov, ki motijo spanje. Na primer, zmanjšana pozornostna kontrola lahko moti potrebno deaktivacijo senzornega procesiranja, ki je potrebno za uspanje.

Opisani trije etiološki dejavniki nespečnosti v starosti delujejo v medsebojni interakciji in posredno ali neposredno vodijo v nespečnost. Novejše metode zdravljenja nespečnosti zato temeljijo na ojačevanju homeostatskega in cirkadianega pritiska na spanje, zmanjševanju vzburjenja v želenem času za spanje in spreminjanju kognitivnih dejavnikov, ki negativno vplivajo na spanje (5).

5 ZDRAVLJENJE NESPEČNOSTI PRI STAROSTNIKI

Pristope za zdravljenje nespečnosti v starosti lahko v grobem razdelimo v dve skupini intervencij: farmakološke in nefarmakološke. Splošno pravilo je, da zdravstveni problemi, ki so povezani s telesnimi mehanizmi, potrebujejo medicinsko in/ali farmakološko zdravljenje. Kljub temu pa v zadnjem času narašča zavedanje o povezanosti telesnih in duševnih funkcij ter o tem, da lahko nefarmakološki pristopi terapevtsko vplivajo tudi na fiziološke mehanizme, ki vodijo v zdravstvene težave. Še posebej v primeru nespečnosti v starosti lahko specifične nefarmakološke metode pomembno vplivajo na telesne homeostatske in cirkadiane mehanizme ter zmanjšujejo telesno in/ali psihično vzburjenje v želeni periodi spanja. Prispevek se osredotoča na kognitivno-vedenjske pristope, ki so se glede na številne znanstvene raziskave izkazali kot najbolj učinkoviti za zdravljenje nespečnosti pri starostnikih.

5.1 KOGNITIVNO-VEDENJSKA TERAPIJA NESPEČNOSTI V STAROSTI

Vedenjska medicina spanja uporablja vrsto nefarmakoloških pristopov za izboljšanje spanja. Danes najbolj prepoznana



in uveljavljena nefarmakološka terapija nespečnosti je kognitivno-vedenjska terapija za nespečnost (KVT-n). Kognitivno-vedenjska terapija (KVT) je oblika psihoterapije, ki je bila prvotno razvita za zdravljenje depresije, danes pa se uspešno uporablja pri zdravljenju številnih drugih duševnih motenj in težav. Terapija je strukturirana, k problemu usmerjena in z vnaprej predvidenim obsegom trajanja. KVT-n temelji na tem, da se pacient s pomočjo terapevta uči novih znanj in tehnik spoprijemanja z nespečnostjo, ki jih nato aktivno uporablja v domačem okolju (20). Zaradi svoje učinkovitosti je glede na priporočila vodilnih mednarodnih zdravstvenih organizacij KVT-n danes prepoznana kot terapija prvega izbora za zdravljenje kronične nespečnosti pri odraslih (21). Novejša spoznanja kažejo, da je KVT-n učinkovita tudi pri zdravljenju nespečnosti pri starostnikih. Vsaka komponenta KVT-n, ki je natančneje opisana v nadaljevanju, vpliva na vsaj enega od prej opisanih treh ključnih dejavnikov, ki oblikujejo nespečnost v starosti. Najpogosteje znotraj KVT-n uporabljamo naslednje pristope: terapijo z nadzorom dražljajev in terapijo z omejevanjem spanca, poučevanje o spanju, higieno spanja, učenje tehnik sproščanja in kognitivno terapijo.

Terapija z nadzorom dražljajev

Gre za vedenjski pristop, ki temelji na principih klasičnega pogojevanja in pri posamezniku poudarja povezavo med odzivom spanja in dražljajem postelje oz. spalnice. Starejši ljudje nameč pogosto razvijejo povezavo med budnostjo in posteljo oz. spalnico. Preprosto rečeno, več časa, kot preživijo budni v postelji, večja je verjetnost, da bo postelja vzbudila odziv budnosti in ne zaspanosti. To lahko ponazorimo s primerom, ko nekdo zaspi npr. na kavču v dnevni sobi, na poti v spalnico oz. v postelji pa se popolnoma prebudi in ne more zaspati nazaj (22). Pristop vključuje preprosta navodila za ponovno vzpostavljanje povezave med časovnimi (čas za spanje) in okoljskimi (postelja, spalnica) dražljaji, ki spodbujajo hiter nastop spanca in stalni cirkadiani ritem budnosti in spanca. Cilj je omejiti čas budnosti v postelji in iz postelje oz. spalnice izločiti vsa vedenja, ki niso povezana s spanjem (oz. spolnostjo).

Glede na priporočila Ameriške akademije za medicino spanja je to terapija prvega izbora za vedenjsko zdravljenje nespečnosti pri odraslih (21).

Terapija z omejevanjem spanca

Drug vedenjski pristop omejuje čas, ki ga posameznik preživi v postelji, na čas, ko le-ta dejansko spi. S tem omogočamo povečevanje homeostatskega pritiska za spanje in ojačujemo notranjo (cirkadiano) uro za spanje. Po začetni

Preglednica 1: Priporočila za spanje v terapiji z nadzorom dražljajev (23).

Table 1: Stimulus control therapy instructions (23).

1	Pojdi v posteljo le, ko si zaspan – ne le utrujen.
2	V postelji ne počni ničesar, kar ni povezano s spanjem: ne jej, ne glej televizije, ne poslušaj radia, ne načrtuj ali rešuj problemov.
3	Če ne moreš zaspati (po 15 do 20 minutah), vstani in odidi v drug prostor. Počni nekaj prijetnega, sproščujočega. Ostani pokonci, dokler ne postaneš zaspan. Če v postelji ponovno ne moreš zaspati, ponovi vajo.
4	Vstani vsak dan ob isti uri. To bo pomagalo telesu vzpostaviti urejen spalni ritem.
5	Izogibaj se dremežu čez dan.

blagi deprivaciji spanja čas v postelji postopoma podaljšujemo, dokler pacient ne doseže željene količine spanja, ki pa je bolj enotno. Terapija vodi v hitrejši nastop, večjo kontinuiteto ter boljše kakovost spanja. Empirični podatki kažejo, da gre za močno oz. celo najučinkovitejše orodje za premagovanje kronične nespečnosti pri starostnikih (24).

Poučevanje o spanju

Poučevanje o spanju se osredotoča na osnovna dejstva o normalnih spremembah v spanju (npr. povečan čas budnosti ponoči) in spremenjenih potrebah po spanju v starosti (potencialno zmanjšane potrebe po spanju). Napačna prepričanja o spanju (npr. da bi morali v starosti spati enako dolgo in trdno kot v mladosti) lahko namreč ojačujejo negativna čustva (zaskrbljenost, strah, jezo itd.) in vzbujenost ter tako negativno vplivajo na samo spanje in nespečnost. Izobraževanje o spanju je tudi osnova kognitivnega pristopa zdravljenja nespečnosti (v nadaljevanju).

Higiena spanja

Številni starejši ljudje izvajajo vedenja, ki so moteča pri doseganju dobrega spanca. Higiena spanja odpravlja takšna neustrezna vedenja. Predstavlja niz pravil o zdravem življenjskem slogu (prehrana, uporaba substanc, telesna vadba) in okoljskih dejavnikov (svetloba, hrup, temperatura), ki lahko pozitivno ali negativno vplivajo na spanje. Čeprav je neprimerna higiena spanja le redko vzrok nespečnosti, pa lahko pogloblja težave s spanjem, ki jih povzročajo drugi mehanizmi. V Preglednici 2 je navedenih nekaj najpogostejših priporočil higiene spanja za starostnike. Na primer,

Preglednica 2: Pravila higiene spanja (5).

Table 2: Sleep hygiene rules (5).

1	V postelji ne preživi preveč časa.
2	Vzdržuj reden ritem spanja/budnosti.
3	Če ne moreš zaspati, raje vstani iz postelje.
4	Dnevni počitek omeji na 30 minut pozno dopoldan ali zgodaj popoldan.
5	Redno se gibaj.
6	Preživi čim več časa na prostem, še posebej pozno popoldan.
7	Povečaj izpostavljenost dnevni svetlobi.
8	V posteljo ne odidi lačen (pred spanjem pojej lahek prigrizek).
9	Izogibaj se kofeinu, nikotinu in alkoholu, še posebej popoldan in zvečer.

odsvetuje se uporaba alkohola kot »pomagalo pri uspavanju«, saj alkohol (poleg ostalih neželenih učinkov) vodi v prekinitve spanja in prezgodnja jutranja prebujanja (25).

Sproščanje

Stres, napetost in tesnoba so dejavniki, ki pogosto prispevajo k nastanku in/ali vzdrževanju nespečnosti tudi v starosti. Cilj sproščanja je zmanjšati posameznikovo napetost in vznburjenje ob uspavanju ali nočnem prebujanju. Pri težavah s spanjem najpogosteje učimo tehniko trebušnega dihanja, postopno mišično sproščanje ali avtogeni trening. Bolj kot sama oblika sproščanja pa je pomembno, da sproščanje vadimo redno, preko daljšega časovnega obdobja. Redno sproščanje ima dokazano pozitivne učinke ne le na spanje, temveč tudi na posameznikovo dnevno funkcioniranje (npr. manj tesnobe, stresa, glavobolov, boljša koncentracija) (26).

Kognitivna terapija

Neustrezna vedenja nespečnost vzdržujejo, napačna prepričanja in nerealna pričakovanja o spanju in posledicah nespečnosti pa ta vedenja še ojačujejo. Kognitivna terapija temelji na spreminjanju teh napačnih prepričanj. Osnovna predpostavka je, da lahko ocena specifične situacije (tj. nespečnosti) sproži pri posamezniku negativne misli in čustva (npr. strah, tesnoba) in s tem kognitivno vznburjenje, to pa je nezdržljivo s spancem in posledično vzdržuje oz. še poslabšuje nespečnost (27). Naloga terapevta je zato prepoznati in skupaj s pacientom spremeniti te neustrezne misli. Zaenkrat sicer ni objavljenih študij, ki bi proučevale

učinke kognitivne terapije na spanje posebej pri starejših pacientih (5), je pa metoda dokazano učinkovita pri zdravljenju odraslih na splošno, še posebej v kombinaciji z zgoraj navedenimi vedenjskimi pristopi. Nekaj ključnih sporočil, s pomočjo katerih običajno spreminjamo pacientova napačna prepričanja o spanju, je navedenih v Preglednici 3.

Preglednica 3: Značilna navodila pacientu z nespečnostjo v kognitivni terapiji (28).

Table 3: Typical instructions for patient in cognitive therapy (28).

Ne krivi nespečnosti za vse dnevne težave, saj lahko zanje obstajajo tudi drugi vzroki (npr. skrbi v družini, težave z zdravjem).
Nikoli <i>ne poskušaj</i> zaspati, saj bo to zelo verjetno samo ojačalo težave s spanjem.
Spanju ne dajaj prevelike pozornosti. Čeprav bi moralo biti spanje prioriteta, ne sme postati osrednja točka življenja.
Ne katastrofiziraj po slabi prespani noči. Nespečnost je zelo neprijetna, vendar ne nujno nevarna zdravju, vsaj ne na kratki rok.

Empirični podatki kažejo, da je kombinacija predstavljenih KVT-n pristopov ali terapija z omejevanjem spanca kot samostojna terapija učinkovito orodje pri izboljšanju nespečnosti v starosti. Intervencije so običajno kratke, učinki, v primerjavi s farmakološkim zdravljenjem pa dolgoročni (29). KVT-n se lahko uporablja kot samostojni pristop ali za ojačanje učinkov farmakološkega zdravljenja.

5.2 NOVEJŠI NEFARMAKOLOŠKI PRISTOPI PRI STAROSTNIKI

Področje vedenjske medicine spanja se še vedno intenzivno razvija. V nadaljevanju je kratko predstavljen nekaj novejših pristopov, ki so še posebej obetajoči za zdravljenje nespečnosti pri starejših.

Kratka KVT za nespečnost

Običajno KVT-n obsega vsaj šest do deset tedenskih srečanj po eno uro s terapevtom. Nedavne študije kažejo, da je lahko zdravljenje nespečnosti pri starostnikih uspešno tudi s krajšimi intervencijami, npr. v obliki od dveh do štirih polurnih do enournih srečanj (30-32).

Telesna vadba kot oblika zdravljenja

Uporaba telesne vadbe kot možne oblike zdravljenja nespečnosti v starosti se zdi obetavna, saj ima vadba poziti-



vne učinke tako na razpoloženje (33), kognitivne funkcije (34) in neodvisnost v starosti (35). Telesna vadba lahko pri starostnikih z zmerno nespečnostjo pomembno skrajša čas uspanja in podaljša skupen čas spanja (36). Poleg tega lahko telesna vadba preko mehanizmov uravnavanja telesne temperature neposredno vpliva na hitrejši nastop globokega spanca.

5.3 NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE PRI NEKATERIH BOLEZNIH V STAROSTI

Starost predstavlja tveganje za različne telesne in duševne motnje, zato pogosteje kot psihofiziološko oz. primarno nespečnost v starosti obravnavamo komorbidno nespečnost.

Pacienti z demenco

Motnje spanja so pogost zaplet demence (npr. pri Alzheimerjevi bolezni, demenci z Lewyjevim telesci). Običajno se nespečnost pri demenci zdravi z zdravili, vendar pa takšen pristop ni vedno najbolj učinkovit oz. je lahko celo kontraindiciran. Povečuje lahko namreč tveganje za bolezenske zaplete, kot so poslabšanje kognitivnih funkcij ali padci pacienta. Novejša spoznanja kažejo, da lahko nespečnost pri demenci uspešno obravnavamo s prilagoditvijo nefarmakoloških KVT-n metod, npr. s poučevanjem svojcev o ustreznih vedenjskih ukrepih za premagovanje motnje spanja (37).

Pacienti s pridruženimi telesnimi ali duševnimi motnjami

Kognitivno-vedenjska terapija za nespečnost je učinkovita v zdravljenju nespečnosti tudi pri starostnikih, ki imajo pridružene druge zdravstvene težave (npr. bolečina, rakava obolenja, depresija) (38). Pravzaprav ima večina starejših pacientov, ki poišče pomoč zaradi nespečnosti, pridružene zdravstvene težave.

Nespečnost in odvisnost od uspaval

Odvisnost od uspaval pri starostnikih je lahko posledica pogostega predpisovanja uspaval s strani osebnih zdravnikov in obenem odsotnosti dolgoročnih pozitivnih učinkov na spanje, spanje pa se lahko ob odtegnitvi po dolgoročni uporabi celo poslabša. Raziskave kažejo, da lahko KVT-n pomembno pripomore k izboljšanju spanja tudi pri starejših osebah, ki so odvisne od uspaval, in sicer brez prekinitve medikamentozne terapije. Poleg tega lahko KVT-n pomaga tudi pri uspešnemu odvajanju od hipnotikov, še posebej v kombinaciji z uveljavljenimi medicinskimi pristopi (39).

6 SKLEP

K nespečnosti v starosti prispevajo številni dejavniki. Pogostost nespečnosti se s starostjo povečuje, njen potek pa je težji in dolgotrajnejši. Negativne posledice na zdravje in kakovost življenja starostnika ter pomembno družbeno-ekonomsko breme kažejo na potrebo po ustreznem prepoznavanju in zdravljenju nespečnosti pri starejših. Kroničen potek in običajno komorbidna narava nespečnosti v starosti postavljajo v ospredje nefarmakološke pristope zdravljenja nespečnosti. Kljub temu pa ostajajo le-ti premalo prepoznani in uporabljeni v klinični praksi, zdravila pa najbolj pogosto uporabljan način zdravljenja. Vedenjske in kognitivne tehnike so pogosto varnejša in učinkovita dolgoročna metoda zdravljenja kronične nespečnosti v starosti, lahko pa so tudi učinkovito dopolnilo farmakološkemu zdravljenju.

7 LITERATURA

1. U.N. Department of Economic and Social Affairs: Population Division. *World population ageing: 1950–2050*. <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Dostop: 15-03-2017.
2. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M et al. *The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study*. *Arch Intern Med* 2009; 169(5): 447-453.
3. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM et al. (2009). *Sleep habits and susceptibility to the common cold*. *Arch Intern Med* 2009; 169(1): 62-67.
4. Keckeis M, Lattova Z, Maurovich-Horvat E et al. *Impaired glucose tolerance in sleep disorders*. *PLoS One* 2010; 5(3): e9444.
5. Dzierzewski JM, O'Brien E, Kay DB et al. *Tackling sleeplessness: psychological treatment options for insomnia in older adults*. *Nat Sci Sleep* 2010; 2: 47-61.
6. Wennberg AM, Canham SL, Smith MT et al. *Optimizing sleep in older adults: treating insomnia*. *Maturitas* 2013; 76(3): 247-252.
7. Cooke JR, Ancoli-Israel S. *Normal and abnormal sleep in the elderly*. *Handb Clin Neurol* 2011; 98: 653-665.
8. Gammack JK. *Light therapy for insomnia in older adults*. *Clin Geriatr Med* 2008; 24(1): 139-149, viii.
9. *American academy of sleep medicine (2014). The international classification of sleep disorders, 3rd edition*. <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>. Dostop: 15-03-2017
10. Morgan K, Clarke D. *Risk factors for late-life insomnia in a representative general practice sample*. *Br J Gen Pract* 1997; 47(416): 166-169.
11. Ford DE, Kamerow DB. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders*. *JAMA* 1989; 262: 1479-1484.

12. Morgan K. Sleep and aging. In: Lichstein K, Morin C, eds. *Treatment of late-life insomnia*. Sage Publications; 2000: 3-36.
13. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am* 2015; 99(2): 431-439.
14. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middleaged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol* 2006; 25(1): 3-14.
15. Perlis ML, Smith MT, Pigeon WR. Etiology and pathophysiology of insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Elsevier/Saunders; 2017: 769-784.
16. Richardson GS. Human physiological models of insomnia. *Sleep Med* 2007; 8 Suppl 4: S9-S14.
17. Palmer AM, DeKosky ST. Monoamine neurons in aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 91(2-3): 135-159.
18. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(11): 1853-1866.
19. Zec RF. The neuropsychology of aging. *Exp Gerontol* 1995; 30(3-4): 431-442.
20. Beck JS. *Cognitive behavior therapy: Basics and beyond*. 2nd ed. The Guilford Press; 2011: 19-20.
21. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(5): 487-504.
22. Štukovnik V, Dolenc Grošelj L. Nefarmakološki pristopi pri obravnavi kronične nespečnosti. *Zdrav Vest* 2013; 82: 316-325.
23. Bootzin RR, Epstein DR. Stimulus control. In: Lichstein KL, Morin CM, Lichstein KL et al, eds. *Treatment of Late-life Insomnia*. Sage Publications, Inc; 2000: 167-184.
24. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L et al. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007; 22: 18-27.
25. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev* 2001; 5(4): 287-297.
26. Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS et al. Relaxation for insomnia. In M Perlis, M Aloia, B Kuhn, eds. *Behavioral treatments for sleep disorders. A comprehensive primer of behavioral sleep medicine interventions*. Elsevier; 2011: 45-54.
27. Morin CM, Davidson JR, Beaulieu-Bonneau S. Cognitive behavioral therapies for insomnia I: Approaches and efficacy. In MH Kryger, T Roth, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*, 6th ed. Elsevier; 2017: 804-813.
28. Perlis LM, Jungquist C, Smith MT et al. *Cognitive behavioral treatment of insomnia. A session-by-session guide*. Springer; 2005.
29. Siversten B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs Zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(24): 2851-2858.
30. Pallesen S, Nordhus IH, Kvale G et al. Behavioral treatment of insomnia in older adults: An open clinical trial comparing two interventions. *Behav Res Ther* 2003; 41(1): 31-48.
31. Germain A, Moul DE, Franzen PL, et al. Effects of a brief behavioral treatment for late-life insomnia: Preliminary findings. *J Clin Sleep Med* 2006; 2(4): 403-406.
32. Edinger JD, Sampson WS. A primary care "friendly" cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep* 2003; 26(2): 177-1782.
33. Arent SM, Landers DM, Etnier JL. The effects of exercise on mood in older adults: A metaanalytic review. *J Aging Phys Act* 2000; 8(4): 407-430.
34. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14(2): 125-130.
35. Breen L, Stewart CE, Onambélé GL. Functional benefits of combined resistance training with nutritional interventions in older adults: A review. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7(4): 326-340.
36. King AC, Pruitt LA, Woo S, et al. Effects of moderate-intensity exercise on polysomnographic and subjective sleep quality in older adults with mild to moderate sleep complaints. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(9): 997-1004.
37. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG et al. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(5): 793-802.
38. Rybarczyk B, Lopez M, Schelble K et al. Home-based video CBT for comorbid geriatric insomnia: a pilot study using secondary data analyses. *Behav Sleep Med* 2005; 3(3): 158-175.
39. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: A randomized trial. *Can Med Assoc J* 2003; 169(10): 1015-1020.



OBSEG IN ZNAČILNOSTI NEPRIMERNEGA PREDPISOVANJA ZDRAVIL ZA STAROSTNIKE V SLOVENIJI

EXTENT AND NATURE OF INAPPROPRIATE MEDICATION PRESCRIBING AMONG ELDERLY IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Janja Jazbar, mag. farm.

Izr. prof. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Katedra za socialno farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: janja.jazbar@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Potencialno neprimerno predpisovanje pomeni predpisovanje zdravil, pri katerih so tveganja večja od koristi za bolnika, po nekaterih definicijah pa tudi predpisovanje več zdravil kot je potrebno ali nepredpisovanje zdravil, ki so potrebna za določenega bolnika. Sistematični pregled prevalence potencialno neprimerne predpisovanja v Evropi poroča povprečno prevalenco 22,6 %, delež starostnikov z najmanj enim potencialno neprimernim zdravilom v Sloveniji pa je višji in glede na različne kriterije zelo variira (od 35,4 % glede na PRISCUS do 60,2 % glede na EU(7)-PIM). Podobno kot v tujini so tudi v Sloveniji bolj izpostavljene ženske in starostniki nad 75 let, glede na slovenske regije pa so najmanj izpostavljeni v Osrednjeslovenski in Gorenjski regiji. Najpogosteje predpisane potencialno neprimerne učinkovine so iz skupine nesteroidnih antirevmatikov in benzodiazepinov. Kriteriji potencialno neprimerne predpisovanja so lahko pomembno vodilo pri odločanju o zdravljenju starostnika, vedno pa je za končno odločitev o primernosti zdravil potrebna individualna klinična presoja za vsakega posameznega starostnika.

KLJUČNE BESEDE:

potencialno neprimerno predpisovanje, starostniki, farmakoepidemiologija

ABSTRACT

Potentially inappropriate prescribing is defined as prescribing of medications where the risks outweigh the benefits for the patient and according to some definitions also overprescribing and underprescribing. Systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in Europe reported an estimated overall prevalence of 22.6%, while the proportion of elderly with at least one potentially inappropriate medication in Slovenia in 2013 varied from 35.4% (according to the PRISCUS list) to 60.2% (according to the EU(7)-PIM list). Similar to other published studies, women and elderly over 75 years were more exposed and there were also differences in exposure among Slovenian regions (the least exposed were in Osrednjeslovenska and Gorenjska region). The most frequently prescribed potentially inappropriate medications were non-



steroidal anti-inflammatory drugs and benzodiazepines. Potentially inappropriate prescribing tools may alert health care professionals to the possibility of inappropriate medication, but they are not intended as a substitute for careful clinical judgment for each individual patient.

KEY WORDS:

potentially inappropriate prescribing, elderly, pharmacoepidemiology

1 UVOD

Staranje prebivalstva je na eni strani pomemben uspeh sodobne medicine, po drugi strani pa prinaša tudi mnogo izzivov (1). Enega od teh izzivov predstavljajo tudi težave povezane z zdravili. Raziskave v zadnjih dveh desetletjih so pokazale, da je uporaba zdravil pri starostnikih pogosto neprimerna, zato so se razvila številna orodja za vrednotenje potencialno neprimerne predpisovanja posebej za to populacijo oseb (2). Potencialno neprimerno predpisovanje pomeni predpisovanje zdravil, pri katerih so tveganja večja od koristi za bolnika, po nekaterih definicijah pa tudi predpisovanje več zdravil kot je potrebno ali nepredpisovanje zdravil, ki so potrebna za določenega bolnika (2).

2 ORODJA ZA VREDNOTENJE POTENCIALNO NEPRIMERNEGA PREDPISOVANJA

Orodja za vrednotenje potencialno neprimerne predpisovanja lahko razdelimo na eksplicitna, implicitna in mešana (3). Eksplicitna orodja temeljijo na jasnih kriterijih v povezavi z zdravili ali boleznimi. Razvita so na podlagi tehnik doseganja soglasja s pomočjo dokazov o neželenih izidih pri zdravljenju s posameznim zdravilom iz objavljene literature in strokovnjakov na področju geriatrije. Običajno ne navajajo individualnih razlik med starostniki in kompleksnosti celotne terapije, ampak je potrebno to dodatno upoštevati pri obravnavi posameznega bolnika. Prednost takih orodij je enostavnost uporabe (3, 4). Implicitna orodja zahtevajo strokovno presojo zdravstvenega delavca in upoštevajo specifične značilnosti starostnikov in njihovo celotno tera-

pijo, včasih tudi bolnikove preference. Ta orodja ne navajajo konkretnih zdravil ali bolezni, ampak splošne kriterije, ki jih lahko uporabimo za vsako zdravilo. Posledično so taka orodja bolj zahtevna za uporabo (3, 4). Mešana orodja združujejo prednosti obeh skupin. Preko eksplicitnih kriterijev ponujajo konkretno ozadje in s pomočjo implicitnih vprašanj omogočajo tudi upoštevanje značilnosti posameznika (3). V nadaljevanju so podrobneje predstavljena eksplicitna orodja, ki so novejša oziroma redno posodobljena in so tudi največ uporabljana, tudi v slovenski praksi.

Kriteriji Beers so prva objavljena merila potencialno neprimerne predpisovanja, ki jih je leta 1991 objavil ameriški geriater Mark H. Beers (3). Ameriško geriatrično društvo kriterije redno posodablja (5). Gre za eksplicitno orodje, ki je največkrat uporabljeno v raziskavah in predstavlja osnovo tudi za razvoj ostalih orodij (5).

Orodji START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) in **STOPP** (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) sta eksplicitni orodji, ki sta bili objavljeni leta 2007 in 2008 na Irskem in se mnogokrat uporabljata v kombinaciji (6-8). Tudi ta merila so pogosto uporabljena v raziskavah neprimerne predpisovanja in so bila validirana tudi že v randomiziranih kliničnih študijah (9, 10). START predstavlja seznam kriterijev, ko je potrebno uvesti določeno zdravilo, STOPP pa seznam potencialno neprimerne zdravil skupaj z razlago (3).

Seznam PRISCUS so razvili nemški strokovnjaki leta 2010 posebej za uporabo na nemškem tržišču (11). Na seznamu so poleg potencialno neprimerne učinkovin tudi primernejše alternative in previdnostni ukrepi, kadar se potencialno neprimerne učinkovine uporabljajo pri starostnikih (11).

ALI STE VEDELI?

- Veliko starostnikov v razvitem svetu prejema zdravila, ki so zanje neprimerna, kar med drugim poveča njihovo tveganje za neželene učinke, hospitalizacijo in tudi umrljivost.
- Delež starostnikov s potencialno neprimerne zdravili v Evropi je v povprečju 22,6 %, kar je bistveno manj od rezultatov raziskave za Slovenijo (35,4 % glede na seznam PRISCUS; 60,2 % glede na seznam EU(7)-PIM).
- Najpogosteje predpisane potencialno neprimerne učinkovine v Sloveniji so iz skupine nesteroidnih antirevmatikov in benzodiazepinov.

Leta 2015 je bil objavljen prvi skupni evropski eksplicitni seznam za oceno potencialno neprimerne predpisovanja pri starostnikih **EU(7)-PIM** (12). Seznam EU(7)-PIM je bil razvit z namenom, da bi ga lahko večina držav v Evropi uporabljala v klinični praksi, hkrati pa bi tak seznam raziskovalcem in strokovnjakom omogočal tudi mednarodne primerjave kakovosti predpisovanja vsaj znotraj Evrope. Pri razvoju so bili vključeni strokovnjaki s področja geriatrije iz Finske, Švedske, Francije, Španije, Nemčije, Nizozemske in Estonije. EU(7)-PIM poleg neprimernih zdravil navaja tudi ustrezne alternative in ga je možno uporabiti tudi, kadar so na voljo samo minimalne klinične informacije o bolniku (12). V literaturi lahko najdemo še veliko drugih eksplicitnih orodij za vrednotenje neprimerne predpisovanja. Večinoma temeljijo na predhodno objavljenih kriterijih in so jih razvile posamezne države posebej za svoje tržišče. V Avstriji uporabljajo **Avstrijske kriterije Mann** (13), v Franciji **kriterije Laroche** (14), na Norveškem **kriterije NORGEP** (15), v Italiji **kriterije Maio** (16) in na Hrvaškem protokol, ki sta ga objavili avtorici **Matanovic in Vlahovic-Palcevski** (17). Vsa orodja so razvita na podlagi z dokazi podprte medicine. Običajno je potrebno vsako orodje prilagoditi posamezni državi in okolju. Ne glede na izbiro orodja pa je treba upoštevati, da vsi kriteriji navajajo samo potencialno neprimerno uporabo zdravil. Dejansko primernost uporabe je potrebno individualno presoditi za vsakega bolnika posebej. Uvrstitev posamezne učinkovine med potencialno neprimerne za starostnike ne pomeni absolutne prepovedi uporabe, ampak zahteva previdnost pri uporabi in razmislek o potencialnih alternativah.

3 ZDRAVSTVENI IZIDI POTENCIALNO NEPRIMERNEGA PREDPISOVANJA

Sistematični pregledi raziskav v zadnjih letih kažejo, da je neprimerno predpisovanje povezano s tveganjem za hospitalizacijo in trajanjem hospitalizacije, neželenimi učinki, padci, delirijem in stroški zdravljenja (5, 10, 18, 19). Starostniki s potencialno neprimernimi zdravili koristijo tudi več zdravstvenih storitev (20). V letu 2017 objavljeni sistematični pregled in meta-analiza kohortnih raziskav dokazuje tudi povezavo med neprimernim predpisovanjem in umrljivostjo (21). Zaradi nepravilne izbire zdravila so torej tako starostniki kot tudi celotna družba izpostavljeni slabšim kliničnim in humanističnim izidom zdravljenja. Največ raziskav vrednoti kriterije Beers in orodje STOPP/START, ostala me-

rila pa so manj raziskana (5, 8, 19, 21, 22). Raziskave so dolgo časa poročale nekonsistentne rezultate v povezavi z zdravstvenimi izidi (2). Kakovost raziskav, objavljenih v zadnjih letih, se je dvignila, prav tako pa so se nadgradila tudi orodja potencialno neprimerne predpisovanja. Posledično je tudi vedno več objav, ki dokazujejo povezavo potencialno neprimerne predpisovanja z neželenimi zdravstvenimi izidi. Še vedno pa primanjkuje raziskav na tem področju, posebej pri populaciji ranljivih starostnikov, kot so starostniki z demenco, psihiatričnimi boleznimi ali sindromom krhkosti (10).

4 PREVALENCA IN ZNAČILNOSTI POTENCIALNO NEPRIMERNEGA PREDPISOVANJA V SLOVENIJI

Farmakoepidemiološka raziskava o obsegu potencialno neprimerne predpisovanja v Sloveniji (23) je bila izvedena na podlagi anonimizirane evidence o izdanih zdravilih na recept v letu 2013 v Sloveniji, ki smo jo pridobili od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Baza podatkov ne vsebuje podatkov o odmerku zdravil in diagnozi, zato smo upoštevali samo tiste kriterije, ki so zapisani brez takšnih pogojev. Potencialno neprimerno predpisovanje smo vrednotili na podlagi seznama EU(7)-PIM, kriterijev Beers, seznama PRISCUS in Avstrijskih kriterijev. Ostali evropski kriteriji vsebujejo zelo velik del učinkovin s specifičnimi pogoji (odmerek, čas trajanja terapije, diagnoza) ali pa so primerni za uporabo samo pri starejših skupinah (nad 75 let), zato niso bili uporabljeni v raziskavi. Uporabljeni kriteriji vrednotijo zdravila, ki so potencialno neprimerna, ne vključujejo pa nepredpisovanja zdravil, ki bi bila potrebna pri posameznem bolniku. Pomembna prednost raziskave je, da je vključena celotna populacija slovenskih starostnikov, omejitev pa, da je vrednoteno potencialno in ne dejansko neprimerno predpisovanje. To pomeni, da določeno zdravilo ni nujno kontraindicirano za posameznega starostnika, je pa potrebna previdnost in razmislek o ustrezniji alternativni. Raziskava je obsegala 345.400 starostnikov (oseb v starosti 65 let ali več, ki so v letu 2013 prejele vsaj en recept), s povprečno starostjo 75,4 let in 60 % deležem žensk. Celokupno so starostniki v letu 2013 prejeli 7.389.285 receptov, kar predstavlja 47 % vseh receptov, izdanih v Sloveniji v letu 2013. V preglednici 1 so predstavljeni absolutno število in delež receptov in oseb s potencialno neprimernimi zdravili glede na različne kriterije neprimerne predpisovanja. Delež starostnikov z najmanj enim potencialno neprimernim zdra-



Preglednica 1. Prevalenca potencialno neprimerne predpisovanja v letu 2013 v Sloveniji glede na 4 različne kriterije (celokupno število oseb: 345.400; celokupno število receptov: 7.389.285).

Table 1. The prevalence of potentially inappropriate medication use in Slovenia in 2013 according to 4 different explicit criteria (total No of persons: 345,400; total No of prescriptions: 7,389,285).

Eksplicitni kriterij potencialno neprimerne predpisovanja	Število starostnikov z vsaj enim potencialno neprimernim zdravilom (%)	Število starostnikov z vsaj dvema potencialno neprimernima zdraviloma (%)	Število receptov s potencialno neprimernim zdravilom (%)
EU(7)-PIM	208.085 (60,2)	94.016 (27,2)	951.079 (12,9)
Beers 2012	192.588 (55,8)	75.469 (21,8)	758.938 (10,3)
Avstrijski kriteriji	187.186 (54,2)	72.849 (21,1)	706.689 (9,6)
Seznam PRISCUS	122.255 (35,4)	26.123 (7,6)	398.696 (5,4)

vilom variira od 35,4 % (seznam PRISCUS) do 60,2 % (seznam EU(7)-PIM). Približno četrtnina starostnikov z vsaj enim receptom ima predpisano več kot eno potencialno neprimerno zdravilo glede na seznam EU(7)-PIM.

Razpon potencialno neprimerne predpisovanja je glede na izbrane kriterije zelo velik. Prevalenca je največja glede na seznam EU(7)-PIM, kar je tudi pričakovano, saj je bil ta seznam narejen s sodelovanjem več evropskih držav prav z namenom, da se vključi zdravila, ki so dostopna na različnih evropskih tržiščih. Ostali sezname izhajajo iz ene države, zato pogosto ne vključujejo zdravil, ki so potencialno neprimerna, niso pa dostopna v konkretni državi. Po drugi strani si kriteriji tudi niso povsem enotni glede nekaterih učinkovin, ki so sicer povsod dostopne, na primer diklofenak. Te razlike izhajajo iz metodologije razvijanja seznamov, ki vključuje doseganje soglasja med več strokovnjaki. Prav zato ni mogoče enostavno določiti optimalnih kriterijev za Slovenijo, saj je potreben tudi konsenz stroke.

V preglednici 2 je predstavljena populacija starostnikov z vsaj enim potencialno neprimernim zdravilom glede na EU(7)-PIM v primerjavi s populacijo starostnikov z vsaj enim izdanim receptom glede na spol, starost in regijo. Več potencialno neprimernih zdravil je predpisanih ženskam in starejšim osebam (nad 75 let). Tudi med slovenskimi regijami so opazne razlike. Najmanjši delež starostnikov s potencialno neprimernimi zdravili smo glede na EU(7)-PIM v letu 2013 imeli v Osrednjeslovenski (55,6 %) in Gorenjski regiji (55,6 %), največjega pa v Pomurski (65,1 %) in Posavski regiji (65,3 %).

5 PRIMERJAVA MED SLOVENIJO IN OSTALIMI DRŽAVAMI

Sistematični pregled prevalence potencialno neprimerne predpisovanja v Evropi (9) poroča povprečno prevalenco

22,6 % (95 % CI: 19,2-26,7 %), kar je bistveno manj od rezultatov raziskave za Slovenijo (35,4 % glede na seznam PRISCUS; 60,2 % glede na seznam EU(7)-PIM). V Avstriji (24) poročajo 37,3 % prevalenco, izmerjeno na podlagi PRISCUS liste, vendar je ta raziskava vključevala samo osebe, ki imajo več kot 5 zdravil, podatek za Slovenijo pa izhaja iz populacije vseh starostnikov z vsaj enim zdravilom. Podobno so tudi na Hrvaškem (25) objavili raziskavo na populaciji oseb z več kot 5 zdravili in poročajo 62,4 % prevalenco. Raziskavo so izvedli z uporabo liste zdravil Matanovic, ki je narejena na osnovi liste Beers in drugih že objavljenih kriterijev in je prilagojena za hrvaški zdravstveni sistem (25). Ker so uporabili drugačen seznam zdravil in drugačno populacijo, direktna primerjava s Slovenijo ni možna. V Italiji je delež oseb z vsaj enim neprimernim zdravilom 27,9 % na podlagi Italijanskih kriterijev Maio (26) oziroma 25,8 % na podlagi seznama Beers 2003 (16), prevalenca za Slovenijo pa je določena na podlagi seznama Beers 2012, kar onemogoča neposredno primerjavo. V Nemčiji približno 23 % starostnikov prejema potencialno neprimerna zdravila glede na seznam PRISCUS (27), kar je precej manj kot v Sloveniji (35,4 % glede na seznam PRISCUS).

Prva raziskava potencialno neprimerne predpisovanja med slovenskimi starostniki je bila izvedena leta 2006 (28). Delež slovenskih starostnikov z vsaj enim neprimernim zdravilom v letu 2006 je bil 22,4 % glede na merila Beers 2002 (28), za leto 2013 pa je prevalenca 55,8 % na podlagi meril Beers 2012. Potrebno je upoštevati, da so se merila Beers v zadnjih 10 letih zelo nadgradila in dopolnila, kar je najverjetneje glavni razlog za tako veliko povečanje deleža oseb s potencialno neprimernimi zdravili v Sloveniji.

Ne glede na metodološke razlike med raziskavami, ki onemogočajo neposredno primerjavo, je jasno, da je obseg potencialno neprimerne predpisovanja v Sloveniji visok v primerjavi z ostalimi evropskimi državami. Ukrepi na tem področju lahko zmanjšajo delež potencialno neprimernih

Preglednica 2. Značilnosti populacije starostnikov s potencialno neprimernimi zdravili glede na EU(7)-PIM v primerjavi s starostniki z vsaj enim izdanim receptom v letu 2013.

Table 2. Characteristics of the elderly with at least one inappropriate medication according to the EU(7)-PIM list compared to the elderly with at least one prescription in 2013.

Značilnost	Starostniki z vsaj enim potencialno neprimernim zdravilom – EU(7)-PIM (N=208.085)		Starostniki z vsaj enim izdanim receptom (N=345.400)
	N	%*	N
Spol			
Ženski	129.841	62,7	207.074
Moški	78.244	56,6	138.326
Starostna skupina			
65 do 74	98.457	56,9	173.012
75 let in več	109.628	63,6	172.388
Povprečna starost (SD), leta	75,8 (7,3)	/	75,4 (7,3)
Regija			
Pomurska	13.677	65,1	20.995
Podravska	34.907	62,1	56.232
Koroška	7.510	62,9	11.943
Savinjska	27.023	63,6	42.456
Zasavska	4.789	59,8	8.014
Posavska	7.765	65,3	11.894
Jugovzhodna Slovenija	13.823	61,5	22.481
Osrednjeslovenska	48.179	55,6	86.705
Gorenjska	19.295	55,6	34.688
Primorsko-notranjska	5.539	61,6	8.995
Goriška	14.014	64,4	21.772
Obalno-kraška	11.235	60,0	18.723

*Delež je izračunan glede na populacijo z vsaj enim izdanim receptom v letu 2013.

zdravil med starostniki in s tem tudi zmanjšajo pojav težav povezanih z zdravili pri tej populaciji.

6 NAJPOGOSTEJE PREDPISANE POTENCIALNO NEPRIMERNE UČINKOVINE V SLOVENIJI

V Sloveniji so bile najpogosteje predpisane potencialno neprimerne učinkovine iz skupine psiholeptikov, predvsem

benzodiazepini (ATC N05) in zdravila s protivnetnim in protivnetnim učinkom (ATC M01). V manjših deležih pa so bile izdane tudi številne učinkovine iz drugih farmakoloških skupin, na primer antipsihotiki, antitrombotiki, antihipertenzivi, estrogeni, antidiabetiki, urološki spazmolitiki in drugi.

V preglednici 3 so podrobneje predstavljene potencialno neprimerne učinkovine iz najpogosteje izdanih skupin zdravil glede na 3. raven ATC klasifikacije, glavni razlogi za pre-



Preglednica 3. Najpogosteje izdane potencialno neprimerne skupine učinkovin v Sloveniji v letu 2013 glede na 3. raven ATC klasifikacije po EU(7)-PIM, glavni razlogi za previdnost, previdnostni ukrepi ob uporabi in primernejše alternative glede na seznam EU(7)-PIM.

Table 3. The most frequently prescribed potentially inappropriate medication in Slovenia in 2013 according to ATC level 3 using the EU(7)-PIM list, main reason, special considerations and alternative drugs and therapies according to the EU(7)-PIM list.

Skupina učinkovin* Št. starostnikov (N _{OS}) Št. receptov (N _{RP})	Najpogostejše učinkovine (delež receptov)	Razlogi za potencialno neprimernost	Previdnostni ukrepi ob uporabi	Primernejše alternative
Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila N _{OS} : 85.519 N _{RP} : 192.498	Diklofenak (70,2) Etorikoksib (11,2) Meloksikam (8,7) Ketoprofen (8,7)	Visoko tveganje za krvavitve v GIT traktu, ulceracije, perforacije, ki so lahko smrtne, srčno-žilne kontraindikacije.	Začetek z nizkimi odmerki, čim krajši čas jemanja, sočasna uporaba inhibitorjev protonske črpalke.	Paracetamol Ibuprofen ↓D †t Naproksen ↓D †t Opioidi z nizkim tveganjem za delirij (nalokson, morfin, oksikodon, buprenorfin, hidromorfon)
Anksiolitiki N _{OS} : 66.423 N _{RP} : 181.463	Bromazepam (42,3) Alprazolam (39,8) Diazepam (16,2) Medazepam (1,6)	Povečano tveganja za padec in zlom kolka, ki je največje v prvih 14 dneh jemanja in narašča z odmerkom, podaljšan reakcijski čas, možnost psihiatričnih reakcij, upad kognitivne funkcije in depresija.	Uporaba najnižjih možnih odmerkov, do polovice običajnih odmerkov, čim krajši čas jemanja.	Nefarmakološki ukrepiKratkodelujoči benzodiazepini ↓DAntidepresivi z anksiolitičnimi lastnostmi (SSRI)Nekateri antipsihotiki v nizkih odmerkih Če se uporabljajo kot hipnotiki: glej Hipnotiki in sedativi
Hipnotiki in sedativi N _{OS} : 8.153 N _{RP} : 27.287	Klometiazol (33,6) Midazolam (28,8) Flurazepam (23,3) Nitrazepam (14,3)	Klometiazol: supresija dihalnega centra Midazolam, Flurazepam, Nitrazepam: tveganje za padec in zlom kolka, podaljšan reakcijski čas, psihiatrične reakcije, zmanjšana kognitivna funkcija in depresija.	Uporaba najnižjih možnih odmerkov, do polovice običajnih odmerkov, čim krajši čas jemanja.	Kratkodelujoči benzodiazepini ↓D Zolpidem ↓D Trazodon Pasijonka Nefarmakološki ukrepi
Antidepresivi N _{OS} : 9.892 N _{RP} : 32.856	Paroksetin (40,1) Amitriptilin (18,5) Venlafaksin (19,0) Fluoksetin (7,8)	Paroksetin: Večje tveganje za umrljivost, epileptične napade, padce in zlome, ACh neželeni učinki. Amitriptilin: Ach neželeni učinki, upad kognitivne funkcije, večje tveganje za padce. Venlafaksin: Večje tveganje za umrljivost, samomor, kap, epileptične napade, krvavitve v GIT traktu, padce in zlome. Fluoksetin: neželeni učinki na CŽS, hiponatriemija.	Uporaba nižjih odmerkov. Amitriptilin: uporaba za zdravljenje nevropatske bolečine je lahko primerna (koristi odtehtajo tveganja)	Nefarmakološki ukrepi SSRI (razen fluoksetina, paroksetina in fluvoksamina) Trazodon Mirtazapin
Antiaritmiki N _{OS} : 29.968 N _{RP} : 98.497	Metildigoksin (42,0) Trimetazidin (22,1) Amjodaron (15,3) Propafenon (10,0)	Metildigoksin: povečane občutljivosti na digitalisove glikozide in tveganja za zastrupitve. Trimetazidin: možnost nastanka ali poslabšanja simptomov PB; posebna pozornost pri bolnikih z ledvično okvaro Amjodaron: tveganje za aritmijo torsades de pointes. Propafenon: visoko tveganje za interakcije med zdravili.	Previdno pri odmerkih na splošno in pri okrnjeni ledvični funkciji.	Za metildigoksin: pri atrijski fibrilaciji - zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (razen pindolol, propranolol, sotalol, labetalol); pri srčnem popuščanju - diuretiki in zaviralci ACE. Trimetazidine in amjodaron: niso navedene alternative. Propafenon: zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (razen pindolol, propranolol, sotalol, labetalol).

* Samo določene (ne vse) učinkovine iz posamezne ATC skupine so na seznamu potencialno neprimernih zdravil. Predstavljene so samo najpogostejše štiri.

N_{OS}: število oseb, N_{RP}: število receptov. ↓D: v nizkih odmerkih; †t: kratek čas jemanja; ACh: antiholinergični; GIT: gastrointestinalni trakt; CŽS: centralni živčni sistem; PB: Parkinsonova bolezen; ACE: angiotenzinska konvertaza.

vidnost pri teh učinkovinah in primernejše alternative. Preglednica je povzeta po seznamu EU(7)-PIM (12). Ostali kriteriji v večjem delu navajajo podobno, obstajajo pa pomembne razlike. Kar nekaj razlik je pri skupini nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih učinkovin. Diklofenak na seznamu PRISCUS ni naveden kot neprimerna učinkovina, je pa naveden pri ostalih treh kriterijih. Ibuprofen in naproksen v nizkih odmerkih se priporočata kot alternativo potencialno neprimernim nesteroidnim antirevmatikom glede na EU(7)-PIM, po drugi strani pa sta navedena kot potencialno neprimerni učinkovini ne glede na odmerek pri kriterijih Beers 2012 in Avstrijskih kriterijih. Pri Avstrijskih kriterijih je kot alternativa dodatno naveden še metamizol. Zolpidem, ki je ena najpogostejše izdanih učinkovin iz skupine hipnotikov in sedativov, je v večini kriterijev naveden kot potencialno neprimerna učinkovina samo v višjih odmerkih (>5mg/dan), razen pri kriterijih Beers, kjer je naveden brez odmerka, priporoča pa se izogibanje daljši uporabi (več kot 90 dni).

Do razlik med posameznimi kriteriji prihaja iz različnih razlogov. Velikokrat je to dostopnost posameznih učinkovin na določenem tržišču, saj so kriteriji večinoma prirejeni posebej za določeno državo. Drugi razlog pa je v razvoju kriterijev. Na uvrstitev določene učinkovine med potencialno neprimerne učinkovine vpliva nivo dokazov, ki je na voljo v času razvoja oziroma posodobitve kriterijev in soglasja strokovnjakov, ki sodelujejo pri razvoju posameznih kriterijev.

7 SKLEP

Obseg potencialno neprimerne predpisovanja v Sloveniji je v primerjavi z ostalimi evropskimi državami dokaj visok. Bolj izpostavljene so ženske in starostniki nad 75 let, glede na slovenske regije pa so najmanj izpostavljeni v Osrednjeslovenski in Gorenjski regiji. Najpogostejše potencialno neprimerne učinkovine so iz skupine nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih učinkovin in benzodiazepinov. Ukrepi na tem področju lahko vodijo do zmanjšanja težav povezanih z zdravili, pomembno pa se je zavedati omejitev različnih orodij potencialno neprimerne predpisovanja. Potencialno neprimerna zdravila so lahko pomembno vodilo pri odločanju o zdravljenju starostnika, vedno pa je za končno odločitev o primernosti zdravil potrebna indivi-

dualna klinična presoja za vsakega posameznega starostnika.

8 ZAHVALA

Zahvaljujemo se Martini Zirdum in Špeli Žerovnik za pomoč pri analizi podatkov.

9 LITERATURA

1. World health organization, 2015. *World report on ageing and health 2015*.
2. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. *Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?* *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):173-84.
3. Kaufmann CP, Temp R, Hersberger KE, Lampert ML. *Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools*. *European journal of clinical pharmacology*. 2014 Jan;70(1):1-11.
4. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. *Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention*. *Drugs Aging*. 2012 Jun 1;29(6):437-52.
5. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015 Nov;63(11):2227-46.
6. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. *START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients*. *Age Ageing*. 2007 Nov;36(6):632-8.
7. Gallagher P, O'Mahony D. *STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria*. *Age and ageing*. 2008 Nov;37(6):673-9.
8. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2*. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8.
9. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. *Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;71(12):1415-27.
10. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. *Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies*. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):158-69.
11. Holt S, Schmiedl S, Thurmman PA. *Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list*. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(31-32):543-51.
12. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmman PA. *The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries*.



- European journal of clinical pharmacology*. 2015 Jul;71(7):861-75.
13. Mann E, Bohmdorfer B, Fruhwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Duckelmann-Hofer C, et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012 Mar;124(5-6):160-9.
 14. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European journal of clinical pharmacology*. 2007 Aug;63(8):725-31.
 15. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):153-9.
 16. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2010 Apr;35(2):219-29.
 17. Mimica Matanovic S, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;68(8):1123-38.
 18. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Bottner C, Thurmann P. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One*. 2016;11(2):e0146811.
 19. Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):438-47.
 20. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Kenny RA, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing according to STOPP and START and adverse outcomes in community-dwelling older people: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;82(3):849-57.
 21. Muhlack DC, Hoppe LK, Weberpals J, Brenner H, Schottker B. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age With Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Mar 01;18(3):211-20.
 22. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Oct;38(5):360-72.
 23. Zirdum M. Raziskava ambulantnega predpisovanja potencialno neprimernih zdravil starostnikom v Sloveniji v letu 2013. 2016. Magistrska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.
 24. Koper D, Kamenski G, Flamm M, Bohmdorfer B, Sonnichsen A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):313-9.
 25. Popovic B, Quadranti NR, Matanovic SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;70(6):737-44.
 26. Amos TB, Keith SW, Del Canale S, Orsi P, Maggio M, Baccarini S, et al. Inappropriate prescribing in a large community-dwelling older population: a focus on prevalence and how it relates to patient and physician characteristics. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2015 Feb;40(1):7-13.
 27. Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly : an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014 Oct;126(19-20):604-12.
 28. Nerat T, Kos M. Analysis of Inappropriate Medication Prescribing in Slovenian Elderly Patients Based on the Beers and Laroche Criteria. *Zdravstveno Varstvo*. 2011;50(1):34-44.

ZDRAVLJENJE DEPRESIJE PRI STAROSTNIKI H TREATING DEPRESSION IN THE ELDERLY

AVTOR / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec.

*Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Studenec 48, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

1 DEPRESIJA V STAROSTI

Depresija v starosti je pogost in resen zdravstveni problem, ki je povezan s sočasno obolevnostjo, invalidnostjo, slabšim funkcioniranjem, povečanimi zdravstvenimi stroški, slabšimi izidi pri zdravljenju somatskih bolezni ter povečano umrljivostjo (vključno s samomorilnostjo)(1, 2). Depresija je pri starostnikih najpogostejša motnja razpoloženja (3). Čeprav lahko na primarnem nivoju pogosto srečujemo starejše paciente z depresijo in je zdravljenje depresije pri starostnikih enako učinkovito kot pri mlajši populaciji, je bolezen pogosto neprepoznana in ni ustrezno zdravljena (1, 2). Glede na podatke, naj bi starostniki pomembno manjkrat prepoznali depresivne simptome kot mlajši in jih tako običajno pripišejo normalnemu staranju in somatski bolezni ter tako ne poiščejo primernega zdravljenja zanje.

POVZETEK

Depresija v starosti pogosto ni prepoznana in ni ustrezno zdravljena. Vzrok je običajno drugačna klinična slika kot pri mlajši populaciji ter prepletenost simptomov s sočasnimi bolezenskimi stanji (anksioznost, bolečinski sindromi, demenca itd.). Vendar pa depresija lahko pomembno vpliva na izide zdravljenja sočasnih bolezni, na kakovost življenja, stroške zdravljenja in na samo umrljivost. Zdravljenje depresije pri starostnikih je enako učinkovito kot pri mlajši populaciji. Prvi izbor zdravljenja je monoterapija z antidepresivom iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Priporočeni so manjši začetni odmerki in počasnejše titriranje odmerka, vendar je pomembno, da se za ustrezen odgovor tudi pri starostnikih doseže terapevtski odmerek antidepresiva. V primeru nepopolnega odgovora na terapevtski odmerek antidepresiva se najprej priporoča zamenjava z antidepresivom iz druge terapevtske skupine in šele nato sledi dodajanje drugih zdravil, ki imajo antidepresivni učinek.

KLJUČNE BESEDE:

Depresija, starostnik, sočasna obolenja, antidepresivi (SSRI), atipični antipsihotiki

ABSTRACT

Late-life depression is often unrecognized and under-treated. The cause is usually a different clinical picture as in the younger population, and similarity of symptoms of comorbidities (anxiety, pain syndromes, dementia, etc.). However, depression can significantly affect the outcome of treatment of concurrent diseases, quality of life, treatment costs and mortality. Treatment of depression in the elderly is as effective as in the younger population. The first choice of treatment is a monotherapy with an antidepressant, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Lower starting doses and slower dose titration is recommended, but it is important to also achieve full therapeutic dose in the elderly for an optimum response. For treatment failure it is first recommended to switch to an antidepressant from different therapeutic class, and after that to augment with other medicines.

KEY WORDS:

Depression, elderly, comorbidity, antidepressants (SSRIs), atypical antipsychotics.



Prav tako lahko bolnik kot tudi zdravnik objektivno ne dojemata depresije kot bolezni, ki potrebuje zdravljenje (2). Glede na klinične izkušnje se depresija v starosti tudi kvalitativno razlikuje od depresije pri mlajši populaciji. Somatizacija, hipohondrija, psihomotorna upočasnenost, agitacija in psihoza so pogosto del klinične slike (2, 4). Poleg tega je depresija v starosti povezana s kognitivnimi motnjami, fizično nezmožnostjo in anksioznostjo, ki naj bi bila glede na obsežno naturalistično študijo prisotna pri približno 50% bolnikov starih med 55 in 85 let (2, 5). Sočasna obolevnost z anksioznostjo je lahko še posebej problematična, saj v primeru, da so somatske težave v ospredju, lahko prihaja do napačne diagnoze ali neustreznega zdravljenja z anksiolitiki, hipnotiki in analgetiki. Za depresijo v starosti je tudi bolj verjetno, da postane kronična s pogostimi ponovitvami, kar je povezano z večjim številom sočasnih obolenj (1). Starostniki z depresijo, predvsem moški, naj bi imeli tudi povečano tveganje za samomor in večjo verjetnost za izvedbo samomora kot mlajši bolniki (1, 2). Depresija v starosti pa predstavlja tudi povečano tveganje za razvoj demence (2). Za depresijo pri starostnikih je značilno tudi, da je mejna depresivna simptomatika dvakrat bolj pogosta kot velika depresija (klasifikacija po DSM-V), vendar pa med njima pri starostnikih ni bistvenih razlik v vplivu na klinične, socialne in stroškovne izide (1, 2). Prevalenca velike depresije v populaciji starostnikov naj bi bila približno 10%, medtem ko je pri mlajši populaciji 19% do 23%. (1).

Za bolnike, ki doživijo prvo epizodo depresije v starosti, je manj verjetna družinska obremenjenost z depresijo oziroma z ostalimi duševnimi motnjami, kot pri mlajših bolnikih, kar pomeni, da genetski oziroma družinski dejavniki manj prispevajo k nastanku depresije v starosti. Dejavniki tveganja za nastanek depresije v starosti so: ženski spol, socialna izolacija, vdovstvo, ločitev, slabši socialno ekonomski status, sočasna bolezenska stanja, nenadzorovana bolečina, nespečnost, funkcionalne in kognitivne motnje (1). Prevalenca depresije je povečana pri boleznih CŽS, kot na primer pri demenci, Parkinsonovi bolezni in možganski kapi, kot tudi pri sistemskih boleznih, na primer pri sladkorni bolezni in srčno žilnih boleznih (2). Tako je prevalenca depresije pri hospitaliziranih geriatričnih bolnikih 30%, pri bolnikih z možgansko kapjo, miokardnim infarktom, rakom pa celo več kot 40%, medtem ko je prevalenca depresije za starostnike v populaciji med 2 in 10% (1). Prevalenca depresije pri Alzheimerjevi bolezni je približno 30%, vendar pa je ta lahko tudi v razponu od 0 do 86%, kar je povezano s težavo pri definiciji in diagnozi depresije pri demenci (2).

2 ZDRAVLJENJE

Zdravljenje depresije ima lahko koristne učinke na zdravstvene izide pri bolnikih s kroničnimi bolezenskimi stanji, kot na primer pri kronični bolečini, sladkorni bolezni, osteoartritisu, itd (1). Kar nekaj študij namreč nakazuje pomemben vpliv depresije na umrljivost, na primer:

- depresija po miokardnem infarktu naj bi povečalo smrtnost za štirikrat (6),
- bolniki z depresijo po kapi, naj bi imeli 3,4 krat večjo možnost, da umrejo v obdobju naslednjih 10 let (7, 8),
- velika depresivna motnja ob namestitvi v dom starejših občanov je predstavljal dejavnik tveganja za umrljivost v enem letu neodvisno od somatskega stanja in je povečala verjetnost za smrt za 59% (9).

Učinkovitost zdravljenja depresije v starosti je odvisna od več dejavnikov: zdravljenja sočasnih bolezenskih stanj, prilagoditve farmakoterapije in ostalih intervencij za posameznega bolnika, spremljanja neželenih učinkov in učinkovitosti terapije ter sodelovanja bolnika pri jemanju zdravil. Pri zdravljenju depresije pri starostnikih je še posebej pomembno:

- ocena samomorilnosti,
- ocena psihotičnih simptomov, brezupnosti, nespečnosti, podhranjenosti,
- sočasna uporaba zdravil z zaviralnim učinkom na centralni živčni sistem (CŽS) (benzodiazepini, opiat, itd.) ter zloraba alkohola.
- upoštevanje ostalih bolezenskih stanj pogosto povezanih z depresivnimi simptomi: neprepoznana bolezen ščitnice, sladkorna bolezen. Poleg tega so lahko bolečinski sindromi ovira pri odgovoru na zdravljenje depresije in jih je potrebno zdraviti sočasno z depresijo,
- določitev zgodovine predhodnih depresivnih epizod, čas nastanka depresije, predhodno zdravljenje z zdravili in izid ter čas predhodne remisije, če je bila dosežena,
- določitev družinske obremenjenosti z depresijo in odziv na zdravljenje (1).

Prvi izbor za zdravljenje depresije je psihoterapija in zdravljenje z antidepressivi (1, 2). Pri subsindromalni (kjer posameznikovi depresivni simptomi še ne ustrezajo kriterijem za veliko depresijo) in blagi obliki depresije so lahko za izboljšanje dovolj že psihosocialni ukrepi. Te vključujejo povečan socialni stik, pomoč pri dostopu do lokalnih dogodkov, dnevnihih centrov, itd (2). Glede na dokaze randomiziranih študij naj bi tudi strukturirani programi te-

lovadbe izboljšali simptome depresije pri starostnikih (10). Za blago obliko depresije se v primeru, ko začetni podporni ukrepi niso več dovolj, priporoča psihoterapijo ali zdravljenje z antidepresivi, medtem ko se za zmerne in hude oblike priporoča kombinacija obojega (1, 2).

2.1 IZBIRA ZDRAVILA

Sistematičen pregled 26 randomiziranih študij, ki so primerjale različne skupine antidepresivov pri bolnikih, starih nad 55 let, ni pokazal razlik v učinkovitosti med posameznimi skupinami. Vendar pa je bila pri tricikličnih antidepresivih (TCA) povečana stopnja opustitve terapije zaradi neželenih učinkov kot pri selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI) (1, 11). To pomeni, da je pri izbiri zdravila pomemben predvsem profil njegovih neželenih učinkov.

Čeprav običajno velja, da je za učinek antidepresiva potrebno počakati štiri do šest tednov po uvedbi zdravila, pa je pri starostnikih lahko ta interval še daljši, in sicer osem do dvanajst tednov ali celo 16 tednov po uvedbi. Zaradi povečanega tveganja za aditivne neželene učinke in interakcije med zdravili se priporoča monoterapija z antidepresivom. Začetni priporočeni odmerki so večinoma za polovico manjši od običajnih začetnih odmerkov, zaradi od starosti odvisnega zmanjšane metabolizma oziroma izločanja učinkovine. S tem se prepreči ali zmanjša nastanek začetnih neželenih učinkov, kar potem lahko dolgoročno pozitivno vpliva na sodelovanje pri jemanju zdravila oziroma vztrajanje na terapiji. Vendar pa je pri tem potrebna pozornost, saj se pri starostnikih pogosto dogaja, da je depresija premalo zdravljena oziroma ni dosežen ustrezen terapevtski odmerek. Ustrezen terapevtski odmerek namreč poveča možnost popolne remisije (1).

Priporočen čas trajanja terapije z antidepresivi je pri prvi epizodi unipolarne velike depresije šest do 12 mesecev po dosegu polne remisije (1). National institute for health and care excellence (NICE) smernice priporočajo najmanj šest mesecev pri enkratni epizodi ter vsaj 2 leti pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev (12). Ker imajo starostniki večje tveganje za ponovitev bolezni, se priporoča daljše zdravljenje z antidepresivi, vendar pa optimalni čas glede na študije še ni jasen (1, 2). Prav tako manjkajo podatki glede varnosti kronične uporabe antidepresivov pri sočasnih obolenjih (1). Tako se priporoča praktičen pristop z rednim pregledom depresivnih simptomov, neželenih učinkov, sočasnih obolenj in trenutnih psihosocialnih stresorjev z vključitvijo bolnika v proces odločitve o nadaljevanju terapije (2). Pred ukinitvijo vzdrževalne terapije z antidepresivom se priporoča izobraževanje bolnika o spremljanju sim-

ptomov za ponovitev bolezni in o ponovnem začetku zdravljenja ob zagonu bolezni (1).

2.1.1. Antidepresivi

2.1.1.1. Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Prva izbira za zdravljenje depresije pri starostnikih so antidepresivi iz skupine SSRI, predvsem zaradi boljše prenosljivosti, enostavne uporabe in večje varnosti, še zlasti ob predoziranju (1). Prav tako so običajno najbolj varna izbira ob sočasnih somatskih obolenjih. Čeprav njihov metabolizem poteka večinoma preko encimskega sistema citokrom P450 in je tako večja verjetnost za interakcije z ostalimi zdravili, pa tudi med posameznimi SSRI obstajajo določene razlike. Tako imajo manjše tveganje za interakcije preko CYP450 citalopram, escitalopram in sertralin. Neželeni učinki, ki so lahko problematični pri starostnikih, so antiholinergični učinki, ortostatska hipotenzija in sedacija, ki pa so bolj pogosti pri tricikličnih antidepresivih kot pri SSRI. Tveganje za te neželene učinke se lahko zmanjša z manjšimi začetnimi odmerki in počasno titracijo odmerkov (2). Izmed SSRI imata večje antiholinergične učinke paroksetin in fluoksetin, ki zato nista najbolj primerna pri bolnikih s pridruženom demenco (13). Pri fluoksetinu je potrebna dodatna previdnost ob ukinjanju oziroma menjavi antidepresiva zaradi njegove dolge razpolovne dobe. Dodatni potencialni neželeni učinki SSRI, ki so lahko problematični pri starostnikih, so parkinsonizem, akatizija, anoreksija, sinusna bradikardija in hiponatremija (1). Tveganje za hiponatremijo, povzročeno z antidepresivi, se povečuje s starostjo, dejavniki tveganja so tudi ženski spol, majhna telesna masa, zmanjšana ledvična funkcija ter sočasna zdravila, ki jo lahko povzročijo (npr. diuretiki). Predvsem v prvih mesecih terapije s SSRI se tako priporoča bolj pozorno spremljanje vrednosti serumskega natrija (2). Starostniki na terapiji s SSRI imajo tudi povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve, tako zgornjega kot spodnjega trakta. Glede na ogroženost (sočasna obolenja prebavnega trakta npr. ulkus želodca ali sočasna zdravila, ki povečujejo tveganje za gastrointestinalne krvavitve npr. nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAR), peroralni antitrombotiki itd.) se lahko za zmanjšanje tveganja za krvavitve uporabijo zaviralci protonske črpalke. (1, 2). Pri starostnikih na terapiji s SSRI so poročali tudi o zlomih zaradi krhkosti kosti, oziroma zlomih, povzročenih z minimalno travmo, predvsem pri starostnikih s številnimi sočasnimi obolenji (nevrobiološkimi) ali polifarmakoterapijo. V prvem mesecu terapije s SSRI je potrebna tudi večja pozornost zaradi povečanega tveganja za samomor, predvsem pri moških, ter za podalj-



šanje QT dobe, predvsem pri citalopramu oziroma escitalopramu (1). Dejavniki tveganja za podaljšanje QT dobe poleg zdravil so med drugim tudi starost, ženski spol, bolezni srca (npr. miokardna hipertrofija), kongenitalni QT sindrom, bradikardija, elektrolitsko neravnovesje (hipokalemija, hipomagnezija) ter plazemske koncentracije zdravil, zato na primer odmerki citaloprama pri starostnikih ne sme biti večji od 20 mg/dan (1, 14, 15).

Čeprav so SSRI na splošno dobro sprejeti in priporočeni, pa niso bolj učinkoviti od starejših antidepresivov. Primerjalne študije med antidepresivi pri starostnikih so pokazale, da je razlika v klinični učinkovitosti majhna, da je širok razpon v odgovoru na placebo in da kar nekaj starostnikov ostane z rezidualno depresivno simptomatiko (1, 16, 17, 18). Za hude oblike melanholične in psihotične depresije so SSRI pa tudi SNRI verjetno manj učinkoviti od ostalih antidepresivov (tricikličnih) (1, 16, 19).

2.1.1.2 Zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

SNRI, med katere uvrščamo duloksetin in venlafaksin, se trenutno uporabljajo pri starostnikih kot druga izbira, ko terapija s SSRI ni uspešna. Predvsem so uporabni pri depresiji s pridruženo bolečinsko simptomatiko. Primerjalnih študij pri starostnikih med SSRI in SNRI primanjkuje (1). V eni od študij naj bi pri starostnikih v domu za starejše občane venlafaksin izkazoval slabšo prenosljivost kot sertralina (1, 20). SNRI so načeloma varni pri večini starostnikov, s podobnimi tveganji kot pri SSRI (hiponatremija, GIT krvavitve, serotoninški sindrom itd.), vendar pa pri SNRI obstaja povečano tveganje za od odmerka odvisno povečanje krvnega tlaka (1). Za pridružene srčne bolezni je bolj problematičen venlafaksin, saj lahko podaljšuje QT dobo (21). Pri duloksetinu pa je pomembna previdnost ob kombinaciji z močnimi zaviralci CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, kofein, itd.), saj povečujejo plazemske koncentracije duloksetina in se njihova sočasna uporaba ne priporoča. Potrebna je pozornost pri sočasni uporabi induktorjev CYP1A2, npr. karbamazepina, nikotina, itd. Tako imajo kadilci v primerjavi z nekadilci za skoraj 50% nižje plazemske koncentracije duloksetina (22, 23).

2.1.1.3 Ostali antidepresivi (mirtazapin, bupropion, agomelatin, trazodon, triciklični antidepresivi)

Mirtazapin je tudi zdravilo drugega izbora. Učinkovit je pri starostnikih z nespečnostjo, agitacijo in nemirom, anoreksijo ali izgubo apetita. Koristen je lahko tudi pri bolnikih s parkinsonizmom, esencialnim tremorjem in slabosti po kemoterapiji. Pogosti neželeni učinki mirtazapina so sedacija,

še posebej ob uvedbi in manjših odmerkih, povečanje apetita in telesne mase, suha usta in zaprtje (1). Zelo redko lahko povzroča agranulocitozo (24). Sedativni učinek mirtazapina se zmanjšuje ob večanju odmerka, ko noradrenergični učinek prevladuje nad antihistaminergičnim (1).

Bupropion je aktivirajoč antidepresiv, zato je primeren za bolnike, ki opisujejo letargijo, sedacijo preko dneva in utrujenost. Bupropiona se ne priporoča pri bolnikih z epilepsijo, pri odvajanju od alkohola, bulimiji nevrosi ter sočasni uporabi benzodiazepinov in ostalih učinkovin z zaviralnim učinkom na CŽS. Pri starostnikih je potrebna previdnost tudi zaradi povečanega tveganja za hipertenzijo (1).

Agomelatin ima dovoljenje za promet v Evropi, v Združenih državah Amerike pa ne (1). Problematičen je zaradi potencialne hepatotoksičnosti, prav tako pa je potrebna previdnost glede interakcij, saj je močan CYP1A2 substrat in je zato uporaba močnih zaviralcev CYP1A2 kontraindicirana (25). Podatki za uporabo pri starostnikih so pomanjkljivi. Glede na študijo, izvedeno na starostnikih, pa je njegova učinkovitost primerljiva s placebom (1).

Trazodon se pogosto uporablja kot dodatni antidepresiv, predvsem kot uspavalno in šibak sedativ, še posebej pri manjših odmerkih. Antidepresivni učinek trazodona se kaže šele pri večjih odmerkih, pri katerih pa se poveča tudi tveganje za ortostatsko hipotenzijo in prekomerno sedacijo preko dneva, kar omejuje njegovo uporabo pri starostnikih. Pri starostnikih se je priporočljivo izogibati enkratnim odmerkom večjim od 100 mg. Trazodon lahko povzroča hiponatremijo in zelo redko pripapizem ter podaljšanje QT dobe (1, 26). Previdnost je potrebna pri bolniki z boleznimi srca, kot so angina pectoris, motnje prevodnosti in nedavni miokardni infarkt (26).

Triciklični antidepresivi (TCA) so uporabni pri terapevtski neučinkovitosti antidepresivov prvega izbora. Nekaj študij naj bi tudi pokazalo večjo učinkovitost TCA pri starostnikih z melanholično in psihotično depresijo. TCA je potrebno previdno uporabljati pri srčnih bolnikih, pri bolnikih z motnjami srčnega ritma, z glavkomom z ozkim zakotjem, z zadrževanjem urina in benigno hiperplazijo prostate. Lahko povzročijo ali poslabšajo ortostatsko hipotenzijo in zaprtje, pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo pa lahko poslabšajo oziroma povzročijo zmedenost (1).

Reverzibilni zaviralci monoaminooksidaze A (RIMA), edini predstavnik je moklobemid, niso zdravilo prvega ali drugega izbora v zdravljenju depresije, predvsem zaradi povečanega tveganja za resne neželene učinke, serotoninškega sindroma in hipertenzivne krize (1). Zato je sočasna uporaba RIMA in drugih antidepresivov kontraindicirana. Zdravljenje z drugim antidepresivom pričnemo šele po ukinitvi zdra-

vljenja z moklobemidom in obratno. Tveganje za hipertenzivno krizo pa je povečano ob sočasni uporabi simpatikomimetikov, z levodopo in drugimi dopaminergičnimi zdravili. Čeprav za moklobemid ni posebnih opozoril glede uživanja s tiraminom bogate hrane, se bolnikom vseeno odsvetuje pretirano uživanje sira, vina, piva, jogurta, suhih salam in čokolade. Pozornost je potrebna pri sočasni uporabi nazalnih dekongestivov in opioidov (3, 27). Moklobemid je predvsem učinkovit pri atipičnih depresijah, depresijah z melanholijo, depresivno-anksioznih stanjih in paničnih motnjah, čeprav so podatki pri uporabi za starostnike omejeni (1, 3). Kljub naštetim opozorilom pa je moklobemid običajno dobro prenosljiv. Najpogostejši neželeni učinki so hipotenzija, vrtoglavica, zaradi česar je pri starostniku pomembna pozornost zaradi povečanega tveganje za padce in zlome, ter aktivacija, agitacija, nespečnost (1, 3, 27). V primerjavi s TCA moklobemid nima neželenih učinkov na prevodnost srca (1).

2.1.2 Ostala zdravila

Poleg antidepresivov se za zdravljenje depresije lahko uporabljajo tudi druga zdravila, običajno kot dodatek terapiji z antidepresivi, saj se številni bolniki na monoterapijo z antidepresivi ne odzovejo ustrezno. Remisijo na monoterapiji z antidepresivom doseže le 28% do 47% bolnikov kljub optimalni terapiji (1). Običajno se za povečanje terapevtskega odgovora uporablja kombinacija dveh antidepresivov, najbolje iz različnih farmakoloških razredov. Vendar pa so dokazi o učinkovitosti take terapije omejeni. Randomizirane študije, ki so vključevale placebo, so dale mešane rezultate, ostale pa niso vključevale placeba. Določenim kombinacijam se je iz varnosti bolje izogibati, to velja pred-

vsem za kombinacijo RIMA z ostalimi antidepresivi (SSRI, SNRI, TCA), saj je povečano tveganje za serotoninški sindrom in hipertenzivno krizo (28). Poleg antidepresivov iz drugega farmakološkega razreda se za dodatek antidepresivom uporabljajo še atipični antipsihotiki ter litij, v tujini pa v priporočilih omenjajo tudi trijodtironin (1).

2.1.2.1 Atipični antipsihotiki (AAP)

Dodatek atipičnega antipsihotika se priporoča predvsem za akutno fazo zdravljenja unipolarne velike depresije, kadar ni ustreznega odgovora na monoterapijo z antidepresivom. Za preprečevanje ponovitev v vzdrževalni fazi so lahko učinkoviti pri bolnikih, ki so izkazovali rezistenco na več terapevtskih režimov, in so učinkovito odgovorili na sočasno terapijo z antipsihotikom, ki ga tudi dobro prenašajo. V primeru depresije s psihotičnimi simptomi se uvede antipsihotik sočasno z antidepresivom (29). Glede na študije naj bi bili učinkoviti kvetiapin, aripiprazol, olanzapin, risperidon, ziprazidon, za starostnike pa so podatki predvsem za aripiprazol in kvetiapin (1, 29). Kvetiapin je učinkovit tudi kot monoterapija pri unipolarni veliki depresiji. Odmerki antipsihotikov so običajno manjši kot za zdravljenje shizofrenije in bipolarnih motenj. Učinek antipsihotika nastopi v prvih dveh tednih terapije. Kratkotrajno zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki starostniki načeloma dobro prenašajo, čeprav lahko neželeni učinki kot akatizija, povečanje telesne mase, sedacija pomembno vplivajo na prekinitve terapije (1). Pomisleki so glede varnosti predvsem pri dolgotrajni uporabi, kjer so predvsem problematični neželeni učinki npr: metabolični sindrom, povečano tveganje za možgansko kap in umrljivost pri starostnikih s pridruženim demenco in sicer redko pri atipičnih antipsihotikih, tardivna diskinezija

Preglednica 1: Pojavnost neželenih učinkov pogosto uporabljenih atipičnih antipsihotikov pri starostnikih (13, 15, 29).

Table 1: Incidence of adverse reactions commonly prescribed atypical antipsychotics in elderly.

AP	↑TM/SB	hiperholesterolemija	EPS/TD	sedacija	Antiholinergični učinki (zaprtje, suha usta, retenca urina itd.)	Ortostatska hipotenzija	↑QT dobe
Aripiprazol	+	-	+	+	-	-	-
Kvetiapin	+++	+++	-/+	++	++	++	+++
Olanzapin	++++	++++	+	++	++	+	+
Risperidon	+++	+	+++	+	+	+*	++

* pojavnost je lahko večja na začetku terapije ali s hitrim večanjem odmerka

Okrajšave: AP: antipsihotik, TM: telesna masa, SB: sladkorna bolezen, EPS: ekstrapiramidni sindrom, TD: tardivna diskinezija.

ter nevroleptični maligni sindrom (1, 29). Antipsihotiki se med seboj razlikujejo tudi po profilu pogostih neželenih učinkov, kar lahko vpliva na izbiro antipsihotika. V Preglednici 1 so navedeni najbolj pogosto uporabljeni atipični antipsihotiki pri starostnikih in pojavnost njihovih pogostih neželenih učinkov.

2.1.2.2 Litij, trijodtironin

Čeprav rezultati študij podpirajo dodatek litija antidepresivom za izboljšanje odgovora na terapijo, pa se redko uporablja pri starostnikih zaradi ozkega terapevtskega okna in toksičnosti (1, 3). Starostniki so občutljivi tako za farmakodinamične učinke litija, saj neželeni/toksični učinki lahko nastopijo že ob priporočeni plazemski koncentraciji, kot tudi za farmakokinetične spremembe v starosti (zmanjšana ledvična funkcija), ki lahko pomembno vplivajo na izločanje litija in s tem na povečano tveganje za predoziranje. Pri starostnikih je priporočljiva uporaba za polovico manjših odmerkov in vzdrževanje plazemske koncentracije v spodnjem delu razpona priporočenih plazemskih koncentracij litija (0,4 do 0,9 mmol/l). Za starostnike so poleg vseh neželenih učinkov, ki so prisotni pri mlajši populaciji, še dodatno obremenjujoči neželeni učinki na CŽS: tremor (znak blage toksičnosti litija), ataksija, zabrisan govor, poslabšanje parkinsonskega tremorja, inkontinenca, mioklonus, zaspanost in kognitivna stanja podobna demenci. Problematične so interakcije s tiazidnimi diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze in NSAR (3). Učinkovitost litija pri depresiji naj bi bila primerljiva dodatku trijodtironina ali dodatnega antidepresiva (1).

V tujini kot dodatek k terapiji z antidepresivom omenjajo tudi terapijo s trijodtironinom, ki pa v Sloveniji ni registriran. Zanimanje za zdravljenje depresije s trijodtironinom (T3) se je pojavilo zaradi prekrivanja simptomov depresije in hipotiroidizma, kot na primer disforija, psihomotorna upočasnjenost, spominske motnje, utrujenost, šibkost. Čeprav je zmanjšana ščitnična funkcija lahko prisotna ob depresiji, pa je dodatek T3 lahko učinkovit pri antidepresivnem zdravljenju pri bolnikih, ki so evtiroidni. Uporaba T3 je kontraindicirana pri bolnikih z insuficienco nadledvične žleze, nedavnim miokardnim infarktom ali oslabeledo srčno funkcijo, saj povečana metabolna aktivnost pri teh bolnikih ni varna. Zato je še posebej pri starostnikih potrebna previdnost zaradi potencialnih srčnih komplikacij in pri bolnikih s sladkorno boleznijo, saj se le-ta lahko poslabša. Čeprav se remisija lahko doseže že po enem tednu, pa so lahko za učinek potrebni tudi meseci terapije. Dokazov za vzdrževalno zdravljenje s T3 ob antidepresivu primanjkuje, načeloma se priporoča vsaj enoletno zdravljenje. Terapija s T3

je običajno dobro prenosljiva, možna pa je pojavnost simptomov hipertiroidizma: tremor, palpitanje, potenje, anksioznost, povečana peristaltika, zasoplost, poslabšanje srčnih aritmij. Ob dolgotrajni uporabi pa lahko pride do demineralizacije kosti, osteoporoze in povečanega tveganja za padce. Priporoča se spremljanje serumske koncentracije ščitnice spodbujajočega hormona tirotropina (TSH), naprej prvi in tretji mesec terapije, nato pa na vsakih šest mesecev. Ob zmanjšanju koncentracije TSH pod spodnjo mejo, se nato priporoča zmanjšanje odmerka T3 (1).

Kljub možnim koristnim učinkom sočasne uporabe večih psihotropnih zdravil pri zdravljenju depresije pa je tako kot pri ostalih obolenjih pri starostnikih potrebna previdnost pri uporabi polifarmakoterapije. Starostniki so za učinke zdravil bolj občutljivi, pri sočasni uporabi psihotropnih zdravil je tako lahko povečano tveganje za hipotenzijo in s tem za omedlevico in padce, povečano je tveganje za pretirano sedacijo, aditivni antiholinergični učinki lahko vodijo v zmedenost in delirij (1, 3). Pri starostniku se tako v izogib interakcijam med zdravili in aditivnim neželenim učinkom, kjer je le mogoče, priporoča monoterapija z antidepresivom (1).

3 SKLEP

Pomembno si je zapomniti, da depresija pri starostniku ni normalna posledica staranja, ampak bolezen, ki pomembno vpliva na kakovost življenja, izide zdravljenja pridruženih bolezni, stroške zdravljenja ter na obolevnost in smrtnost. Velika večina starostnikov z depresijo se družinskemu zdravniku najprej predstavi s somatskimi simptomi, zato je diagnoza pogosto težavna in bolezen neprepoznana ter posledično neustrezno zdravljena. Ob prepoznavi depresiji pa se je potrebno zavedati, da je tudi pri starostnikih z individualno izbranim antidepresivom lahko terapija učinkovita in varna.

4 LITERATURA

1. Podatkovna baza UpToDate. [https://www.UpToDate.com/Diagnosis and management of late-life unipolar depression](https://www.UpToDate.com/Diagnosis%20and%20management%20of%20late-life%20unipolar%20depression). Dostop: 20.3.2017

2. Rodda J, Walker Z, Carter J. Depression in older adults. *BMJ* 2011; 343: 683-687
3. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. Maribor: Medicinska fakulteta; 2007: 109
4. Alvarez P, Urretavizcaya M, Benlloch L et al. Early-and late-onset depression in the older: no differences found within the melancholic subtype. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 615-621
5. Beekman AT, Balkom AJ, Deeg DJ et al. Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 89-95
6. Frasure-Smith N, Lespérance F, Juneau M, et al. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999; 61:26.
7. Whyte EM, Mulsant BH, Vanderbilt J, et al. Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:774.
8. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, et al. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150:124.
9. Rovner BW, German PS, Brant LJ, et al. Depression and mortality in nursing homes. *JAMA* 1991; 265:993.
10. Blake H, Mo P, Malik S, Thomas S. How effective are physical activity interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review. *Clin Rehabil* 2009; 23: 873-887
11. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD003491.
12. NICE smernice: Depression in adults: recognition and management. April 2016; <https://www.nice.org.uk/>. Dostop: 20.3.2017
13. Virani S, Bezchlibnyk-Butler KZ, Joel Jeffries J et al. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Hogrefe Publishing; 2012: 146-147
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cipramil-a. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
15. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(41): 687-693
16. Wilson K, Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:754.
17. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging* 2001; 18:355.
18. Mittmann N, Herrmann N, Shulman KI, et al. The effectiveness of antidepressants in elderly depressed outpatients: a prospective case series study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:690.
19. Flint AJ, Rifat SL. The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:23.
20. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:875.
21. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Effectin-a. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
22. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cymbalt-e. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
23. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Lexi-Comp's Drug Information Handbook International, 12th Edition*. Lexi-Comp Inc. 2004; 1695-1707
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mirzaten-a. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
25. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Valdoxan-a. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trittica-a. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aurorix-a. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017
28. Podatkovna baza UpToDate. [https://www.UpToDate.com/Unipolar depression in adults: Treatment with antidepressant combinations](https://www.UpToDate.com/Unipolar%20depression%20in%20adults%20Treatment%20with%20antidepressant%20combinations). Dostop: 20.3.2017
29. Podatkovna baza UpToDate. [https://www.UpToDate.com/Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics](https://www.UpToDate.com/Unipolar%20depression%20in%20adults%20Treatment%20with%20second-generation%20antipsychotics). Dostop: 20.3.2017



OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z NEKATERIMI ZDRAVILI PRI BOLNICI PO MOŽGANSKI KAPI Z DISFAGIJO

AVTOR / AUTHOR:

mag. Nina Pisk, mag. farm., spec. klin.
farm.

JZ Gorenjske lekarnе

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.pisk@gorenjske-lekarnе.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Prispevek prikazuje farmacevtov predlog optimizacije zdravljenja z zdravili pri bolnici po možganski kapi z disfagijo.

2 OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

76-letna bolnica s polifarmakoterapijo po možganski kapi ima težave s požiranjem kapsul. Zdravnica je zastavila vprašanje glede možnosti optimizacije pravilnega jemanja

zdravil. Bolnica živi doma. Pri zdravljenju z zdravili sodelujejo sorodniki.

Bolnica ima večinoma urejen krvni tlak (izmerjene vrednosti pod 140/90 mm Hg) ter opredeljeno 3. stopnjo kronične ledvične odpovedi (kreatinin = 86 μ mol/l; izračunan oGF (MDRD) = 54 ml/min oz. OGFR (CKD-EPI) = 55 ml/min). V izvidih biokemijskih preiskav jetrnih funkcij ni odstopanj. Tudi druge laboratorijske vrednosti so v mejah normale (kalij = 4,7 mmol/l; natrij = 141 mmol/l; hemoglobin = 121 g/l). Njen ITM = 20 kg/m².

Anamneze, diagnoze: stanje po drugi možganski kapi, nevalularna atrijska fibrilacija, esencialna arterijska hipertenzija, demenca, hiperlipidemija, ulkus dvanajstnika, levostranska hemipareza, disfagija.

Predpisano zdravljenje z zdravili:

dabigatran 110 mg kaps ; 1 kapsula zjutraj in 1 kapsula zvečer

pantoprazol 40 mg gastrorezistentna tabl; 1 tabl zjutraj

atorvastatin 40 mg tabl; 1 tabl zvečer

bisoprolol 2,5 mg tabl; 1 tabl zjutraj

perindopril 4 mg tabl; 1 tabl zjutraj

rivastigmin 4,5 mg kaps; 1 kapsula zjutraj in 1 kapsula zvečer

sertralin 100 mg tabl; 1 tabl zjutraj

metamizol 500 mg tabl; 1 tabl trikrat na dan, ob bolečinah

laktuloza sirup; 1 žlica pp

bisakodil svečka; 1 svečka pp

3 DISKUSIJA

3.1 DISFAGIJA

Disfagija je klinični simptom, ki ga bolnik navaja kot težko požiranje. O kliničnem znaku govorimo takrat, ko dokažemo motnjo požiranja. Lahko je posledica zoženja prebavnih poti zaradi mehaničnih okvar ali okvar tistih struktur v živčevju in mišicah, ki sodelujejo pri požiranju (1). Glavni simptomi so: časovni zamik pri požiranju, slinjenje, kašelj med požiranjem ali do ene minute po njem, težave z glasom ali govorom, ostajanje hrane na jeziku po požiranju, težave pri dihanju in povečana respiracija po pitju (2). Raziskave kažejo, da bolniki z disfagijo pogosteje navajajo tudi težave z jemanjem zdravil (3).

3.2 VRSTE DISFAGIJ

Potrebno je razlikovati med orofaringealno in ezofagealno disfagijo. Pri orofaringealni disfagiji se težave pokažejo takoj po

ALI STE VEDELI?

- Predpisovanje neprimerne oblike zdravila za bolnika z disfagijo vodi v nezavzetost za zdravljenje in slabše terapevtske izide zdravljenja, zato je farmacevtska oblika ravno tako pomembna za bolnika kot zdravilo samo (2).
- Glavno oviro pri optimalni sekundarni preventivi po možganski kapi predstavlja prenehanje jemanje zdravil (21).
- Pri bolnikih s težavami s požiranjem so statistično bolj pogoste napake, povezane z uporabo peroralnih oblik zdravil (1, 2, 3). Najpogosteje ugotovljeni napaki sta bili drobljenje tablet in odpiranje kapsul, pogosto v neskladju z navodili proizvajalca (1).

začetku požiranja. Značilno je kašljanje ali dušenje pri požiranju, občutek zatikanja hrane v grlu, regurgitacija skozi nos. Bolniki poročajo o vračanju tekočine skozi nos. Pri ezofagealni disfagiji se hrana zatakne v vratu, bolnik ima občutek zatikanja hrane v prsih, nastopi regurgitacija skozi žrelo in usta (4).

S klinično anamnezo in testiranjem se z multidisciplinarnim pristopom ugotovi, v kateri fazi požiranja nastopijo težave, ali je peroralna pot vnosa še vedno mogoča in katera oblika bolusa je najbolj primerna. Pri tem sodeluje tudi logoped (2, 5). To je pomembno tudi zaradi izbora ustrezne farmacevtske oblike zdravila (1).

3.3 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z DISFAGIJO

Pri zdravljenju bolnikov z disfagijo moramo izbirati med tveganji in koristmi za bolnika, zato je treba zdravljenje redno prilagajati.

Razmislek o začasnem prekinitvi zdravljenja z zdravilom

Pri bolnikih, pri katerih pričakujemo, da so težave s požiranjem začasne, je treba razmisliti tudi o tem ukrepu. V primeru te odločitve, je treba ukrep dokumentirati, navesti razloge, spremljati stanje ter ocenjevati potrebo po ponovni uvedbi ukinjenega zdravila (5, 6).

Peroralna pot vnosa

Če se pričakuje trajnejše težave s požiranjem in začasna prekinitve zdravljenja z zdravili ni mogoča, se je potrebno najprej vprašati, ali je možna pot vnosa zdravila skozi usta (5). To je še vedno najbolj želen način jemanja za bolnike in pomembno vpliva na zavzetost za zdravljenje z zdravili (2, 7). Bolnike je potrebno vedno vprašati, ali lahko pogoltnejo

tableto ali kapsulo in ne predvidevati, da so zadovoljni, ker so dobili zdravilo v obliki tablete ali kapsule (1, 2). Bolniki morajo pogosto tableto ali kapsulo pred zaužitjem prežvečiti, kar že nakazuje na težave s požiranjem. Enako je v primeru, ko navajajo, da tablete drobijo oziroma kapsule odpirajo pred zaužitjem (2). Če bolnik ne more zaužiti tablete ali kapsule, moramo najprej preveriti razpoložljivost zdravil v tekoči farmacevtski obliki ali v disperzibilni obliki in ugotoviti, ali je primerna za vrsto disfagije (5, 8).

Potrebno je preveriti navedbe proizvajalca zdravila glede uporabe trdne peroralne farmacevtske oblike pri težavah s požiranjem (2, 5, 6). Ali je razdelilna zarezna namenjena delitvi tablete za lažje požiranje? Ali je omogočeno drobljenje tablet, odpiranje kapsul ter mešanje vsebine z vodo ali hrano (9, 10)? Ali se pelet ne sme drobiti ali žvečiti, saj s tem vplivamo bodisi na sproščanje in hitrejši nastop delovanja, na pojavnost neželenih učinkov zdravila (NUZ) ali izostanek učinkov zdravila (1, 5)? Za dajanje zdravila izven navodil proizvajalca, ni odgovoren proizvajalec. Odgovornost prevzamejo zdravstveni delavci ali bolnik oziroma skrbniki (4, 5, 7, 11). Lahko se spremeni farmakokinetika učinkovine, terapevtska učinkovitost zdravila ali nastopijo NUZ (5, 12). Sprememba trdne farmacevtske oblike izven navodil proizvajalca naj bo zato vedno zadnja možnost pri reševanju težav, povezanih z jemanjem zdravil pri disfagiji (5). Pri odločitvi za ta ukrep je potrebno preveriti: stabilnost učinkovine glede vplivov iz okolja (svetloba, vlaga ...); izpostavljenost osebe, ki pripravlja ali daje spremenjeno zdravilo (vdihovanje delcev, kancerogenost, preobčutljivost); čas od priprave do zaužitja zdravila; količino in vrsto topila (5). Pri spreminjanju trdne farmacevtske oblike ali spremembi farmacevtske oblike v tekočo ali disperzibilno, je potrebno vedno preveriti tudi potrebo po prilagoditvi odmerjanja, vpliv spremembe na učinkovitost in morebitne NUZ ter predvideti načine za njihovo spremljanje (5).

Alternativne poti vnosa

Če pot vnosa skozi usta ni prosta, je potrebno poiskati alternativno pot vnosa, kot je intravenska, rektalna, transdermalna, bukalna in nazalna (5). Vse pogosteje se uporabljajo tudi enteralne sonde (2). Rektalna pot vnosa se najpogosteje uporablja za sistemsko zdravljenje z analgetiki ter za lokalno zdravljenje z odvajali in analgetiki. Čeprav rektum običajno zagotavlja dobro absorpcijo učinkovine, ni priljubljena pri bolnikih in je manj primerna za zdravljenje kroničnih obolenj (2). Transdermalna oblika je primerna zaradi možnosti zagotavljanja nadzorovanega sproščanja učinkovine. Slaba propustnost kože omejuje uporabo učinkovin, zahtevana je tudi ustrezna velikost molekule ter lipofilne lastnosti učinko-

vine (2). Je manj primerna za kahektične bolnike, saj imajo manj podkožnega maščevja preko katerega poteka proces absorpcije in sproščanje učinkovine v telo (13).

3.4 DISFAGIJA IN KSEROSTOMIJA

Prevalenca kserostomije v splošni populaciji je med 10 in 30 % in je večja pri starejših (14). Nastopi lahko tudi kot posledica jemanja zdravil z antiholinergičnim delovanjem (kot so npr. triciklični antidepresivi, antipsihotiki, antimuskariniki, sedativni antihistaminiki), nekaterih zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev (npr. karvedilol) in diuretikov (2, 5). Pri kserostomiji mora bolnik ob vsakem zdravilu zaužiti 60 do 75 ml vode, kar je potrebno upoštevati zlasti pri bolnikih z navdilonom za omejen vnos tekočine. Če zaužitje vode ni primerno, je potrebno poiskati zdravilo v tekoči obliki ali poiskati alternativno pot vnosa (2). Za bolnike s kserostomijo disperzibilne ali orodisperzibilne oblike niso primerne (15).

3.5 DISFAGIJA IN MOŽGANSKA KAP

Disfagija se pojavlja pri velikem deležu bolnikov po možganski kapi, zato je pomembna njena zgodnja prepoznavna, ocena ter spremljanje bolnikov v času po akutnem možganskem dogodku. Za oceno prisotnosti in stopnje disfagije je na voljo več načinov (nevrološki pregled, obposteljni test z vodo in pasirano hrano, cervikalna avskultacija, pulzna oksimetrija, videofluoroskopija in druge) (16).

Možganska kap je med nevrološkiimi boleznimi najpogostejša, pri kateri srečamo motnje požiranja. V literaturi najdemo podatke, da je pojav motenj požiranja pri bolnikih v akutnem obdobju možganske kapi med 29 in 67 %. Širok razpon je verjetno posledica ocenjevanja z različnimi merskimi instrumenti in v različnem časovnem obdobju po možganski kapi. Običajno motnje požiranja izginejo v nekaj tednih od nastanka možganske kapi. Motnje lahko najdemo še pri 28 do 59 % bolnikov tudi kasneje, v obdobju rehabilitacije (17).

Več kot 90 % bolnikov z disfagijo ima zaradi možganske kapi moteno faringealno fazo požiranja (16).

Po možganski kapi pri nekaterih bolnikih nastopi izsušenost ustne sluznice in ust zaradi pareze obraznih mišic, saj ne morejo popolnoma zapreti ust (18).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Bolnica ima ohranjeno možnost vnosa zdravil skozi usta in ne navaja težav s požiranjem tekočine, zato najprej po-

iščemo razpoložljivost zdravil v tekoči peroralni obliki ali v disperzibilni/orodisperzibilni obliki. Preverimo možnosti dajanja posameznih zdravil pri bolnikih z disfagijo, kot jih navaja proizvajalec zdravila. Pozorni smo tudi na izbor zdravila glede na indikacijo, nujnost zdravljenja ter bolnično oslajeno ledvično delovanje in možne interakcije med zdravili.

Raziskave na bolnikih, ki so že utrpeli možgansko kap, kažejo, da protitrombotično zdravljenje, urejenost krvnega tlaka z antihipertenzivi ter zdravljenje s statini signifikantno zniža tveganje za vnovični možgansko-žilni dogodek (19, 20, 21, 23), zato tega zdravljenja ne smemo prekiniti.

Glede na oceno tveganja za tromboembolijo po točkovnem sistemu CHA₂DS₂-VASc (≥ 2), bolnica potrebuje antikoagulacijsko zdravljenje (22). Točkovni sistem upošteva dejavnike tveganja: srčno popuščanje ali oslajeno sistolično funkcijo levega prekata (C), arterijsko hipertenzijo (H), starost nad 75 letom (A₂), sladkorna bolezen (S), prebolela možganska kap, TIA ali sistemska embolija (S₂), žilna bolezen (V), starost med 65 in 74 letom (A), ženski spol (S) (22). Bolnica ima predpisan novejši peroralni antikoagulant (NOAK) dabigatran. Zaradi težav s požiranjem in povečanega tveganja za krvavitev ob odpiranju kapsul z dabigatranom, svetujemo v dogovoru z antikoagulacijsko ambulantno prehod na drugi NOAK. Pri peroralnem jemanju dabigatrana se lahko biološka uporabnost po enkratnem odmerku poveča za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %, v primerjavi z referenčno kapsulo, ko pelete jemljemo brez ovoja iz hidroksipropilmetilceluloze. Da ne bi prišlo do nenamernega povečanja biološke uporabnosti dabigatran eteksilata, morajo biti kapsule z ovojem iz HPMC v klinični rabi vedno neoporečne, zato bolnica kapsul ne sme odpirati in jemati pelet (npr. jih stresti na hrano ali v pijačo) (24). Od drugih NOAK bi lahko z vidika navodil proizvajalca uporabili apiksaban (25) ali rivaroksaban (26). Pri bolnikih, ki niso zmožni pogoltniti celih tablet, lahko te tablete zdrobimo in suspendiramo v vodi, 5 % glukozi in vodi (D5W) ali jabolčnem soku, lahko pa jih zmešamo z jabolčno čežano, nato pa morajo bolniki pripravljeno nemudoma zaužiti (25, 26). Z vidika starosti bolnice, njene telesne mase in oslajene ledvične funkcije odmerka apiksabana in rivaroksabana ni potrebno prilagajati (25, 26). Glede na prisotnost demence se zdi bolj primerno enkrat dnevno jemanje rivaroksabana (26). S tega vidika je tudi manj primeren prehod na varfarin. Razmislek o prehodu na varfarin bi bilo smiselno svetovati v primeru sočasne uporabe močnih zaviralcev (azolni antimikotiki, ritonavir, dronaderon, takrolimus, ciklosporin) ali induktorjev (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) glikoproteina

P (P-gp) ali citokroma P450 3A4 (22), saj je pri zdravljenju z varfarinom omogočen rutinski nadzor učinkovitosti zdravljenja z merjenjem INR. Te interakcije je potrebno imeti v mislih, če ima bolnik z možgansko kapjo tudi epilepsijo. Proizvajalec sicer ne navaja možnosti drobljenja tablet z varfarinom (27), vir (28) pa navaja možnost drobljenja in dajanja po sondi.

Bolnica ne toži o kserostomiji, zato lahko v primeru težav pri jemanju antihipertenziva v obliki tablete svetujemo prehod na orodisperzibilno tableto perindopriila, ki je primerna oblika pri težavah s požiranjem (29). V kolikor ima bolnica težave tudi z jemanjem tablete z bisoprololom, svetujemo, da tableto pred zaužitjem razdeli na dve enaki polovici, saj ima razdelilno zarezo in je namenjena delitvi na dve polovici (30).

V primeru potrebe po drobljenju tablete s statinom svetujemo spremljanje učinkovitosti z lipidogramom. Atorvastatin je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet, možnost jemanja pri težavah s požiranjem ni navedena. Pri drobljenju in raztapljanju v vodi je potrebno upoštevati, da je atorvastatin slabo topen v vodi in občutljiv na svetlobo (31). Statina v farmacevtski obliki, ki bi bila po navodilih proizvajalca primerna za uporabo ob težavah s požiranjem, ni na voljo.

Kapsule z rivastigminom je potrebno pogoltniti cele (32), zato so manj primerna oblika pri bolnici, ker navaja, da jih težko pogoltnete. Svetujemo oceno učinkovitosti zdravljenja demence z antideMENTIVI. Možna je uporaba alternativne poti vnosa v obliki transdermalnega obliža, rivastigmin v obliki peroralne raztopine pa ni več na voljo (32). V dogovoru s psihiatrom lahko svetujemo prehod na antideMENTIV donepezil, ki je učinkovit pri demencah zaradi možgansko žilnih boleznih (33), dosegljiv tudi v orodisperzibilni obliki, se odmerja le enkrat na dan in pri katerem zaradi slabšega delovanja ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (34).

Svetujemo oceno potrebe po zdravljenju z antidePRESIVI. Pri težavah s požiranjem tablet sertralina lahko svetujemo prehod iz tablete na tekočo peroralno obliko. Drobljenje tablete je manj primerno, saj so grenkega okusa. Koncentrat za peroralno raztopino (20 mg sertralina/ml) je potrebno pred tik pred uporabo redčiti po navodilih proizvajalca. Bolnika je potrebno opozoriti, da se včasih po mešanju pojavi rahla motnost, kar je normalno (35). Zdravljenje s tekočo peroralno obliko sertralina je precej dražje kot s tableto (35).

Za lajšanje bolečin bolnica občasno prejema metamizol v oblik tablete. Metamizol je na voljo tudi v obliki peroralne raztopine (peroralne kapljice, 500mg/ml, 25mg/kapljico) (36). Metamizol zavira sintezo prostaglandinov in reverzibilno zavira agregacijo trombocitov, zato bi z vidika zmanjšanja tveganja za GIT krvavitve (22) ter poznavanjem ocene

bolečine lahko pri bolnici svetovali tudi uporabo paracetamola ter v primeru težav s požiranjem jemanje v zdravila obliki sirupa ali svečk (manj primerno ob redni uporabi).

Tablete s pantoprazolom imajo gastrorezistentno oblogo, zato se v primeru drobljenja zmanjša učinkovitost (37), kar pri ulkusu dvanajstnika ter sočasni uporabi sertralina in metamizola pri bolnici pomembno zveča tveganje za krvavitve v prebavilih. Zaradi pomembnosti ustrezne zaščite z zaviralcem protonske črpalke, svetujemo v primeru težav s požiranjem prehod na esomeprazol ali omeprazol, ki sta na voljo v obliki kapsul, ki se lahko odprejo, vsebina pa pomeša v kozarec negazirane vode, ali tablet, ki se lahko raztopijo v kozarcu vode. Pomembno je svetovati, da bolniki ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi ta lahko raztopila gastrorezistentno oblogo, pelet pa ne smejo žvečiti ali zdrobiti. Vodo s peletami naj spijejo takoj ali v do 30. minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo (38, 39). Esomeprazol je na voljo tudi v obliki gastrorezistentnih zrnč za pripravo peroralne suspenzije, ki se prav tako lahko uporablja pri težavah s požiranjem (38). Ob predlagani spremembi se ne poveča tveganje za neželene interakcije.

5 SKLEP

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih po možganski kapi velikokrat predstavlja poseben izziv tudi zaradi pogostih težav z disfagijo. Farmacevt bi moral biti seznanjen s podatkom o možnosti uporabe trdnih peroralnih farmacevtskih oblik zdravil in bi glede na to pripravil navodila za zdravljenje posameznega bolnika. Potrebno bi bilo pripraviti tudi sezname zdravil, ki niso primerna za drobljenje, s predlogom za menjavo drugega zdravila (5).

6 LITERATURA

1. Kappelle WF, Siersema PD, Bogte A et al. Challenges in oral drug delivery in patient with esophageal dysphagia. *Expert Opin Drug Deliv* 2016; 13(5): 645-658.
2. Kelly J, Wright D. Administering medication to adult patients with dysphagia. *Nurs Stand* 2009; 23(29): 62-68.
3. Kelly J. Medications errors in patients with dysphagia. *Nursing Times* 2012; 108(21): 12-14.

4. Zaletel M. Zdravljenje z zdravili pri možganski kapi z disfagijo. *Disfagija in možganska kap*. Ljubljana. Nevrološka klinika, UKC, 2011: 95-109.
5. Guideline on the medication management of adults with swallowing difficulties. Resmont Pharmaceuticals. September 2015. https://www.rosemontpharma.com/sites/default/files/20150911_adult_dysphagia_full_guideline_clean_approved_sept_15.pdf. Dostop: 10.4.2017.
6. Wright D. Medication administration in nursing homes. *Nurs Stand* 2002; 16: 33-38.
7. Logrippo S, Ricci G, Sestili M et al. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Inter Aging* 2017; 12: 241-251.
8. Cornich P. Avoid the crush: hazard of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *CMAJ* 2005; 172(7): 871-872.
9. Barnes L et al. Making sure the residents get their tablets: medication administration in care homes for older people. *J Adv Nurs* 2006; 56: 190-199.
10. Kirkevold O. Is convert medication in Norwegian nursing homes still a problem? A cross-sectional study. *Drugs Aging* 2009; 26: 333-344.
11. Griffith R. Managing difficulties in swallowing solid medication: the need for caution. *Nurse Prescribing* 2005; 3(5):201-203.
12. Thomson FC et al. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition. *Hospital Pharmacist* 2000; 6: 155-164.
13. Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S et al. Pharmacokinetics of Drugs in Cachectic Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2013; 8(11): e79603.
14. Taubert M, Davies EMR, Back I. Dry mouth. *BMJ* 2007; 334(7592):534.
15. Kelly J, D'Cruz G, Wright D. Patients with dysphagia: experiences of taking medication. *J Adv Nurs* 2010; 66(1): 82-91.
16. Zupan M. Preveniriva aspiracijske plučnice s cervikalno avskultacijo in pulzno oksimetrijo pri možganski kapi. *Disfagija in možganska kap*. Ljubljana. Nevrološka klinika, UKC, 2011: 73-76.
17. Žemva N. Motnje požiranja. <http://www.zdruzenjevcv.com/clanki/pdf/18-motnje-poziranja.pdf>. Dostop: 15.3.2017.
18. Košir A, Bohnec M, Problemi hranjenja bolnikov po možganski kapi. *Obzor Zdr N* 2003; 37: 61-6.
19. Marsh JD, Keryrouz SG. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 683-91.
20. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf. Dostop: 20.1.2017.
21. Clinical Guidelines for stroke management 2010. <http://strokefoundation.com.au>. Dostop: 20.1.2017
22. Priročnik za uporabo novih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo. 2012.
23. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <http://www.neurology.org/content/82/8/716.full.html>. Dostop: 20.1.2017.
24. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Pradaxa. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
25. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Eliquis. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
26. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Xarelto. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
27. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Marevan. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
28. White R., Brandam V. Handbook of drug Administration via Enteral Feeding Tubes. Pharmaceutical Press, 2007. 39, 543-544.
29. Povzetki glavnih značilnosti zdravil s perindoprilom. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
30. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Concor Cor. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
31. Povzetki glavnih značilnosti zdravil z atorvastatinom. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 15.3.2017.
32. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Exelon. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
33. Darovec J. et al. Smernice za obravnavo bolnikov z demenco. *Zdrav vestn* 2014; 83:497-504.
34. Povzetki glavnih značilnosti zdravil z donepezilom. Centralna baza zdravil. www.cbz.si. Dostop: 20.3.2017.
35. Povzetki glavnih značilnosti zdravil Zolof. Centralna baza zdravil. Dostop: 15.3.2017.
36. Povzetki glavnih značilnosti zdravil z metamizolom. Centralna baza zdravil. Dostop: 15.3.2017.
37. Povzetki glavnih značilnosti zdravil s pantoprazolom. Centralna baza zdravil. Dostop: 15.3.2017.
38. Povzetki glavnih značilnosti zdravil z esomeprazolom. Centralna baza zdravil. Dostop: 15.3.2017.
39. Povzetki glavnih značilnosti zdravil z omeprazolom. Centralna baza zdravil. Dostop: 15.3.2017.



VLOGA IN PRIČAKOVANI UČINKI ZDRAVIL PRI SRČNEM POPUŠČANJU S PRIKAZOM PRIMERA

AVTOR / AUTHOR:

Tina Morgan, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

V prispevku se bom osredotočila na to, kakšni so pričakovani učinki in neželeni učinki zdravil, ki se najpogosteje uporabljajo pri starostnikih za zdravljenje srčnega popuščanja, kakšno vlogo v terapiji imajo in kako jo laično, a strokovno pravilno razložiti pacientom v upanju, da bi izboljšali sodelovanje in morda prispevali k zmanjšanju tveganja za zaplete.

2 OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

Hospitalno smo zaradi dekompenzacije srčnega popuščanja obravnavali 82-letnega gospoda z arterijsko hipertenzijo,

hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo na insulinu, debelostjo (169 cm, 116 kg), srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo. Kadil ni nikoli. Antikoagulantno zdravljenje je odklonil.

Predvsem zadnja dva meseca opaža, da se že pri hoji hitro zadiha. Je zelo malo fizično aktiven, veliko se vozi z avtomobilom, ker mu že hoja predstavlja velik napor. Noge ima otečene, za trebuh ne ve, ker je že sicer velik, je pa zadnje dni opazil, da je otekel v obraz.

Slabo mu ni bilo, prehlajen ni bil, ni imel vročine ali mrzlice. Zanika črno blato ali težave z odvajanjem. Srčni utrip je bil ob sprejemu 100 utripov/minuto, arterijski pritisk 135/88 mm Hg.

Doma se zdravi z naslednjimi zdravili:

- spironolakton 25 mg tabl zjutraj
- acetilsalicilna kislina 100 mg tabl 1x dnevno
- atorvastatin 20 mg tabl 1x dnevno
- lerkanidipin 20 mg tabl 1x dnevno
- enalapril 20 mg tabl 2x 1 tbl dnevno
- paroksetin 20 mg tabl 1x dnevno
- tamsulozin SR 0,4 mg tabl 1x dnevno
- indapamid SR 1,5 mg tabl 1 dnevno
- insulin 20-30 enot na obrok (odmerek si prilagaja), imen ne pozna.

Od laboratorijskih preiskav so bili elektroliti v mejah normale, kalij 4,3 mmol/L, kreatinin za njegovo starost nekoliko povišan (86 µmol/L), hemogram brez odstopanj.

V bolnišnici smo ga zdravili z intravenskim furosemidom, zamenjali so zaviralec ACE in v terapijo dodali še nekaj zdravil. Ob odpustu je bil kreatinin 156 µmol/L, serumski kalij 4,8 mmol/L, ostali laboratorijski parametri pa brez pomembnih odstopanj. Jutranje tehtanje je pokazalo izgubo 10 kg tekočine v času hospitalizacije. Pred odpustom je bil arterijski pritisk 125/70 mmHg, srčni utrip med 80 in 90 utripi/minuto.

Ultrazvok srca je pokazal nekoliko razširjeno srce, zadebeljene stene prekata in nekoliko zmanjšan iztisni delež, okrog 60%.

Odpustili smo ga s spodnjo terapijo in navodili, naj čez en teden opravi kontrolo pri osebnem zdravniku zaradi poslabšanja delovanja ledvic in z namenom kontrole elektrolitov.

Terapija ob odpustu:

- furosemid 40 mg 1 tabl zjutraj
- spironolakton 25 mg 1 tabl zjutraj
- perindopril 4 mg tabl 1 zjutraj in 1 zvečer
- bisoprolol 2,5 mg 1 tabl zjutraj
- tamsulozin SR 0,4 mg tabl zvečer
- acetilsalicilna kislina 100 mg 1 tabl pol ure pred obrokom



- atorvastatin 20 mg 1 tabl zvečer
- paroksetin 20 mg 1 tabl zjutraj
- trimetazidin SR 35 mg 1 tabl zjutraj
- Insulin Novomix 50 (26+36+24 enot)

Ukinili smo lerkanidipin in indapamid.

3 DISKUSIJA

Pričakovani izidi zdravljenja srčnega popuščanja z zdravili se močno razlikujejo, če gre za **srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem (SPz)** ali za obliko **z ohranjenim iztisnim deležem (SPo)** in ali je osnovni bolezn pridužena **atrijska fibrilacija (AF)** (1).

Pri starostnikih je srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (s prevalenco približno 10% pri starejših od 80 let) pogostejše kot oblika z zmanjšanim iztisnim deležem, zato za večino starostnikov (in približno polovico vseh pacientov) s srčnim popuščanjem nimamo na voljo terapije, ki bi podaljševala življenje oz. spremenila potek bolezni (2). Za starostnike z obliko srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem (predvsem ishemične etiologije) sicer kaže, da so učinki zdravil podobni kot pri mlajših, vendar je med preiskovanci v kliničnih raziskavah delež starostnikov še vedno majhen (3).

Ne glede na drugačna pričakovanja in izide zdravljenja uporabljamo za vse oblike srčnega popuščanja enaka zdravila, vendar z drugačnimi pričakovanji.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je še posebej pogosto prisotna atrijska fibrilacija, ki v kroničnem poteku navadno kaže na hujšo okvaro srca, kjer sicer učinkovita zdravila, npr. zaviralci receptorjev beta, ne zmanjšujejo smrtnosti, kot sicer pri ljudeh s SPo in sinusnim ritmom. Poleg tega ob AF zdravljenje pomembno zaplete antikoagulantno zdravljenje (1, 4). Zaradi zgoraj navedenega je zdravljenje pri starostnikih pogosto usmerjeno pretežno k zmanjševanju **prekomerno povišanega arterijskega pritiska in/ali srčne frekvence**, ki sta lahko vzrok za akutno dekompenzacijo srčnega popuščanja, in **volumske preobremenitve**. Te pogloblitve strategije izkoriščamo tako v kroničnem kot pri akutnem zdravljenju srčnega popuščanja.

Komentar k zdravilom za zdravljenje srčnega popuščanja in razlaga

Pri gospodu je volumska preobremenitev povzročila postopno dekompenzacijo srčnega popuščanja, simptomi

so bili edemi po telesu ter kongestija v pljučih, ki se je kazala s težkim dihanjem in nezmožnostjo telesnega napa. Pomembno je k simptomom prispevala debelost in izguba telesne kondicije, kar pa je izredno težko popraviti ob hudo bolnem srcu, visoki starosti in nemotiviranosti. Osnovna bolezen srca je hipertenzivna srčna bolezen v terminalni fazi. Za invazivno diagnostiko ishemične bolezni srca se niso odločili. Nekoliko zmanjšan iztisni delež je zdravnik pripisal dodatni okvari srca zaradi dolgoletnega uživanja alkohola.

Z zdravili pri takšni srčni bolezni ne moremo spremeniti poteka ali izboljšati preživetja. Osnovni namen je preprečevati kongestijo z diuretiki zanke in zdravljenje hipertenzije. Sicer uporabljamo enaka zdravila, kot pri srčnem popuščanju z zmanjšanim iztisnim deležem.

Furosemid oz. drugi diuretik zanke je temeljno zdravilo. Gospod je ob odpustu potožil, da je leta nazaj že prejemal to zdravilo in da so se mu pojavljali mravljinici. To lahko razložimo s hipotenzijo zaradi znižanja znotrajžilnega volumna. Gospodu razložim, da je to zdravilo možno zamenjati z drugim (torasemidom) in naj poskusi z zdravljenjem do obiska pri osebnem zdravniku, v bolnišnici namreč ni imel omenjenih težav. Pomembno je razložiti, da je zdravilo z izločanjem natrija in posledično vode zelo pomembno za izboljšanje simptomov pri hudi srčni bolezni. Pri zdravljenju z diuretiki zanke se lahko pojavi hipotenzija, v tem primeru bo potrebno zmanjšati odmerek drugih zdravil, ki znižujejo pritisk, npr. zaviralca ACE, ki ga gospod prejema v velikem odmerku. Starejši imajo ob diuretikih velikokrat težave z zadrževanjem vode, zato jim lahko svetujemo, naj tableto vzamejo kasneje v dnevu, če imajo zjutraj opravke zdoma (oz. to naredijo že sami, pomembno je povedati, da s tem ni nič narobe). Smiselno je tudi svetovanje o inkontinenčnih pripomočkih.

Poslabšanje delovanja ledvic v času hospitalizacije je najverjetneje posledica zmanjšanja znotrajžilnega volumna zaradi zdravljenja z visokimi odmerki furosemda, prispeva pa lahko tudi povišanje odmerka zaviralca ACE ob terapiji z zaviralcem mineralokortikoidnih receptorjev, še posebej ob poslabšanem delovanju ledvic.

Učinek spironolaktone je vprašljiv, zdravilo pri gospodu ni nujno (6). Hiperkaliemije zaenkrat ni, vendar je kalij potrebno izmeriti še čez en teden pri osebnem zdravniku.

V primeru vztrajanja visokega kreatinina ali hiperkaliemije bo pri osebnem zdravniku potrebno zmanjšanje odmerka zaviralca ACE in/ali ukinitve spironolaktone. Podobno bi ravnali v primeru simptomatske hipotenzije.

Zaviralca ACE perindopрила sicer ni potrebno jemati dvakrat dnevno.

Preglednica 1: Pregled zdravil, ki se najpogosteje uporabljajo pri pacientih s srčnim popuščanjem.

	vloga zdravila	tveganja/ pričakovani resnejši zapleti	ukrepi za zmanjšanje tveganja
diuretiki zanke	zmanjšanje volumske preobremenitve, izboljšanje simptomov, tolerance za napor zdravljenje akutne dekompenzacije zaradi kongestije	hipotenzija hipokaliemija akutna ledvična odpoved poslabšanje sluha	<ul style="list-style-type: none"> • skrbna titracija in opazovanje učinka • izogibanje hipotenziji, morda z ukinitvijo drugih zdravil, ki nižajo arterijski pritisk • spremljanje elektrolitov in dušičnih retentov ob spreminjanju odmerka
zaviralci ACE	ob SPo: ni učinka na smrtnost.* Za zniževanje tlaka. ob SPz: <ul style="list-style-type: none"> • zmanjšujejo obolevnost, smrtnost. • ciljni odmerki!# + AF: ni posebne vloge	hipotenzija	<ul style="list-style-type: none"> • postopno uvajanje • pri zelo starih/krhkih bolj konservativno odmerjanje
		hiperkaliemija	<ul style="list-style-type: none"> • pozor ob poslabšanju delovanja ledvic • pozor ob kombinaciji z zdravili, ki povzročajo hiperkaliemijo (zaviralci aldosterona, NSAR)
		poslabšanje delovanja ledvic	<ul style="list-style-type: none"> • uvajati ob euvolemiji • začasno ukiniti ob akutnem pomembnem zmanjšanju oGFR in/ali hipotenziji
		zelo redko, a nevarno: angioedem	ukiniti ob kakršnem koli otekanju, posebej v predelu vratu in obraza. Hud zaplet se lahko pojavi po več mesecih terapije brez zapletov.
sartani	ob SPo: ni učinka na smrtnost.* Za zniževanje tlaka. obSPz: slabši dokazi kot za ACE zaviralce, v pošteev pridejo ob neprenašanju ACE +AF: ni posebne vloge	velja enako kot za zaviralce ACE z izjemo angioedema	glej zgoraj
zaviralci receptorjev beta	ob SPo: ni učinka na smrtnost. Za zniževanje frekvence	bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> • pozor na simptome: slabo počutje, omotica, sinkopa • počasno titriranje • ne uporabljati sočasno z verapamilom/diltiazemom • pozor na druga zdravila, ki povzročajo bradikardijo

	<p>ob SPz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmanjšujejo obolenost, smrtnost. • ciljni odmerki!# <p>+AF: prvega izbora za zniževanje frekvence, preprečevanje nenadnega porasta frekvence.</p>	hipotenzija	<ul style="list-style-type: none"> • počasno titriranje • ukinitve drugih nenujnih zdravil, ki nižajo arterijski pritisk
		poslabšanje astme	<p>uporabljati le beta-1 selektivne učinkovine, npr. bisoprolol ali nebivolol.</p> <p>uporabljati ob urejeni astmi, začeti z nizkimi odmerki in spremljati učinek.</p>
verapamil	<p>ob SPo: možna alternativa zaviralcem beta za zniževanje srčne frekvence.</p> <p>ob SPz: načeloma kontraindiciran</p> <p>+ AF: alternativa zaviralcem beta za zniževanje frekvence</p>	bradikardija	<p>ne uporabljati sočasno z zaviralci beta</p> <p>+glej še ukrepe pri zaviralcih beta.</p>
		hipotenzija	
digoksin	<p>ob SPo: dodatno zdravilo za zniževanje srčnega utripa</p> <p>ob SPz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatno zdravilo za zniževanje srčnega utripa • lahko zmanjša hospitalizacije, izboljša simptomatiko** <p>+AF dodatno zdravilo za zniževanje srčnega utripa</p>	predoziranje	<ul style="list-style-type: none"> • v visoki starosti odmerjaj konservativno, meri koncentracijo • pozor ob pogostih in hudih poslabšanjih delovanja ledvic. • pozor ob zdravilih, ki višajo koncentracijo (verapamil, amiodaron...)
		bradikardija	

zaviralci aldosterona	ob SPo <ul style="list-style-type: none"> ni dokazov za zmanjševanje smrtnosti, hospitalizacij- še posebej pri starejših. dodatno zdravilo za zniževanje art. tlaka 	hiperkaliemija	<ul style="list-style-type: none"> pozor ob poslabšanju delovanja ledvic pozor ob kombinaciji z zdravili, ki povzročajo hiperkaliemijo (zaviralci ACE, sartani, NSAR)
	ob SPz: zmanjšujejo smrtnost in hospitalizacije		
	+AF ni posebne vloge		
ivabradin	ob SPo <ul style="list-style-type: none"> ni učinkov na preživetje možno kot dodatno zdravilo za zniževanje frekvence, če je sin. ritem, ob neprenašanju zaviralcev beta oz. njegovem nezadostnem učinku. 	bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> pozor na simptome: slabo počutje, omotica, sinkopa počasno titriranje ne uporabljati sočasno z verapamilom/diltiazemom pozor na druga zdravila, ki povzročajo bradikardijo
	ob SPz: izboljša preživetje, če je pacient kljub optimalni terapiji simptomatski in ima kljub maksimalnem odmerku zaviralca beta srčno frekvenco nad 75/min	predoziranje	<ul style="list-style-type: none"> ob sočasni uporabi močnih zaviralcev citokromov razpoloviti odmere ali začasno ukiniti (npr. klaritromicin, azoli...)
	+AF kontraindiciran		

* v kliničnih študijah pri pacientih s SPo, kjer so merili učinek zdravljenja z ACE inhibitorji oz. sartani na nadomestne izide (npr. debelino stene prekata) so sicer izmerili ugodne učinke, vendar se ti niso prevedli v klinično pomembne izide- npr. zmanjšanje obolevnosti oz. smrtnosti

** podatki iz študije iz časov, ko se še ni uporabljalo danes uveljavljene terapije z zaviralci beta in ACE zaviralci (5)

pomembno je postopno povečevati odmerek zdravil do tarčnega, to je tistega preizkušenega v kliničnih študijah

Na novo uveden zaviralec receptorjev beta v zmerno majhnem odmerku (bisoprolol 2,5 mg na dan) znižuje utrip srca ob atrijski fibrilaciji, ne izboljša preživetja, lahko pa prepreči porast srčne frekvenca, ki je pri takšnem bolniku lahko povod za srčno dekompenzacijo. Sicer srčni utrip ob AF ne korelira z izidi, kot to velja ob sinusnem ritmu (1, 4), zato frekvenca ni potrebno pretirano zniževati oz. je to lahko celo škodljivo. Tarčna frekvenca ni znana, v praksi skrbimo, da je manj od 100 utripov/minuto v mirovanju. Zelo verjetno pa je sploh pri zelo starih, ki se malo ali sploh ne gibajo, sprejemljiva hitrost utripa manj od 110/minuto.

Pomembno je vedeti, da meritev srčnega utripa z merilniki pritiska ob atrijski fibrilaciji ni zanesljiva, vrednosti so lahko podcenjene ali precenjene, za natančno določanje je potrebno posneti EKG (1).

Ob uvedbi zaviralca adrenergičnih receptorjev beta za katero koli indikacijo je v začetku pričakovati občutek utrujenosti, zmanjšane tolerance za napor, kar pa z nadaljevanjem terapije izzveni, dolgoročno pa je učinek tudi na simptome ugoden. Izrazita omotica ali slabo počutje, ki ne mine, so lahko znak bradikardije.

Ukinitev zaviralca kalcijevih kanalčkov je ustrezna, ob zdravljenju SPz lahko škodijo (morda preko refleksne tahikardije), za SPo ni podatkov, so pa ta zdravila med zadnjimi, ki bi jih uporabili za zniževanje pritiska ob srčnem popuščanju (1). Indapamid bi lahko ohranili, če bi želeli dodatno zdravilo za zniževanje pritiska ali če bi potrebovali zdravilo za zniževanje serumskega kalija, pri gospodu je ukinitev smiselna.

Smiselnost zdravljenja s trimetazidinom je pri gospodu vprašljiva. Ugoden učinek na simptomatiko pričakujemo v primeru pomembnega prispevka ishemične srčne bolezni k srčnemu popuščanju. V vsakem primeru je to simptomatsko zdravilo, ki ga je smiselno dodajati ob že uvedeni terapiji z maksimalnim odmerkom zaviralca beta, od zdravljenja pa pričakujemo izboljšanje simptomov (angine pectoris, srčnega popuščanja), sicer zdravljenje ni smiselno (1). Ugoden učinek bi bil zmanjšanje pogostosti napadov angine pectoris, iz-

boljšana fizična zmogljivost. Pomembno je prilagajanje odmerka delovanju ledvic.

4 SKLEP

Starostniki s srčnim popuščanjem z veliko verjetnostjo prejemajo veliko zdravil. Pri optimiziranju terapije in svetovanju je pomembno vedeti, kaj od zdravil lahko pričakujemo - to je odvisno od diagnoze. Potrebno je vedeti, katera zdravila spreminjajo potek bolezni in je vredno za ugoden učinek »potrpeti«, katera pa so namenjena lažšanju simptomov in je terapija smiselna le, če je bolnik z njihovim učinkom zadovoljen.

5 LITERATURA

1. Ponikowski P, Adriaan AV, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014; 10(3): 377–88.
3. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 115–117.
4. Simpson J, Castagno D, Doughty RN et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(11): 1182–1191.
5. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
6. Japp D, Shah A, Fiskens S et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2017; 46 (1): 18–25.

TEŽAVE POVEZANE Z ZDRAVLJENJEM NESPEČNOSTI PRI STAROSTNIKIH- PRIMER IZ PRAKSE FARMACEVTA SVETOVALCA

AVTOR / AUTHOR:

Rebeka Milfelner Ferk, mag. farm., spec.

*Javni Zavod Lekarna Ljubljana,
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: rebeka.milfelner-ferk@lekarna-lj.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

S predstavljenim praktičnim primerom želimo pokazati, kako kombinacija določenih zdravil pri starejšem polimorbidnem pacientu izzove neželene učinke kot so omotica ali vrtoglavica. Uspavala so ena od zdravil, ki lahko povzročijo omenjene težave. Z ustrezno optimizacijo pacientove terapije z zdravili se lahko omenjenim težavam izognemo ali jih vsaj omilimo.

2 OPIS PACIENTA IN PROBLEMA

Starejši polimorbidni pacient je v zadnjem času navajal zaspanost oziroma omotičnost, predvsem v dopoldanskem času. Ker je zdravnik posumil, da gre za pojav neželenih učinkov zdravil, je pacienta napotil v ambulanto farmacevta svetovalca.

Pacient, gospod močnejše postave, star 76 let, se je zdravil za arterijsko hipertenzijo, artrozo kolen, benigno hiperplazijo prostate, sladkorno boleznijo tipa 2, hipotirozo, utesjenostjo in nespečnostjo. Krvni tlak je bil urejen, laboratorijski izvidi so bili v ustreznih mejah, opaziti je bilo le oslABLJENO ledvično funkcijo. Očistek kreatinina izračunan po Salazar-Corcoran enačbi je bil 59,3 mL/min.

Pacientova terapija:

perindopril 5 mg, 1 tableta zjutraj
bisoprolol/hidroklortiazid 2,5/5,25 mg, 1 tableta zjutraj
lacidipin 4 mg, 1 tableta zvečer
acetilsalicilna kislina 100 mg, 1 tableta pred kosilom
pantoprazol 40 mg, 1 tableta zjutraj
tamsulozin 0,4 mg, 1 tableta zvečer
natrijev levotiroksinat 25 mcg in 50 mcg, 1 tableta enkrat dnevno zjutraj na tešče
medazepam 5 mg, 1 tableta dvakrat dnevno
zolpidem 10 mg, 1 tableta enkrat dnevno po potrebi (zvečer)
metformin 1000 mg, 1 tableta dvakrat dnevno
diklofenak 75 mg, 1 tableta po potrebi in po jedi ob bolečini

3 DISKUSIJA

Najprej smo preverili in pregledali interakcije med zdravili s pomočjo podatkovne baze Lexi Comp. Zaznali smo dve interakciji tipa D. In sicer med zolpidemom in medazepamom, ter acetilsalicilno kislino in diklofenakom. Zaspanost in omotičnost, težavi, ki jih omenja pacient, smo povezali z zdravili ter ju pripisali kombinaciji zdravil zolpidem in medazepam. Ob sočasni uporabi obeh zdravil praviloma pride do ojačanega zavirajočega delovanja na centralni živčni sistem, kar se lahko, med drugim, izrazi s psihomotorično prizadetostjo. Benzodiazepini se kot agonisti vežejo na



ALI STE VEDELI?

- Zolpidem se veže selektivno le na receptorje omega-1 GABA receptorskega kompleksa, zato ima v primerjavi z medazepamom močnejše izraženo sedativno delovanje in manjši anksiolitični, antikonvulzivni in mišičnorelaksacijski učinek.
- Zaradi povečanega tveganja pojava vrtoglavice, omotičnosti ter posledičnih padcev in zlomov, dolgodelujoči benzodiazepini praviloma niso zdravila izbora za starostnike.
- Uporaba diklofenaka pri pacientih z ledvičnim popuščanjem bistveno poslabša že okrnjeno ledvično funkcijo, med drugim pa diklofenak ni primern za starejše paciente in za vse, ki imajo kardiovaskularna obolenja.

benzodiazepinske receptorje omega-1, omega-2 in omega-3 na GABA receptorskem kompleksu v osrednjem živčevju. Na ta način delujejo na čustvene motnje, kot so tesnoba, nemir, napetost in nespečnost. Zolpidem pa se veže selektivno le na receptorje omega-1, zato ima v primerjavi z medazepamom močnejše izraženo sedativno delovanje in manjši anksiolitični, antikonvulzivni in mišičnorelaksacijski učinek (1, 2). Predvsem zaradi povečanega tveganja pojava vrtoglavice, omotičnosti ter posledičnih padcev in zlomov, dolgodelujoči benzodiazepini, med katere prištevamo tudi medazepam, praviloma niso zdravila izbora za starostnike (3, 4, 5).

Pri pacientu smo zato svetovali zamenjavo dolgodelujočega benzodiazepina medazepama za selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI) escitalopram, ki deluje tudi anksiolitično. SSRI imajo praviloma majhno pojavnost neželenih učinkov in jih pacienti dobro prenašajo. Glede na to, da je šlo za starostnika pri katerem smo svetovali uvedbo novega zdravila, smo predlagali začetni odmerek escitaloprama 5 mg zjutraj pred ali po obroku. V kolikor bi pacient dobro prenašal uvedeno zdravilo smo svetovali dvig odmerka na 10 mg na dan (6). Dodatno, ker pacient že daljši čas prejema medazepam (po 8-12 tednih redne uporabe je možen nastanek zasvojenosti) se ob ukinitvi lahko pojavi odtegnitveni sindrom s povratno nespečnostjo in anksioznostjo. Zato smo ob uvedbi SSRI predlagali postopno ukinitvanje medazepama in sicer 5 mg takoj, naslednjih 5 mg pa približno po štirih tednih, ko prične antidepressiv delovati v popolnosti. Če bi pri ukinitvi pacient imel težave se mu medazepam pusti po potrebi, vendar je potrebno takšnega pacienta skrbno spremljati. Z upošte-

vanjem priporočila za zdravila manj primerna za starostnike, smo svetovali znižanje odmerka zolpidema iz 10 mg na 5 mg po potrebi pol ure pred spanjem (1, 4, 5).

Tudi glede ostale terapije smo predlagali manjše spremembe. Zaradi interakcije med diklofenakom in acetilsalicilno kislino, ki lahko ob hkratni uporabi izzove razjede in krvavitve iz gastrointestinalnega trakta ter dejstva, da ima pacient zmerno poslabšanje ledvične funkcije smo za lajšanje bolečin svetovali zamenjavo nesteroidnega protivnetnega zdravila (NSAID) diklofenaka. Pri tem velja izpostaviti, da uporaba NSAID pri pacientih z ledvičnim popuščanjem bistveno poslabša že okrnjeno ledvično funkcijo, med drugim pa diklofenak ni primeren za starejše paciente in za vse, ki imajo kardiovaskularna obolenja. Zato smo svetovali zamenjavo diklofenaka za paracetamol (5). Pri tem smo upoštevali, da redna uporaba paracetamola v višjih odmerkih lahko vodi do poslabšanja ledvične funkcije. Sočasna uporaba paracetamola in acetilsalicilne kisline je potencialno bolj nefrotoksična, zato je potrebna previdnost pri odmerjanju (7). V izogib poslabšanju smo predlagali najmanjše odmerke paracetamola, ki še zagotavlja lajšanje bolečine pacientu (odmerek do trikrat dnevno eno do dve tableti). Prav tako ima pacient predpisano trojno kombinacijo zdravil, zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitor), diuretik in NSAID (perindopril-hidroklortiazid-diklofenak). Interakcije med posameznimi zdravili v tej kombinaciji so po Lexi Comp sicer tipa C, vendar pa lahko takšen izbor zdravil vodi do poslabšanja ledvične funkcije ali akutne ledvične odpovedi (7, 8). Pri bolnikih z že zmanjšanim delovanjem ledvic je takšna kombinacija zdravil bistveno bolj nevarna, kot pa sama uporaba NSAID za nastanek akutne ledvične odpovedi oziroma poslabšanja ledvične funkcije. Zdravljenju s kombinacijo NSAID, diuretikom in ACE-inhibitorjem pravimo tristranska grožnja oziroma v tuji literaturi to kombinacijo poimenujejo »Triple Whammy« (9, 10). Pacientu smo kot alternativo za lajšanje bolečin svetovali tudi lokalno uporabo protibolečinskih gelov z diklofenakom. Zaradi lokalnega delovanja so pri uporabi gelov bistveno manj izraženi neželeni učinki kot pri peroralnih NSAID (11). Ker je imel pacient predpisan inhibitor protonske črpalke v visokem odmerku zgolj zaradi redne uporabe protibolečinske terapije z NSAID, smo v nadaljevanju svetovali tudi postopno znižanje odmerka pantoprazola na 20 mg enkrat dnevno zjutraj sedem do deset dni, nato pa ukinitvev terapije (12).

Kot omenjeno je imel pacient zmerno poslabšanje ledvične funkcije in na podlagi izračunanega očistka kreatinina smo svetovali znižanje odmerka perindopriila iz 5 mg na 2,5 mg enkrat na dan zjutraj. Povzetek značilnosti zdravil za pe-

rindopril navaja, da je ob omejeni ledvični funkciji potrebno prilagoditi odmerke perindopрила (13).

Tako smo predlagali naslednjo optimizacijo terapije:

perindopril 2,5 mg, 1 tableta zjutraj
bisoprolol/hidroklortiazid 2,5/5,25 mg, 1 tableta zjutraj
lacidipin 4 mg, 1 tableta zvečer
acetilsalicilna kislina 100 mg, 1 tableta pred kosilom
pantoprazole 20 mg, 1 tableta zjutraj sedem do deset dni nato ukinitev
tamsulozin 0,4 mg, 1 tableta zvečer
natrijev levotiroksinat 25 in 50 mcg, 1 tableta enkrat dnevno zjutraj na tešče
escitalopram 10 mg, 1/2 tablete zjutraj, po potrebi dvigniti odmerke na 10 mg
zolpidem 5 mg, 1 tableta enkrat dnevno po potrebi pred spanjem
metformin 1000 mg, 1 tableta dvakrat dnevno, med ali po hrani
paracetamol 500 mg, 1-2 tableti trikrat na dan

4 SKLEP

Pravijo, da s starostjo pridejo zlata leta. Vendar starost med drugim prinese tudi boleznι ter s tem večjo uporabo zdravil. Hkratna uporaba večjega števila zdravil potencialno poveča možnost medsebojnega delovanja zdravil kar lahko vodi do nastanka neželenih učinkov, kot je na primer omotičnost.

V ambulanti farmacevta svetovalca pri pregledu terapije pacientov nemalokrat vidimo te težave. Velikokrat so težave povezane tudi z izborom ustreznega uspavala za starostnika. S predstavljenim praktičnim primerom smo želeli pokazati, kako kombinacija določenih zdravil lahko pri starejšem polimorbidnem pacientu izzove neželene učinke, ki pa se jim z optimizacijo terapije lahko izognemo.

5 LITERATURA

1. Sanval. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 20.2.2017. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A95CB34B9D00CDBEC12579C2003F5A48/\\$File/s-016123.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A95CB34B9D00CDBEC12579C2003F5A48/$File/s-016123.pdf)
2. Anšlan. Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Dostop: 18.2.2017. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E2282259FBED3E98C12579C2003F4C99/\\$File/s-010058.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E2282259FBED3E98C12579C2003F4C99/$File/s-010058.pdf)
3. Varma S, Sareen H. The Geriatric Population and Psychiatric Medication. *Mens Sana Monogr* 2010; 8(1): 30–51.
4. Holt S, Schmiedel S. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543–551.
5. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227–46.
6. CipraleX. Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Dostop: 20.2.2017. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0049AAE59E3AA8D3C12579C2003F532C/\\$File/s-016732.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0049AAE59E3AA8D3C12579C2003F532C/$File/s-016732.pdf)
7. Lekadol. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 18.2.2017. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CC18250038223E4AC12579C2003F557B/\\$File/s-017584.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CC18250038223E4AC12579C2003F557B/$File/s-017584.pdf)
8. Hörl W. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2291–232.
9. Analgesia in Patients with Impaired Renal Function – Formulary Guidance. Dostop: 21.2.2017. http://www.dbh.nhs.uk/Library/Pharmacy_Medicines_Management/Formulary/Formulary_S4/Analgesia%20in%20patients%20with%20impaired%20renal%20function.pdf
10. Dobravc Verbič M. Klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze. *Farm Vestn* 2014; 65: 303–306.
11. Lobož K, Schenfield GM. Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2): 239–243.
12. Haastrup P, Paulsen MS. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* 2014; 31(6): 625–30.
13. Bioprexanil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 22.2.2017. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0260DEFB0EBE9C1CC12579EC0020074D/\\$File/s-016824.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0260DEFB0EBE9C1CC12579EC0020074D/$File/s-016824.pdf)



IZZIVI IN NOVE PRILOŽNOSTI PRI OBRAVNAVI DEMENTNEGA BOLNIKA V LEKARNI

CHALLENGES AND NEW OPPORTUNITIES IN MANAGEMENT OF A DEMENTIVE PATIENT IN A COMMUNITY PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Teja Glavnik, mag.farm.

*Javni zavod Celjske lekarnе,
Miklošičeva 1, 3000 Celje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: teja.glavnik@lekarnanaklik.si

POVZETEK

Demenca je diagnoza, ki tako za bolnika kot svojce in okolico pomeni veliko obremenitev in poveča tveganje za pravilno uporabo zdravil. S staranjem prebivalstva pa prav tako kot naraščanje števila demenčnih bolnikov narašča tudi delež bolnikov s polifarmakoterapijo. Veliko število predpisanih zdravil že samo po sebi pomeni večje tveganje za pojav težav, povezanih z zdravili, zato je pomembno, da dementne bolnike s polifarmakoterapijo v lekarni prepoznamo in jih znamo pravilno obravnavati. V zadnjih letih smo tudi v našem prostoru priča pojavu novih svetovalnih storitev kot sta pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled, ki pomenita velik korak naprej pri farmacevtski obravnavi bolnikov. Pregled uporabe zdravil je namenjen izboljšanju poznavanja in pravilnejši uporabi predpisanih zdravil in ima zato velik potencial za pomoč dementnim bolnikom in njihovim svojcem.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, polifarmakoterapija, težave, povezane z zdravili, farmacevtske svetovalne storitve, pregled uporabe zdravil

ABSTRACT

Dementia is a diagnosis that brings an enormous burden to the patient and his relatives and represents a higher risk for inappropriate use of medication. As the population grows older, along with the increasing number of patients with dementia the proportion of patients with polypharmacotherapy is also rising. A large number of prescribed medication by itself increases the risk of drug related problems, that is why it is very important to recognize dementive patients with polypharmacotherapy in a community pharmacy and provide them with appropriate care. In the last years we observed development and implementation of cognitive services provided by pharmacists such as medicines use review and advanced medicines review that represent a step forward in patient care. Medicines use review is intended to improve patients understanding and appropriate use of their medications which is why it is a potentially very useful service for helping dementive patients and their relatives.

KEY WORDS:

dementia, polypharmacotherapy, drug related problems, cognitive services provided by pharmacists, medicines use review



POMEMBNO JE VEDETI

- Pri komunikaciji z dementnim bolnikom je pomembno, da je v okolju čim manj motenj, da postavljamo enostavna in jasna vprašanja in da damo bolniku dovolj časa za odgovor.
- Najpogostejši neželeni učinki AChEI na gastrointestinalni sistem lahko vodijo do hujšanja, splošne oslabelosti in manjše samostojnosti dementnega bolnika, zato moramo biti na te neželene učinke vedno pozorni.

1 IZOBRAŽEVALNI NAMEN

Demenca in zmanjšanje kognitivnih sposobnosti sta ena izmed glavnih razlogov za izgubo samostojnosti starejših pri opravljanju vsakdanjih opravil (1). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije smo priča svetovni epidemiji demence, predvsem na račun podaljševanja življenjske dobe. Število bolnikov z demenco naj bi se do leta 2030 podvojilo, kar predstavlja veliko socialno, ekonomsko in zdravstveno breme tako za svojce kot za celotno družbo (2). S starostjo narašča tudi obolenje za drugimi kroničnimi boleznimi in posledično število zdravil, ki jih starostniki prejemajo. Bolniki pogosto iščejo pomoč v lekarni, ker imajo težave pri jemanju

zdravil – tako s pozabljanjem, ali so zdravila vzeli, razporejanjem jemanja odmerkov preko dneva in nenazadnje razumevanjem sistema elektronskih in obnovljivih receptov. Z uveljavitvijo storitve pregled uporabe zdravil smo v lekarnah dobili učinkovito orodje za reševanje tovrstnih težav, ki so ga prepoznali tudi bolniki in njihovi svojci. Prednost pregleda uporabe zdravil je v individualni obravnavi vseh bolnikovih težav, povezanih z zdravili, in ukrepanjem tako na nivoju bolnika in svojcev kot njegovega izbranega zdravnika. V primeru predstavljamo izvedbo storitve pregled uporabe zdravil pri bolnici z demenco, osnovne potencialne težave pri zdravljenju demence z zdravili, pomen primerne komunikacije in pravilne uporabe zdravil pri dementnem bolniku.

2 OPIS PACIENTA

87 letna gospa je pri izdaji redne terapije v lekarni izrazila težave z jemanje velikega števila zdravil. Delovala je malo zmedeno, ker ni razumela, kako je možno, da ima nekatera zdravila predpisana na obnovljiv recept, za nekatera pa mora vedno znova prositi za recept izbranega zdravnika. Farmacevt ji je predstavil storitev pregled uporabe zdravil in gospa se je dogovorila za ustrezen termin čez nekaj dni. Prejemala je naslednja zdravila:

Tabela 1: Predpisana zdravila

Redna terapija:	Po potrebi:
Acetilsalicilna kislina 100 mg tablete	Tropijev klorid 5 mg tablete
Omeprazol 20 mg kapsule	Tizanidin 2 mg tablete
Amlodipin, valsartan in hidroklortiazid 5 mg /160 mg/ 12,5 mg tablete	Tramadol, paracetamol 37,5 mg/325 mg tablete
Karvedilol 3,125 mg tablete	Metoklopramid 5 mg tablete
Galantamin 16 mg kapsule	Bromazepam 3 mg tablete
Izosorbidmononitrat 40 mg tablete	
Betahistin 24 mg tablete	
Brinzolamid 10 mg/ ml kapljice za oči	
Karbomer 3 mg/g gel za oči	
Dekstran in hipromeloza 1 mg/3 mg kapljice za oči	
Holekalciferol 4000 i.e./ml peroralne kapljice	
Fluvastatin 80 mg tablete	

Gospa je zaničala uporabo zdravil brez recepta, redno je uporabljala multivitaminski pripravek z dodanimi probiotiki, občasno si je zaradi izgubljanje telesne mase kupila živilo za posebne zdravstvene namene z visoko energetsko vrednostjo in ob zaprtju je približno na dva tedna popila skodelico čaja za odvajanje s seno in krhliko. Večjih težav z jemanjem zdravil ni izpostavljala, razen da si zaradi velikega števila zdravil odmerke težko razporedi preko dneva.

3 DISKUSIJA

3.1 DEMENCA, MULTIMORBIDNOST IN POLIFARMAKOTERAPIJA

Simptome demence lahko sprožijo oziroma okrepijo nekatera reverzibilna stanja, kot so hipotiroidizem, depresija, hipoglikemija, epilepsija ter hidrocefalus in pomanjkanje vitamina B12 in folata, ki jih mora nevrolog izključiti pred uvedbo antidementiva. Zmedenost se pogosto pojavlja tudi kot neželeni učinek nekaterih zdravil, ki se starostnikom veliko predpisujejo. Predvsem gre za zdravila z delovanjem na centralni živčni sistem (benzodiazepini, triciklični antidepressivi, zaviralci MAO, antiparkinsoniki, antipsihotiki), zdravila z močnim antiholinergičnim delovanjem (starejši antihistaminiki, antiparkinsoniki, mišični relaksanti, antiemetiki, urospazmolitiki) pa tudi analgetike (opioidi), antiparkinsonike in zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (diuretiki) (3, 4, 5, 6).

S podaljševanjem življenja sovpada večje pojavljanje veliko kroničnih bolezni, kar vodi do polifarmakoterapije tudi pri posebno občutljivih bolnikih z demenco. Za zdravljenje demence uporabljamo zdravila iz skupine zaviralcev acetilholinesteraze (AChEI) in antagonist N-metil D-aspartatnih (NMDA) receptorjev memantin, ki lahko poslabšajo nekatera obolenja.

AChEI je potrebno uvajati previdno pri bolnikih s supraventrikularnimi motnjami ritma, astmo ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo, aktivno želodčno razjedo ali velikim tveganjem zanjo in okvarjeno jetrno ali ledvično funkcijo. Pri sočasni terapiji z AChEI lahko pride do poslabšanja teh stanj ali večjega tveganja za neželene učinke zdravil. Vsi AChEI lahko predvsem ob začetku zdravljenja povzročajo slabost z bruhanjem in drisko, ki načeloma z nadaljevanjem jemanja izzvenijo. V nekaterih primerih pa so poročali o hujših oblikah gastrointestinalnih težav, ki so vodile do znatnega zmanjšanja telesne teže, zato je potrebno ob izdaji

teh zdravil bolnika oz. svojce opozoriti, naj jih jemljejo s hrano in obiščejo zdravnika, če težave vztrajajo. Paziti je potrebno tudi na povečano tveganje za krvavitve iz gastrointestinalnega trakta pri sočasni terapiji z zdravili, ki zmanjšajo strjevanje krvi (antitrombotiki, antikoagulanti, nesteroidni protirevmatiki, antidepressivi z delovanjem na serotoninski sistem, kortikosteroidi) in tveganje za bradikardijo pri sočasni terapiji z digoksinom, beta blokatorji, amiodaronom in ne-dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov (verapamil, diltiazem).

Uvedba memantina je lahko problematična pri bolnikih z epilepsijo, prebolelim miokardnim infarktom, dekompenziranim srčnim popuščanjem, neurejeno hipertenzijo in hudo jetrno okvaro. Izogibati se je potrebno sočasni terapiji z amantadinom, dekstrometorfanom, ranitidinom in nikotinom, saj lahko pride do povečanega učinka memantina. Najpogostejši neželeni učinki memantina so vrtoglavica, glavobol, zaprtje, utrujenost in povišan krvni tlak. Memantin lahko vpliva na učinek nekaterih zdravil, najpogosteje so poročali o povečanem tveganju za antiholinergične učinke barbituratov, nevroleptikov in spazmolitikov, zato je potrebno ob uvedbi odmerke omenjenih zdravil prilagoditi (3, 4, 5, 7).

Naloga farmacevta v lekarni je, da dejavnike tveganja pri zdravljenju s temi zdravili razume in v primeru težav najde primerne rešitve tako na področju nefarmakoloških ukrepov kot obveščanju zdravnika (5).

3.2 KOMUNIKACIJA Z DEMENTNIM BOLNIKOM

Demence v veliki meri vpliva na bolnikovo sposobnost komunikacije, kar ima lahko za posledico socialno izolacijo in depresijo bolnika. Težave s komuniciranjem pa predstavljajo tudi veliko breme za svojce in okolico. Pogovor z bolnikom mora potekati v mirnem okolju brez motenj, prostor naj bo primerno osvetljen in pogovor naj vodi samo ena oseba, ki naj sedi nasproti bolnika in z njim vzpostavi očesni kontakt. Pomembno je, da bolnika ne popravljamo in ga ne prekinjamo, saj je za uspešno komunikacijo ključnega pomena zaupanje. Strategije za uspešno komunikacijo slonijo na desetih priporočilih:

1. Uporaba kratkih in enostavnih povedi.
2. Počasno govorjenje.
3. Eno vprašanje oz. tema naenkrat.
4. Približevanje bolniku od spredaj in ohranjanje očesnega stika.
5. Odstranitev motečih faktorjev (radio, TV).
6. Bolnik ima dovolj časa za odgovor in ga med govorjenjem ne prekinjamo.

7. Uporaba zaprtih vprašanj (da – ne).
 8. Spodbujanje opisovanja besed, ki se jih bolnik ne spomni.
 9. Ponavljanje sporočil z uporabo istih besed.
 10. Povzemanje bistva bolnikovega sporočila.
- Komunikacija bo uspešna, če bomo bolniku dajali občutek razumevanja in potrpežljivosti in upoštevali tudi neverbalno komunikacijo (8, 9).

3.3 PRAVILNA UPORABA ZDRAVIL PRI BOLNIKU Z DEMENCO

Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili je ključnega pomena pri zdravljenju vseh kroničnih bolezni, pri demenčnih bolnikih pa je težava zaradi upadanja kognitivnih funkcij še toliko večja. Pri bolnikih z demenco je povečano tveganje tako za namerno kot nenamerno izpuščanje odmerkov večje. Namerno izpuščanje odmerkov izhaja iz nerazumevanja indikacije za zdravilo ali izraženih težav z zdravilom, nenamerno pa se poveča zaradi napredovalega pozabljanja. Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili lahko izboljšamo z zmanjšanjem števila predpisanih zdravil, če je to le možno. Odmerjanje moramo prilagoditi bolnikovi vsakodnevni rutini in jemanje zdravil povezati z določeno aktivnostjo (npr. umivanje zob, branje pred spanjem). Uporabni so tudi dozatorji za zdravila, kamor lahko svojci pripravijo odmerke zdravil za določeno obdobje, ampak moramo vedno preveriti, ali jih bolnik zna pravilno uporabljati. Potrebno je redno preverjanje, ali bolnik še zmore pravilno jemati zdravila, sploh če ima predpisana zdravila z ozkim terapevtskim oknom. Na določeni točki napredovale demence morajo popoln nadzor nad jemanjem prevzeti svojci oz. medicinsko osebje v domu starostnikov, saj je tveganje za pojav zapletov zaradi napačnega jemanja zdravila preveliko (10).

3.4 PRIPRAVA NA POGOVOR Z BOLNICO

Pred izvedbo pogovora z bolnico smo pregledali glavne značilnosti vseh predpisanih zdravil glede priporočenega načina jemanja, odmerkov za starostnike, morebitnih kontraindikacij, opozoril in pogostejših neželenih učinkov. S pomočjo delovnega lista magistra farmacije smo za vsa zdravila pripravili opomnike za pogovor, ki nam olajšajo sistematično obravnavo načina uporabe vseh zdravil. S programom Lexicomp smo preverili tudi interakcije med zdravili, ki jih bolnica prejema. Med zdravili ne prihaja do interakcij tipa X, ki predvideva kontraindikacijo, odkrili pa smo kar nekaj interakcij tipa D, ki predvideva spremembo terapije in C, kjer je potrebno zdravljenje spremljati.

Pred pogovorom z bolnico smo si zapisali tudi opomnike glede klinične izraženosti navedenih interakcij:

1. Pogostost jemanja tizanidina in njegov učinek?
2. Pogostost in čas jemanja kombiniranega zdravila s tramadolom in bromazepamom? Težave z omotico in zaspanostjo?
3. Spremljanje krvnega tlaka in srčne frekvence? Težave z ortostatsko hipotenzijo, omotico ali bradikardijo?
4. Učinkovitost tropsija?
5. Težave z antiholinergičnimi neželenimi učinki – zaprtje, suha usta, zastoj urina, tahikardija?

3.5 POGOVOR Z BOLNICO

Bolnica je prišla na pogovor ob dogovorjeni uri, bila je zelo zgovorna in je med pogovorom o zdravljenju pogosto menjavala temo. Govorila je o opravljenih preiskavah, prebolelih boleznih, družinskem življenju in delu pred upokojitvijo in le stežka smo pridobili vse potrebne informacije o jemanju zdravil. Za vsa zdravila se je spomnila namena uporabe, vendar je odmerke zdravil za redno terapijo občasno izpuščala. Kot razlog je navedla, da ni vedela, da lahko nekatera zdravila jemlje skupaj, zato je bilo odmerkov preko celega dneva preveč in niso sovpadali z dnevnimi opravili. Ugotovili smo, da opaža manjšo učinkovitost kapljic in gela za vlaženje oči. Krvni tlak in srčno frekvenco je redno spremljala zvečer pred spanjem in meritve zapisovala, opažala pa je težave z omotico in vrtoglavico v dopoldanskem času. Tizanidin je jemala ponoči, ker že dolgo opaža težave s krči, ki pa po odmerku tizanidina popustijo. Zdravili tropsij in metoklopramid je jemala zaradi občasnih težav z bolečinami v trebušni votlini, ki so bile povezane z divertikulozo debelega črevesja. Z učinkom na zmanjšanje bolečin ni bila popolnoma zadovoljna, zato je občasno potrebovala tudi kombinirani analgetik s tramadolom in paracetamolom. Že dolgo ima težave z nespečnostjo, zato je bromazepam jemala skoraj vsak dan, zjutraj pa ni opažala težav z zaspanostjo. Sama je opazila, da kljub rednemu jemanju galantamina vedno pogosteje pozablja. Imela je predpisan že 24 mg odmerka, a ji je povzročal težave z želodcem, zato ji je nevrolog odmerka znižal. Potožila je tudi, da ji je zadnje leto začela občasno uhajati voda in da je zaradi težav s slabostjo in bolečinami v trebuhu v zadnjem letu shujšala.

3.6 UKREPI

Za bolnico smo pripravili osebno kartico zdravil z režimom jemanja, ki se ji je zdel primeren glede na njene vsakdanje aktivnosti. Svetovali smo ji, da izosorbidmononitrat vzame zvečer namesto zjutraj, da se izogne težavam z vrtoglavico. Razložili smo ji možen vpliv jemanja tizanidina na omotico

Razmisliti o spremembi terapije



- amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid (zaviralci CYP1A2 - šibki) - tizanidin
- bromazepam (zaviralci CŽS) - tramadol (opioidni analgetiki)
- karvedilol (zaviralci beta) - tizanidin (alfa-2 agonisti)
- fluvastatin (zaviralci CYP1A2 - šibki) - tizanidin
- omeprazol (zaviralci CYP1A2 - šibki) - tizanidin
- tizanidin (zaviralci CŽS) - tramadol (opioidni analgetiki)

Spremljati zdravljenje



- amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid (zdravila, ki znižujejo krvni tlak) - gliceril trinitrat (zdravila, povezana z hipotenzijo)
- amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid (diuretiki) - tramadol (opioidni analgetiki)
- amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid (tiazidi in tiazidom podobni diuretiki) - trospij (antiholinergiki)
- amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid (tiazidi in tiazidom podobni diuretiki) - vitamin D3 (analogi vitamina D)
- bromazepam (zaviralci CŽS) - tizanidin (zaviralci CŽS)
- karvedilol - fluvastatin (zaviralci CYP2C9 - zmerni)
- karvedilol - omeprazol (zaviralci CYP2C9 - zmerni)
- karvedilol (zaviralci beta) - galantamin (zaviralci acetilholinesteraze)
- karvedilol (zdravila, ki znižujejo krvni tlak) - gliceril trinitrat (zdravila, povezana s hipotenzijo)
- karvedilol (zdravila, ki so povezana z bradikardijo) - galantamin (zdravila, ki so povezana z bradikardijo)
- fluvastatin (zaviralci HMG-CoA reduktaze) - omeprazol (zaviralci protonske črpalke)
- galantamin (zaviralci acetilholinesteraze) - trospij (antiholinergiki)
- galantamin (zdravila, ki so povezana z bradikardijo) - tizanidin (zdravila, ki so povezana z bradikardijo)
- gliceril trinitrat (zdravila, povezana s hipotenzijo) - tizanidin (zdravila, ki znižujejo krvni tlak)
- metoklopramid - tramadol (modulatorji serotonina)
- metoklopramid (prokinetiki) - trospij (antiholinergiki)
- tramadol (opioidni analgetiki) - trospij (antiholinergiki)

Slika 1: Interakcije med predpisanimi zdravili (povzeto po Lexicomp poročilu)

ter občutek suhih oči in ji predlagali nadomeščanje magnezija v obliki šumečih tablet ali mineralne vode. Bolnica namreč omeprazol uporablja že skoraj deset let, ob tem pa že nekaj let redno jemlje tudi diuretik, zato je potrebno pomisliti tudi na pomanjkanje magnezija kot vzrok mišičnih krčev. Opozorili smo jo na nevarnosti, ki jih prinaša redno jemanje bromazepama in ji predlagali nefarmakološke ukrepe za izboljšanje higiene spanja in postopno zmanjše-

vanje odmerka bromazepama. Izbranemu zdravniku smo poslali obvestilo, kjer smo opozorili na slabšanje spomina kljub terapiji z galantaminom in predlagali napotitev k nevrologu z namenom zamenjave antidementiva. Opozorili smo tudi na pojav urinske incontince, ki je bolnica zdravniku še ni omenjala in zaradi velikega števila zdravil z izraženimi neželenimi učinki predlagali napotitev na farmakoterapijski pregled. Obvestilu smo priložili tudi osebno kartico zdravil.

Tabela 2: Osebna kartica zdravil

ZDRAVILO učinkovina	ODMERJANJE		DODATNE INFORMACIJE O UPORABI		NAMEN UPORABE
	ZJUTRAJ	OPOLDNE	ZVEČER		
Acetilsalicilna kislina 100 mg tablete	1 tableta			Na tešče	Zmanjšanje strjevanja krvi, zaščita pred strdki
Omeprazol 20 mg kapsule	1 kapsula			Ne tešče	Zmanjšanje nastajanja želodčne kisline
Amlodipin, valsartan in hidroklortiazid 5 mg /160 mg/ 12,5 mg tablet	1 tableta			Po zajtrku	Zniževanje povišanega krvnega tlaka
Karvedilol 3,125 mg tablete	1 tableta			Po zajtrku	Zniževanje hitrosti prehitrega utripa srca in zniževanje povišanega krvnega tlaka
Galantamin 16 mg kapsule	1 kapsula			Po zajtrku	Zdravljenje težav s spominom
Betahistin 24 mg tablete	1 tableta		1 tableta	Po jedi	Zdravljenje vrtoglavice
Dekstran in hipromeloza 1 mg/3 mg kapljice za oči	1-2 kapljici	1-2 kapljici	1-2 kapljici	V oko 10 min pred kapljicami z brinzolamidom	Vlaženje očesa
Brinzolamid 10 mg/ ml kapljice za oči	1 kapljica		1 kapljica	V oko	Zniževanje povišanega očesnega tlaka
Karbomer 3 mg/g gel za oči	1 cm gela v oko		1 cm gela v oko	V oko 10 min po kapljicah z brinzolamidom	Vlaženje očesa
Holekalciferol 4000 i.e./ml peroralne kapljice			5 kapljic	Vzamite z mlekom	Zdravljenje osteoporoze – za močnejše kosti
Izosorbidmononitrat 40 mg tablete			1 tableta	Po večerji	Izboljševanje prekrvavitve srca
Fluvastatin 80 mg tablet			1 tableta	Po večerji	Zniževanje povišanega holesterola v krvi
Po potrebi					
Bromazepam 3 mg tablet			1 tableta	Po potrebi	Za lažje uspavanje
Trospijev klorid 5 mg tablet		1 tableta		Po potrebi pred jedjo. Največ 4 x na dan	Lajšanje krčev v trebušni votlini
Tizanidin 2 mg tablete		1 tableta		Po potrebi pred jedjo. Največ 3 x na dan	Lajšanje krčev v mišicah
Tramadol, paracetamol 37,5 mg/325 mg tablet	1-2 tableti			Po potrebi najpogosteje na 6 ur	Lajšanje bolečin
Metoklopramid 5 mg tablet	1 tableta			Po potrebi, do 3 x na dan, največ pet dni zapored!	Lajšanje slabosti
DRUGI IZDELKI: 1-2 tetrapaka živila za posebne zdravstvene namene na dan za dodajanje hranil, občasno čaj za odvajanje, dodajanje magnezija (šumeče tablete ali mineralna voda)					
DRUGE INFORMACIJE: redna telesna in psihična aktivnost, uživanje hrane z veliko vlakninami (zelenjava, sadje, polnozrnatni izdelki)					

Bolnica se je čez dva tedna oglasila v lekarni in se zahvalila za opravljeno storitev. Izbrani zdravnik jo je napotil na pregled k nevrologu glede spremembe terapije demence, poročala pa je tudi o manj izraziti vrtoglavici v dopoldanskem času in zmanjšanju težav zaradi krčev v mišicah, odkar jemlje dodatek magnezija. Farmakoterapijskega pregleda bolnica ni bila deležna, ker v naši regiji ambulante farmacevta svetovalca v času, ko je bil pregled uporabe opravljen, še ni bilo.

4 ZAKLJUČEK

Celostna obravnava starostnika z demenco in pridruženimi boleznimi je med rutinsko izdajo zdravil v lekarni težko izvedljiva. Razlog je v obsežni farmakoterapiji, ki je posledica polimorbidnosti bolnika, prav tako pa tak bolnik zahteva drugačno obravnavo s komunikacijskega vidika. S storitvijo pregled uporabe zdravil smo dobili lekarniški farmacevti možnost, da stereotipno zahtevne bolnike oskrbimo na primeren in kakovosten način, ki pripomore k uspešnejšim izidom zdravljenja in večjemu zadovoljstvu bolnikov.

5 LITERATURA

1. Prince M, Prina M, Guerchet M. *World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring. An analysis of long-term care for dementia.* <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2013.pdf> Dostop 24-3-2017
2. *World Healthcare Organization and Alzheimer's Disease International, 2012. Dementia: a public health priority.* http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ Dostop 24-3-2017
3. Tašker B. Polifarmakoterapija pri demenčnem bolniku – klinični primer. *Farm Vestn* 2015; 66: 13 – 18.
4. Sorbi S et al. *EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia.* *Eur J Neurol* 2012; 19(9):1159-79.
5. *NHS Education for Scotland. Liddell K. The Pharmaceutical Care of People with Dementia.* http://www.nes.scot.nhs.uk/media/2565054/05-03-2014_dementia_web_version.pdf Dostop 24-3-2017
6. Konzem Boehringer S, Cupp M. *Drugs To Avoid in Patients with Dementia.* *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2008; 24 (5): 240510.
7. *Centralna baza zdravil* [http://www.cbz.si/zsss/pao/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm!SearchView&Seq=1](http://www.cbz.si/zsss/pao/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm!SearchView&Seq=1) Dostop 24-3-2017
8. Small JA, Gutman G. *Recommended and reported use of communication strategies in Alzheimer caregiving.* *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002; 16(4):270-8.
9. *Spominčica – Alzheimer Slovenija – Slovensko združenje za pomoč pri demenci, 2015. Komunikacija z osebo z demenco – zloženka.* <http://www.spomincica.si/?p=4063> Dostop 24-3-2017
10. Art, S., Lindner, R., Rösler, A. et al. *Adherence to Medication in Patients with Dementia.* *Drugs Aging*, 2008; 25: 1033



PREHRANSKA DOPOLNILA



**Že na voljo
v vaši najbližji lekarni.**

SERVIER Pharma d.o.o.

Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

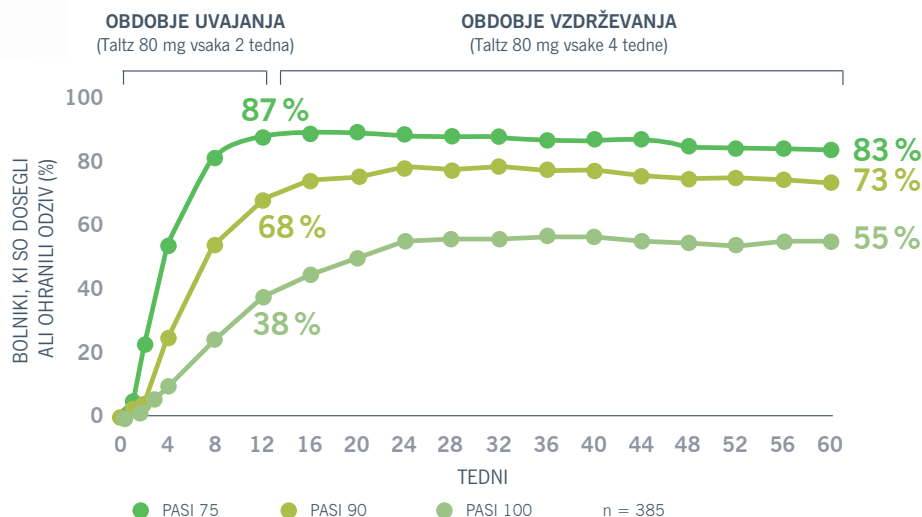
T: +386 (0)1 56 34 811, E: info@si.netgrs.com

www.servier.si

ZDRAVILO TALTZ je indicirano za zdravljenje **zmerne do hude psorizae s plaki** pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.¹

ČISTA. DOTIKU PRIJAZNA. KOŽA.

RAZISKAVA UNCOVER-3: ZDRUŽENA STOPNJA ODZIVNOSTI MED OBDOBJEM UVAJANJA IN VZDRŽEVANJA, NRI^{2*}



▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti.

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorizae s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** *Odmerjanje:* Priporočeni odmerek je 160 mg s subkutano injekcijo (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi 80 mg (ena injekcija) v tednih 2, 4, 6, 8, 10 in 12, nato pa vzdrževalno odmerjanje 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne. Pri bolnikih, ki se po 16 do 20 tednih niso odzvali na zdravljenje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se stanje ob nadaljevanju zdravljenja prek 20 tednov lahko izboljša. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila Taltz pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. *Način uporabe:* Subkutana uporaba. Raztopine/injekcijske brizge ne smete stresati. **Kontraindikacije:** Resna preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Klinično pomembne aktivne okužbe (npr. aktivna tuberkuloza). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Okužbe:* Zdravljenje z zdravilom Taltz je povezano s povečano stopnjo okužb, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti, oralna kandidaza, konjunktivitis in glivične okužbe kože. Zdravilo Taltz je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi kroničnimi okužbami uporabljati previdno. Zdravila Taltz se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (TB). Pri bolnikih z latentno tuberkulozo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Taltz razmisliti o zdravljenju proti tuberkulozi. *Preobčutljivost:* Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z nekaj primeri angioedema, urtikarije in, redko, resnih zapoznelih (10–14 dni po injiciranju) preobčutljivostnih reakcij, ki so vključevale široko razširjeno urtikarijo, dispnejo in visoke titre protiteles. *Vnetna črevesna bolezen:* Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Taltz bolnikom z vnetno črevesno boleznijo, vključno s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, bolnike pa je treba skrbno spremljati. *Cepjenja:* Zdravila Taltz se ne sme uporabljati skupaj z živimi cepivi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Varnost zdravila Taltz v kombinaciji z drugimi imunomodulatorji ali fototerapijo ni bila ovrednotena. Opravili niso nobenih formalnih študij medsebojnega delovanja zdravil *in vivo*. Ob uvedbi zdravljenja z iksekizumabom je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki se presnavljajo prek CYP450, razmisliti o terapevtskem spremljanju zdravljenja. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj 10 tednov po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Na voljo so le omejeni podatki o uporabi iksekizumaba pri nosečnicah. Iz previdnostnih ukrepov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Taltz. Ni znano, ali se iksekizumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se sistemsko absorbira po zaužitju. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, so bili reakcije na mestu injiciranja in okužbe zgornjih dihalnih poti (najpogosteje nazofaringitis). *Zelo pogosti:* okužbe zgornjih dihalnih poti, reakcije na mestu injiciranja. *Pogosti:* glivične okužbe kože, orofaringealna bolečina, navzea. *Občasni:* influenza, rinitis, oralna kandidaza, konjunktivitis, celulitis, nevtropenija, trombocitopenija, urtikarija. **Rok uporabnosti** 2 leti. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni zunanji ovojnini, da bo zdravilo zaščiteno pred svetlobo. Zdravilo Taltz lahko hranite zunaj hladilnika največ 5 dni, pri temperaturi, ki ne presega 30 °C. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska. **Način predpisovanja:** Rp/Spec: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Datum zadnje revizije besedila:** 12.10.2016
SITLZ00009(1), 26.10.2016. Samo za strokovno javnost.

POMEMBNO OBVESTILO

Pričujoče gradivo je namenjeno samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem zdravila Taltz preberite celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Taltz.

Referenca:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Taltz, datum zadnje revizije besedila 12.10.2016.
2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1512711.

*Rezultati, pridobljeni na osnovi post hoc analize.

Rezultati, pridobljeni od bolnikov, zdravljenih s 160 mg zdravila Taltz v tednu 0, potem z 80 mg vsaka 2 tedna do 12. tedna in nato z 80 mg vsake 4 tedne do 60. tedna.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
SITLZ00024, 21.11.2016 Samo za strokovno javnost.

PERSENOŠAN®

ZA BOLJŠI SPANEC

NOVO



član skupine Sandoz

Zdravilo Perseňosan vsebuje izvlečke korenine zdravilne špajke (baldrijana).

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA PERSENOŠAN obložene tablete

SESTAVA: Ena obložena tableta zdravila Perseňosan vsebuje 445 mg suhega vodnoetanolnega ekstrakta korenine zdravilne špajke (*Valeriana officinalis* L. s l., *radix*) (3-6:1); ekstrakcijsko topilo: 70-odstotni (V/V) etanol. Pomožna snov z znanim učinkom: 95,6 mg saharoze. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1 SmPCja. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo rastlinskega izvora za lajšanje motenj spanja in pomirjanje blage živčne napetosti. Zdravilo Perseňosan je indicirano pri mladostnikih, starejših od 12 let, odraslih in starejših bolnikih. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Odmegjanje: Mladostniki, starejši od 12 let, odrasli in starejše osebe: Za pomirjanje blage živčne napetosti: ena obložena tableta do trikrat dnevno. Za lajšanje motenj spanja: ena obložena tableta pol ure do eno uro pred spanjem, če je potrebno z zgodnejšim odmerkom zvečer. Največji dnevni odmerek: 4 obložene tablete. Trajanje zdravljenja: Ker učinek nastopi postopoma, korenina zdravilne špajke ni primerna za akutno intervencijsko zdravljenje blage živčne napetosti ali motenj spanja. Za najboljši učinek zdravljenja priporočamo neprekinjeno uporabo, ki traja 2-4 tedne. Če se simptomi v štirinajstih dneh ne izboljšajo ali se celo poslabšajo, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom. **Podiatrična populacija:** Varnost in učinkovitost obloženih tablet zdravilne špajke pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista dokazani. **Podatkov ni na voljo.** **Način uporabe:** Za peroralno uporabo. Obložene tablete je treba vzeti z zadostno količino hladne tekočine (najbolje s kozarcem hladne vode). Obložene tablete je treba pogoltniti cele; zaradi neprijetnega vonja in okusa

ekstrakta zdravilne špajke se naj ne lomijo ali žvečijo. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 SmPCja. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Zdravilo Perseňosan vsebuje saharozo (95,6 mg na tableto). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. **Podiatrična populacija:** Uporaba tega zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov ni priporočena. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Pri kombinaciji s sintetičnimi pomirjevali sta potrebna zdravniška diagnoza in nadzor. **NEŽELENI UČINKI:** Po zaužitju pripravkov iz korenine zdravilne špajke se lahko pojavijo gastrointestinalni simptomi (npr. navzea, trebušni krči). Njihova pogostost ni znana. **OPREMA:** V škatli je 30 obloženih tablet, pakiranih v PVC/PVDC-pretisne omete po 15 tablet. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** BRP I, p. Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** april 2017 (Ref. 22. 5. 2016).

Pred priporočanjem ali izdajanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Informacija pripravljena: april 2017 | SI1704631880
www.lek.si | Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija