

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3

OSREDNJA TEMA:
PREBAVNI TRAKT

Praznujemo  let  povezovanja.





MINERALI, VITAMINI in druge izbrane snovi



Uredniki
Lucija Peterlin Mašič,
Aleš Obreza,
Tomaž Vovk

Nova strokovna publikacija je že na voljo
na Slovenskem farmacevtskem društvu.

Več informacij na naši spletni strani www.sfd.si.



ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevnar Glavač

GOSTUJOČI UREDNIK:
Tomaž Vovk

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Ilaš
Nina Pisk
Janez Toni

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 Farmaceutskega 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: 3.600 izvodov

Farmaceutski 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.

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

V tretji številki Farmaceutskega vestnika je osrednja tema prebavni trakt. Proces absorpcije hranil omogoča prenos snovi iz lumna prebavnega trakta v krvni obtok in tako zagotavlja vzdrževanje fizioloških procesov v našem organizmu. Z absorpcijo hranil je zagotovljena potreba po energiji in osnovnih gradnikih našega organizma, vendar pa je lahko zaradi različnih vzrokov njihova oskrba motena in nezadostna. V uvodu je obravnavan pomen mikrohranil za vzdrževanje fizioloških procesov, medtem ko je drugi sklop prispevkov posvečen izbranim patološkim procesom prebavnega trakta in njihovi farmakoterapiji.

V uvodnem prispevku so predstavljena tako makro- kot tudi mikrohranila s stališča njihove energetske vrednosti kot tudi primerne količine in razmerja v zaužitih živilih, kar je temelj zdrave in uravnotežene prehrane. Bolj natančen opis prehranskih referenčnih vrednosti za vnos mineralov in vitaminov, ki jih priporočajo različna združenja, je podan v drugem prispevku. Sledijo informacije o absorpcijskih procesih snovi v prebavnem traktu. Prvi sklop prispevkov zaključimo s pregledom farmacevtskih oblik, v katere vgrajujemo mikrohranila.

V drugem sklopu prispevkov je najprej podrobno predstavljena heterogena skupina bolezni, ki jo poznamo pod imenom malabsorpcijski sindrom, za katerega je značilna motena presnova hranil ali znižana absorpcijska sposobnost črevesne sluznice. Izpostavili bomo malabsorpcijo, ki je povzročena z jemanjem zdravil. Farmacevti v lekarnah se zelo pogosto srečujete s pacienti z diarejo, ki ima lahko zelo različne vzroke. Predstavili bomo diarejo, povzročeno s protitumorinimi zdravili, ter obravnavo pacienta z drisko v lekarni. Bolečine v prebavilih so tudi eden izmed zelo pogostih simptomov pacientov v lekarnah. Naučili se bomo, kdaj moramo pacienta z bolečinami v prebavilih napotiti k osebному zdravniku in kdaj mu lahko svetujemo samozdravljenje. Pomembna je tudi obravnavna bolnikov, pri katerih z običajno prehrano ne uspemo zadostiti energijskim potrebam, zato moramo izbirati med široko paleto izdelkov za prehransko podporo.

Objavljamo pa tudi informacijo o novi izdaji *Formulariuma Slovenicum* (FS 5.0), ki je kot dodatek k Evropski farmakopeji na področju standardov kakovosti zdravil najpomembnejša publikacija za slovensko farmacevtsko stroko.

Uredniški odbor vam želi, da ob prebiranju jesenske številke Farmaceutskega vestnika pridobite koristne praktične napotke, ki vam bodo pomagali pri delu. Ker verjamemo, da ste vedoželjni in potrebujete še dodatne informacije, vas vabimo, da si poglobljeno znanje poiščete še v nedavno izdani knjigi Slovenskega farmacevtskega društva z naslovom *Minerali, vitamini in druge izbrane snovi*.

izr. prof. dr. Tomaž Vovk,
gostujoči urednik

prof. dr. Borut Štrukelj,
odgovorni urednik



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 179** Tomaž Polak, Blaž Cigić
Molekule, ki definirajo hrano
Molecules that define food
- 186** Lucija Peterlin Mašič
Odmerki mineralov in vitaminov
Doses of minerals and vitamins
- 198** Simon Žakelj
Absorpcija makrohranil, mikrohranil in zdravilnih učinkovin
Absorption of macronutrients, micronutrients and active pharmaceutical ingredients
- 205** Špela Zupančič, Mirjana Gašperlin
Ali lahko z dostavnimi sistemi izboljšamo učinkovitost vitaminov in mineralov?
Can the delivery systems improve the efficiency of vitamins and minerals?
- 215** Gregor Novak
Malabsorpcijski sindrom
Malabsorption syndrome
- 223** Matej Dobravc Verbič
Malabsorpcija kot posledica jemanja zdravil
Malabsorption due to use of medications
- 230** Samo Rožman
S protitumornimi zdravili povzročena diareja
Systemic cancer treatment-related diarrhoea
- 237** Metka Tomašič
Obravnavanje pacienta z drisko v lekarni
Treatment of a patient with diarrhea in a pharmacy
- 242** Davorina Petek
Kdaj naj se oseba z bolečinami v prebavilih odloči za obisk pri osebнем zdravniku?
When should a person with gastrointestinal pain visit a family doctor?
- 250** Nastja Turk
Samozdravljenje bolečine v prebavnem traktu
Self-medication of pain in the digestive system
- 259** Andrea Šetina
Vloga enteralne prehrane v sodobni klinični obravnavi posebnih skupin bolnikov
The role of enteral nutrition in the treatment of specific patient groups

DRUŠTVENE VESTI

- 270** Peta izdaja Formulariuma Slovenicuma (FS 5.0)

MOLEKULE, KI DEFINIRAJO HRANO

MOLECULES THAT DEFINE FOOD

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tomaž Polak, univ. dipl. inž. živ. tehnol.
prof. dr. Blaž Cigić, univ. dipl. kem.

*Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta,
Oddelek za živilstvo,
Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: blaz.cigic@bf.uni-lj.si

1 UVOD

S prehranjevanjem zadovoljujemo eno od osnovnih potreb, vendar je hrana mnogo več kot le vsota hranil, saj pomembno posega v različna področja človekovega delovanja. Večino vrst hrane lahko uživamo v presni obliki, pogostokrat pa hrano tudi procesiramo z nameni izboljšanja senzoričnih lastnosti, boljše biološke dostopnosti hranil in mikrobiološke varnosti. Seveda lahko pri procesiranju nastanejo tudi nove spojine, razgradijo se nekatera hranila in bioaktivne snovi. Kakor velja, da idealnega živila ni, tudi vpliv procesiranja ni nujno enoznačen.

Prehranska vrednost hrane je definirana z njeno kemijsko sestavo, kakor tudi z biološko dostopnostjo hranil. Biološka dostopnost vključuje vse faze in dejavnike, ki prispevajo k absorpciji v prebavnem traktu. Razviti so bili različni algoritmi, s katerimi se vrednoti prehranska vrednost nekega živila ali skupine živil glede na vsebnost hranil (1).

Priporočena količina zaužitih makrohranil in mikrohranil na dnevni bazi je odvisna od starosti, spola in nosečnosti ali

POVZETEK

Hrana je kompleksna mešanica makrohranil, mikrohranil in ostalih bioaktivnih snovi. Makrohranila zagotavljajo potrebno energijo in osnovne gradnike za sintezo molekul in makromolekul v našem organizmu. Primerne količine in razmerja zaužitih hranil so pomemben temelj zdrave prehrane. Nekatere sestavine makrohranil, kot so esencialne aminokisliline, in esencialne maščobne kisline ter vse vitamine in minerale iz skupine mikrohranil, moramo zaužiti v ustreznih količinah. Previsok delež procesiranih in rafiniranih živil lahko vodi do prekomernega vnosa kot tudi pomanjkanja nekaterih hranil. Tudi bioaktivne snovi, ki niso esencialne, pomembno vplivajo na senzorične lastnosti, prehransko vrednost in fiziološke procese. Z uravnoteženo in pestro prehrano, ki vsebuje svežo zelenjavo in sadje, polnovredna žita in stročnice, kakor tudi živila živalskega izvora, najlažje zagotovimo ustrezen vnos makrohranil in mikrohranil.

KLJUČNE BESEDE:

hrana, makrohranila, mikrohranila, bioaktivne snovi, COVID-19

ABSTRACT

Food is a complex mixture of macronutrients, micronutrients and other bioactive substances. Macronutrients provide the necessary energy and basic building blocks for the synthesis of molecules and macromolecules in our body. Adequate amounts and ratios of ingested nutrients are an important foundation of a healthy diet. Certain components of macronutrients, such as essential amino acids and essential fatty acids, as well as all vitamins and minerals from the group of micronutrients, must be consumed in appropriate quantities. A diet high in processed and refined foods can lead to excessive intake as well as deficiencies of certain nutrients. Non-essential bioactive substances also have a significant influence on sensory properties, nutritional value and physiological processes. A balanced and varied diet, including fresh vegetables and fruits, whole grains and legumes, as well as foods of animal origin, is the easiest way to ensure adequate intake of macronutrients and micronutrients.

KEY WORDS:

food, macronutrients, micronutrients, bioactive compounds, COVID-19



dojenja pri ženskah. Pri energijski vrednosti je pomemben dejavnik tudi telesna aktivnost, medtem ko je populacijski referenčni vnos (PRI) za proteine normiran na telesno maso posameznika. PRI posameznega hranila (največkrat izražen kot masa/dan) predstavlja količino, s katero naj bi 97,5 % posameznikov v populacijski skupini (spol, starost, nosečnost, dojenje) zaužilo zadostno količino makrohranila ali mikrohranila. Na področju Evropske unije je smernice o ustreznih vnosih podala Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) (2). Posamezne države so še pred priporočili s strani EFSA podale svoje smernice, ki se v priporočilih le malo razlikujejo. Na področju Slovenije od leta 2004 tako veljajo referenčne vrednosti DACH (D – Nemčija, A – Avstrija in CH – Švica) kot nacionalni standard za načrtovanje prehrane in izdelovanje prehranskih smernic (3).

2 ENERGIJSKI VNOS

K energijski vrednosti hrane prispevajo manjše molekule, ki se lahko neposredno absorbirajo, ali makromolekule, ki se s hidrolitičnimi encimi do tankega črevesa razgradijo na takšne molekule. Nekatere makromolekule lahko hidrolizirajo tudi mikrobnimi encimi v debelem črevesu, kjer se določeni produkti razgradnje in mikrobnimi metaboliti ravno tako absorbirajo in prispevajo k energijski vrednosti (4). Po priporočilih EFSA naj bi odrasli večino energije zaužili v obliki ogljikovih hidratov (45–60 %) z energijsko vrednostjo 17 kJ/g in maščob (20–35 %; 37 kJ/g). K energijski vrednosti zaužite hrane prispevajo tudi proteini (17 kJ/g), kjer ob upoštevanju nekaj več kot 50 g/dan priporočenega vnosa in dieti z 8400 kJ/dan to predstavlja približno 10 % celotne energije. Ob upoštevanju 25 g ustreznega vnosa vlaknin (8 kJ/g) je prispevek le-teh k energijski vrednosti le nekaj več kot 2 %. Nikakor pa ne smemo zanemariti prispevka zaužitega alkohola. Odrasli Slovenci npr. v povprečju zaužijemo 22 g/dan (5), kar zaradi relativno visoke energijske vrednosti (29 kJ/g) prispeva skoraj 8 %. Manjši delež k energijskemu vnosu prispevajo tudi poliolli (8 kJ/g) in organske kisline (13 kJ/g). V splošnem velja, da na dejansko energijsko vrednost hrane ne vpliva le kemijska sestava, ampak tudi struktura živila. Posledično je lahko dejanska energijska vrednost manj procesirane hrane rastlinskega izvora tudi skoraj 10 % nižja od tako imenovane »zahodne diete«, za katero je značilen visok delež procesiranih živil (6).

ALI STE VEDELI?

- Na dejansko energijsko vrednost hrane ne vpliva le kemijska sestava, ampak tudi struktura živila. Posledično je lahko energijska vrednost manj procesirane hrane rastlinskega izvora tudi 10 % nižja od tako imenovane »zahodne diete«, kot bi lahko sklepali iz vsebnosti ogljikovih hidratov, maščob in proteinov.
- V splošnem velja, da imajo živila živalskega izvora bolj uravnoteženo sestavo esencialnih aminokislin kot rastlinska živila, z izjemo soje. Ustrezno aminokislinsko sestavo rastlinskih živil lahko zagotovimo z vključevanjem žit in stročnic v vsakodnevno prehrano.
- Z vključevanjem živil iz polnozrnatih žit, zelenjave in sadja v vsakodnevno prehrano zagotovimo ustrezen vnos vlaknin, ki ugodno vplivajo na mikrobioto prebavnega trakta in na proces prebave.
- Nepredelana rastlinska hrana ne vsebuje vitamina B₁₂ in vitamina D. Posamezniki, ki ne uživajo živil živalskega izvora, lahko povečajo prehranski vnos z vključevanjem gob (vitamin D) in fermentiranih rastlinskih živil (B₁₂) v vsakodnevno prehrano.
- Uživanje hrane, bogate s spermidinom (kalčki in mikrozelenjava, stročnice, žita), je povezano z daljšo življenjsko dobo ljudi. S povečanim prehranskim vnosom lahko nadomestimo zmanjšano endogeno biosintezo v starosti.

3 MAKROHRANILA

3.1 OGLJIKOVI HIDRATI

Med prehransko pomembne ogljikove hidrate uvrščamo zelo raznoliko skupino molekul. V kvantitativnem smislu nedvomno prevladuje mešanica glukoznih polisaharidov amiloze in amilopektina, ki jo imenujemo tudi škrob. V prebavnem traktu lahko s telesu lastnimi encimi razgradimo večino α-glikozidnih vezi med glukoznimi enotami, določenega deleža tako imenovanega rezistentnega škroba pa ne moremo razgraditi do glukoze. Slabša prebavljivost je povezana z večjim deležem intaktnih celičnih sten ter visoko stopnjo kristaliničnosti v živilu, ki se lahko tvori tudi po toplotni obdelavi (7). Posledično imajo živila z večjim deležem rezistentnega škroba manjši glikemični indeks, hkrati pa

ima takšen škrob prebiotični učinek, saj predstavlja hrano za mikroorganizme v debelem črevesu.

Drugo večjo skupino hranil iz skupine ogljikovih hidratov predstavljajo sladkorji, med katere uvrščamo monosaharide, ki jih lahko absorbiramo, ter disaharide, ki jih z endogenimi encimi razgradimo v tankem črevesu. Na globalni ravni povprečen odrasli zaužije približno 100 g sladkorjev na dan (8), kar predstavlja skoraj 20-odstotni prispevek k celotni energijski vrednosti. Kar polovico zaužite količine predstavlja tako imenovan dodani sladkor, ki je posebej problematičen zaradi velikega prispevka k skupni energijski vrednosti, ne da bi se posameznik tega zavedal, predvsem, če je zaužit v obliki sladkih pijač. 50 g zaužitega dodanega sladkorja dnevno naj bi bila tudi zgornja meja, ki jo priporočata Svetovna zdravstvena organizacija in Ameriška agencija za prehrano in zdravila. Večja količina zaužitih sladkih pijač predstavlja tveganje za debelost, pojav srčno-žilnih bolezni in diabetesa tipa 2 (9). V ZDA je od leta 2019 treba na embalaži navesti absolutno vsebnost dodanega sladkorja, kakor tudi delež, ki ga dodani sladkorji v izdelku predstavljajo, upoštevajoč zgornjo mejo 50 g. EFSA se bo do omenjenega vprašanja opredelila predvidoma konec leta 2020.

3.2 MAŠČOBE

Maščobne kisline (MK), ki so zaestrene z glicerolom, so najbolj reducirana oblika makrohranil, ki ji zaužijemo. Posledično se pri njihovi oksidaciji sprosti največ energije, zato imajo maščobe najvišjo energijsko vrednost. Maščobne kisline se razlikujejo v dolžini verige, številu in položaju dvojnih vezi ter geometrijski izomeriji. Uživanje maščob z visokim deležem nasičenih MK, predstavlja določeno prehransko tveganje. Različne študije so pokazale, da povečan vnos nenasičenih MK v primerjavi z nasičenimi rezultira v manjši smrtnosti in predvsem manjši pojavnosti srčno-žilnih bolezni (10). Pozitiven učinek je bolj izrazit pri večkrat nenasičenih MK. Dve od teh, linolna (omega-6; 18:2) in alfa-linolenska (omega-3, 18:3) sta tudi esencialni, kar pomeni, da ju moramo zaužiti s hrano. V skladu s priporočili EFSA naj bi 18:2 predstavljal 4 % energijskega vnosa, 18:3 pa 0,5 %. V sodobni prehrani je to razmerje pogosto porušeno, saj ima večina olj in masti precej večji delež 18:2, kar lahko poveča tveganje za debelost in pojav srčno-žilnih bolezni (11). Posebej pomembne v prehrani so dolgoverižne omega-3 MK, ki jih načeloma lahko sintetiziramo iz 18:3, vendar je izkoristek relativno slab, zato je priporočljivo uživati pelaške ribe (npr. sardele), ki so izjemno bogat vir eikozapentaenojske (20:5) in dokozaheksaenojske

kisline (22:6). Kljub nekaterim prehranskim prednostim večkrat nenasičenih MK, so slednje, zaradi večjega števila dvojnih vezi, tudi bolj podvržene oksidaciji. Nastali produkti negativno vplivajo na senzorične lastnosti, kakor tudi na pojavnost nekaterih kroničnih bolezni (12). Negativen vpliv ima tudi povečan delež *trans*-MK v hrani, ki vpliva na povečano razmerje med lipoproteini majhne in velike gostote ter posredno na pojavnost srčno-žilnih bolezni (13). V skladu s tem je večje število držav, med njimi tudi Slovenija, omejilo vsebnost *trans*-MK v živilih na 2 g/100 g skupnih maščob. Izjemo predstavljajo *trans*-MK, ki jih najdemo predvsem v mesu in mleku prežvekovalcev, saj zakonodaja opredeljuje samo *trans*-MK, ki niso že naravno prisotne v osnovnih živilih.

3.3 PROTEINI

Količina proteinov, ki jo v povprečju zaužijemo na področju Evrope, 69 g/dan za ženske in 90 g/dan za moške, presega spodnjo mejo priporočila Svetovne zdravstvene organizacije, po kateri naj bi 10 % energije zaužili v obliki proteinov (14) in v večini držav tudi zgornjo mejo 15 % energijske vrednosti. Odstopanja so tudi v primerjavi s priporočili EFSA, ki ob upoštevanju referenčne telesne mase 58,5 kg za ženske in 68,1 kg za moške ter populacijskega referenčnega vnosa za odrasle 0,83 g/kg telesne mase znašajo 48,6 g/dan oziroma 56,5 g/dan. Proteinov zaužijemo v povprečju dovolj, ali celo več od priporočil, izjemo predstavlja morda le starejša populacija, kjer je, zaradi manjšega skupnega vnosa hranil, treba povečati delež proteinov v vsakodnevni prehrani.

Proteini povzročajo tudi večino prehranskih alergij, ki po nekih ocenah lahko prizadenejo med 4 % in 8 % populacije (15). V zadnjem času ugotavljajo, da resen problem predstavlja celiakija, ki je povezana z vnosom proteinov nekaterih izdelkov iz žit. Kar 1,4 % svetovne populacije naj bi imelo protitelesa, značilna za to bolezen, od teh polovica tudi poškodbe na sluznici tankega črevesa (16). Uživanje izdelkov, ki ne vsebujejo glutena, je postalo tržno zanimivo tudi v kontekstu celotne populacije, predvsem zaradi nekaterih vplivnežev, a učinek takšne diete na zdravje zaenkrat še ni dobro proučen (17).

V prehranskem smislu sta poleg količine zaužitih proteinov pomembna dejavnika tudi aminokislinska sestava in biološka dostopnost iz različnih živil. Na osnovi ustreznosti sestave esencialnih aminokislin in prebavljivosti beljakovin, se posamezna živila tudi rangira (PDCAAS; ang. *protein digestibility-corrected amino acid score*). V splošnem velja, da imajo živila živalskega izvora večji PDCAAS kot rastlin-

ska živila, kjer je npr. pri žitih limitirajoča aminokislina lizin, pri stročnicah pa metionin in cistein. Od pomembnih rastlinskih živil, glede aminokislinske sestave v pozitivnem smislu, izstopa soja, ki ima uravnoteženo sestavo esencialnih aminokislin in velik PDCAAS (18), ki je primerljiv oziroma celo večji od mnogih živil živalskega izvora. Pomemben dejavnik, ki zmanjšuje prehransko vrednost rastlinskih beljakovin, je prisotnost celičnih sten. V sistemu *in vitro* prebave so pokazali, da zmanjšanje velikosti delcev in toplotna obdelava občutno izboljšata biološko dostopnost proteinov (19).

3.4 VLAKNINE

Med vlaknine uvrščamo polisaharide, katerih glikozidne vezi ne moremo razgraditi s telesu lastnimi encimi. Fizikalnokemijske lastnosti vlaknin in prebavljivost v debelem črevesu so močno pogojene s topnostjo. V splošnem velja, da topne vlaknine povečujejo viskoznost in so boljši prebiotiki (hrana za mikroorganizme v debelem črevesu) od netopnih. Posledica povečane viskoznosti prebavne vsebine je počasnejša razgradnja kompleksnih makrohranil in absorpcija hranil v tankem črevesu, kar posredno prispeva k zniževanju glikemičnega indeksa živil z visokim deležem takšnih vlaknin (20), poveča se tudi občutek sitosti. Zaradi ugodnih učinkov na zdravje, se lahko ob ustrezni vsebnosti na živilih navaja prehranske trditve za β -glukane in pektine v povezavi z vzdrževanjem normalne ravni holesterola in manjšem porastu ravni glukoze v krvi po obroku. Sadje in zelenjava vsebujeta dosti pektina, medtem ko sta predvsem oves in ječmen bogat vir β -glukanov, iz katerih lahko z mletjem in frakcioniranjem pripravimo z β -glukani bogate frakcije (21).

Večino topnih vlaknin, kakor tudi nekatere netopne, v debelem črevesu mikrobi pretvorijo v monosaharide in metabolizirajo v kratkoverižne maščobne kisline. Butirat predstavlja vir energije za kolonocite, medtem ko se propionat in acetat absorbirata v kri in metabolizirata v različnih tkivih (22). Hidratizirane netopne vlaknine (npr. celuloza), ki se ne razgradijo v debelem črevesu, vežejo vodo in olajšajo ter pospešijo izločanje. Na netopne vlaknine se lahko z medmolekulskimi interakcijami vežejo molekule, kot so holesterol, ksenobiotiki in nekateri toksični metaboliti, kar pospeši njihovo izločanje (23). Tudi zaradi vključevanja predelanih in rafiniranih živil v prehrano, prebivalci velike večine evropskih držav uživajo manj vlaknin (14) od priporočenih 25 g/dan s strani EFSA. Ustrezen prehranski vnos najlažje dosežemo z vključevanjem živil iz polnozrnatih žit, zelenjave in sadja v vsakodnevno prehrano.

4 VITAMINI IN BIOAKTIVNE MOLEKULE

4.1 VITAMINI

Poleg makrohranil predstavljajo vitamini nedvomno najpomembnejšo skupino molekul, ki jih vnašamo v telo s hrano. Vitamini so molekule, ki jih ne moremo sami, ali vsaj ne v zadostni meri, sintetizirati, so pa nujno potrebni za različne fiziološke procese. Na osnovi polarnosti se to pestro skupino molekul razvrsti v štiri lipidotopne in devet vodotopnih vitaminov. Različni vitamini imajo največkrat funkcijo encimskih kofaktorjev, so antioksidanti, regulirajo izražanje nekaterih genov, vplivajo na delovanje imunskega sistema, proces strjevanja krvi, absorpcijo kalcija, zaznavanje elektromagnetnega valovanja v vidnem delu spektra in nekatere druge procese (24).

Praktično za vse vitamine velja, da znotraj posameznega vitamina obstaja polje spojin (različni vitamini), ki imajo funkcije, značilne za posamezen vitamin in se lahko v organizmu medsebojno pretvarjajo. Pri vitaminu A so npr. vitamini retinol, retinal in retinojska kislina. Nekatere spojine, imenovane provitamini, ki jih zaužijemo s hrano in same po sebi nimajo vitaminskega učinka, lahko s telesu lastnimi encimi pretvorimo v molekule z vitaminskim učinkom, kot to velja za nekatere karotenoide (provitamini A).

V širši populaciji se predvsem sadje in zelenjava dojemata kot najboljši vir vitaminov. To morda velja, če vsebnost normaliziramo na energijsko vrednost in v absolutnem smislu tudi za vitamin C, ki ga drugi prehranski viri vsebujejo v precej manjši količini. V splošnem pa je potrebno upoštevati, da pestra in uravnotežena prehrana, v kateri ne manjkajo polnozrnatata žita, stročnice, meso, mleko in mlečni izdelki, jajca in gobe, zagotavlja uravnotežen vnos vitaminov. Ker rastlinska hrana ne vsebuje vitamina B₁₂ in z redkimi izjemami tudi ne vitamina D, morajo posebno pozornost ustreznemu vnosu nameniti vegani (25, 26) kjer je priporočljivo uživanje prehranskih dopolnil, z vitaminoma obogatjenih živil ali večjega vključevanja gob (vitamin D) ali fermentiranih živil (B₁₂) v vsakodnevno prehrano.

Biološka uporabnost posameznega vitamina je lahko različna (27). Posledično se vsebnost nekaterih vitaminov (A, D, E, B₃ in B₁₂) v živilu izraža kot vsota masnih ekvivalentov najbolj učinkovitega, pri čemer se dejanske mase manj učinkovitih vitaminov množi z vrednostmi, ki so manjše od 1 (28). Velik vpliv na dostopnost vitaminov iz prebavil ima lahko tudi samo matriks (živilo). Lipidotopni

vitamini se bolje absorbirajo iz lipidnega matriksa, na zmanjšano absorpcijo biotina vpliva nativna oblika proteina avidina (jajca), dostopnost niacina iz koruze je močno izboljšana, če le-to kuhamo v alkalni raztopini.

4.2 TERPENOIDI

Vsakodnevno uživamo veliko različnih molekul iz skupine terpenoidov, ki so zgrajene iz izoprenskih enot. V splošnem so takšne molekule nepolarne in so dobro topne v oljih.

Med karotenoide uvrščamo spojine iz osmih izoprenskih enot (tetraterpenoidi), za katere so značilne dolge verige s konjugiranimi dvojnimi vezmi. Pri rastlinah imajo karotenoidi funkcijo absorpcije svetlobe določenih valovnih dolžin v procesu fotosinteze, hkrati pa so tudi dobri antioksidanti, saj omogočajo prenos energije iz zelo reaktivnega singletnega kisika, ne da bi prišlo do reakcij oksidacije (29). V splošnem velja, da so karotenoidi antioksidanti tudi v živilih, bogatih z lipidi, a lahko pri povišanih temperaturah in visokih parcialnih tlakih kisika delujejo tudi kot prooksidanti (30). Tudi prehranska vloga karotenoidov, z izjemo provitaminov A, ni nujno enoznačna. Čeprav je več študij pokazalo, da so pomembni za zdravje oči, izboljšanje kognitivnih sposobnosti ter manjšo pojavnost srčno-žilnih bolezni in raka, so na drugi strani tudi raziskave, ki takšnih ugotovitev niso podprle, oziroma prevelik vnos deluje tudi negativno (31). V zadnjih letih se je izkazalo, da imajo pomembno vlogo v prehrani fitosteroli, ki predstavljajo mešanico rastlinskih sterolov, med katerimi prevladuje sitosterol. Fitosteroli interferirajo z absorpcijo holesterola, saj se ob večji vsebnosti fitosterolov absorbira manj holesterola. Posledično se zmanjša skupna koncentracija holesterola (32). V skladu s temi ugotovitvami je EFSA izdala priporočilo o uporabi zdravstvene trditve, da ustrezno povečan vnos rastlinskih sterolov zmanjša holesterol v plazmi, kar lahko vpliva na manjšo pojavnost srčno-žilnih bolezni. Tudi na trgovskih policah v Sloveniji lahko najdemo večje število izdelkov (npr. margarine), ki ustrezajo kriteriju za zdravstveno trditev (33).

4.3 BIOGENI AMINI

Med biogene amine uvrščamo določene alifatske in aromatske spojine z eno ali več aminskimi skupinami. Nekatere biogene amine sintetiziramo sami in imajo pomembno vlogo živčnih prenašalcev, hormonov, antioksidantov ali molekul, vključenih v imunski odziv. Biogene amine vsakodnevno tudi vnašamo s hrano in do nedavnega so bili izpostavljeni predvsem negativni aspekti. Molekule, ki jih tvorijo bakterije (nekatero enterobakterije in laktobacili) z

dekarboksilacijo aminokislin, lahko vplivajo na fiziološke procese (34). Predvsem histamin in tiramin, ki se akumulirata v nekaterih fermentiranih ali pokvarjenih živilih, lahko po zaužitju sprožita psevdoalergijske reakcije (histamin) ali močno povišan krvni tlak (tiramin).

Niso pa vsi biogeni amini zdravju škodljivi. Izkazalo se je, da je prehranski vnos poliaminov, kot so agmatin, spermidin in spermin, zaželen. Agmatin ima antidepresivni učinek (35) v količinah, ki niso škodljive zdravju, povečan prehranski vnos spermina in spermidina pa je povezan z daljšo življenjsko dobo ljudi (36). Pri sperminu in spermidinu naj bi predvsem v starosti kompenzirali zmanjšano stopnjo endogene biosinteze, saj sta molekuli zelo pomembni v procesu avtofagije (37), ki je ključna za normalno delovanje celice. Postavljene so bile tudi prehranske baze, iz katerih je razvidno, da so stročnice in križnice, fermentirana živila ter meso najboljši prehranski viri (38). S kaljenjem stročnic in križnic se inducira endogena biosinteza poliaminov, zato so kalčki in mikrozeljenjava še posebej bogat prehranski vir (39).

4.4 ORGANOŽVEPLOVE SPOJINE

Rastline iz skupine križnic in lukov vsebujejo nekatere organožveplove spojine, ki so za te rastline pomembne za odvratanje rastlinojedcev in protimikrobno zaščito. Te rastline vsebujejo prekurzorske molekule, kakor tudi ustrezne encime, ki ob poškodbi celic praktično v nekaj sekundah katalizirajo pretvorbo prekurzorskih molekul, pri čemer se pri nadaljnjih neencimskih reakcijah tvorijo različne bioaktivne komponente.

Za rastline iz skupine lukov, kot sta česen in čebula, je značilna visoka vsebnost alilnih in alilnih derivatov cistein sulfoksida, ki se z encimsko kataliziranimi in nekataliziranimi reakcijami pretvorijo v tiosulfinate in njihove razgradne produkte. Predvsem za alicin, ki ga najdemo v česnu, so ugotovili mnoge pozitivne učinke na zdravje, ki pa v veliki meri temeljijo na rezultatih eksperimentov, opravljenih na celičnih kulturah in pri modelnih živalih. Za dokončno potrditev učinkov bo treba opraviti še večje število kliničnih raziskav (40, 41). Že danes pa lahko na trgovskih policah najdemo veliko prehranskih dopolnil na osnovi česna.

Podobno funkcijo kot derivati cistein sulfoksida pri lukih imajo glukozinolati (tioglikozidi) pri križnicah (42). Po poškodbi tkiva encimi mirozinaze katalizirajo hidrolizo glikozidne vezi, čemur sledijo neencimske pretvorbe do različnih izotiocianatov. Zgodovinsko gledano so bili glukozinolati problematični v humani prehrani predvsem zaradi dejstva, da razgradni produkti nekaterih glukozinolatov zmanjšujejo učinkovitost absorpcije joda (43). V zadnjem času pa večje



število raziskav kaže na pozitivne učinke na zdravje. Predvsem sulforafan, ki nastane iz glukozinolata glukorafanina, značilnega za brokoli in brstični ohrovt, vpliva na indukcijo biosinteze antioksidantov in encimov, ki so vključeni v kemijsko modifikacijo ksenobiotikov (44). Razlike v procesiranju in pripravi živil iz križnic lahko vodijo do velikih razlik v vsebnosti posameznih glukozinolatov in njihovih metabolitov. Že z rezanjem zelja lahko npr. povečamo vsebnost nekaterih glukozinolatov (45).

5 SKLEP – VLOGA PREHRANE V EPIDEMIJI COVID-19

Neustrezna prehrana neposredno vpliva na pojavnost diabetesa tipa 2, hipertenzije, srčno-žilnih bolezni in debelosti, ki so med dejavniki z najbolj izraženim negativnim vplivom na potek okužbe z virusom COVID-19 (46). Osebe s preveliko telesno maso so izrazito izpostavljene hujšim zapletom, zaradi katerih so posamezniki sprejeti na oddelke intenzivne nege in priključeni na respiratorje (47). Predvidevajo, da je ravno večja stopnja debelosti pri starejši populaciji v Italiji in ZDA v primerjavi s Kitajsko eden od ključnih dejavnikov, ki vplivajo na visoko smrtnost (48). Za tako imenovano zahodno dieto je značilen visok delež nasičenih maščob, lahko prebavljivih polisaharidov in sladkorjev, neustrezno razmerje med omega-3 in omega-6 maščobnimi kislinami ter prenizek prehranski vnos vlaknin in antioksidantov. Takšna prehrana lahko vodi do sistemskega kroničnega vnetja, za katerega je značilna aktivacija prirojenega imunskega sistema in zaviranje pridobljenega imunskega sistema, kar poslabša imunski odziv v primeru virusnih okužb kot je COVID-19 (49).

Na drugi strani je precejšen delež bolnikov tudi podhranjenih, kar ravno tako negativno vpliva na potek bolezni. V Italiji so tako razvili protokol (50), kjer vsem pacientom, ki se lahko sami prehranjujejo, po obroku še dodatno ponudijo pijačo z visoko vsebnostjo sirotkinih proteinov ter jim z infuzijo dovedejo zadostno količino vitaminov in mineralov. Pri vseh pacientih so tudi določili vsebnost vitamina D in ga po potrebi dodali, saj se je ta na osnovi preteklih raziskav izkazal kot izjemno pomemben za ustrezen imunski odziv v primeru virusnih okužb (51).

Tudi v okviru laične javnosti je bilo ob pojavu epidemije opaziti velik porast zanimanja za nekatera mikrohranila. Iz podatkov, pridobljenih s spletnim orodjem Google Trends, je npr. razviden velik porast proizvodov, vezanih na

vitamine na splošno (predvsem vitamin C) in cink. Če lahko povečan interes za vitamin C povežemo z močnim oglaševanjem vitamina C v povezavi z ublažitvijo simptomov prehlada, ki temelji na znanstvenih ugotovitvah (52), je povečan interes za cink najbrž povezan z lažnimi novicami, da dodatek cinkovih ionov v pijači Schweppes lahko pozdravi oziroma ublaži simptome poteka okužbe z virusom COVID-19.

6 LITERATURA

1. Fulgoni VL, Keast DR, Drewnowski A. Development and Validation of the Nutrient-Rich Foods Index: A Tool to Measure Nutritional Quality of Foods. *J Nutr.* 2009 Jun 23;139(8):1549-54.
2. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Support Publ [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2020 May 9];14(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
3. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil | www.nijz.si. [cited 2020 May 9]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/referencne-vrednosti-za-energijski-vnos-ter-vnos-hranil>
4. Hervik AK, Svihus B. The Role of Fiber in Energy Balance. Razaque MS, editor. *J Nutr Metab.* 2019;2019:4983657.
5. V Sloveniji visoka registrirana poraba alkohola, a v 2016 spodbudno nižja kot leto prej | www.nijz.si. [cited 2020 May 9]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/v-sloveniji-visoka-registrirana-poraba-alkohola-a-v-2016-spodbudno-nizja-kot-leto-prej>
6. Capuano E, Oliviero T, Fogliano V, Pellegrini N. Role of the food matrix and digestion on calculation of the actual energy content of food. *Nutrition Reviews.* 2018 Apr; 76(4):274-89.
7. Lockyer S, Nugent AP. Health effects of resistant starch. *Nutr Bull.* 2017 Mar 1;42(1):10-41.
8. Newens KJ, Walton J. A review of sugar consumption from nationally representative dietary surveys across the world. *J Hum Nutr Diet.* 2016 Apr 1;29(2):225-40.
9. Malik VS, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: An update of the evidence. *Nutrients.* 2019 Aug 8;11(8):1840.
10. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Dec 1;27(12):1060-80.
11. Simopoulos AP. An increase in the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients.* 2016 Mar 2;8(3):128.
12. Jackson V, Penumetcha M. Dietary oxidised lipids, health consequences and novel food technologies that thwart food lipid oxidation: an update. *Int J Food Sci Technol.* 2019 Jun 21;54(6):1981-8.
13. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial Trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans - A quantitative review. *PLoS One.* 2010 Mar 2;5(3).
14. Rippin HL, Hutchinson J, Jewell J, Breda JJ, Cade JE. Adult nutrient intakes from current national dietary surveys of european populations. *Nutrients.* 2017 Nov 27;9(12):1288.
15. Overview NIAID A. Food Allergy: An Overview [Internet]. [cited 2020 May 9]. Available from: www.niaid.nih.gov

16. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 1;16(6):823-836.
17. Khakollari V, Canavari M, Osman M. Factors affecting consumers' adherence to gluten-free diet, a systematic review. *Trends in Food Science and Technology*. 2018 Dec 14;85:23-33
18. Hughes GJ, Ryan DJ, Mukherjea R, Schasteen CS. Protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS) for soy protein isolates and concentrate: Criteria for evaluation. *J Agric Food Chem*. 2011 Dec 14;59(23):12707-12.
19. Zahir M, Fogliano V, Capuano E. Effect of soybean processing on cell wall porosity and protein digestibility. *Food and Function*. 2020;11:285-96.
20. Avberšek Lužnik I, Lušnic Polak M, Demšar L, Gašperlin L, Polak T. Does type of bread ingested for breakfast contribute to lowering of glycaemic index? *J Nutr Intermed Metab*. 2019 Jun 1;16:100097.
21. Cajzek F, Bertonecclj J, Kreft I, Poklar Ulrih N, Polak T, Požrl T, et al. Preparation of β -glucan and antioxidant-rich fractions by stone milling of hull-less barley. *Int J Food Sci Technol*. 2020 Feb 28;55(2):681-9.
22. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2016 Feb 4;71:1-16.
23. Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Nov 2;57(16):3543-64.
24. Combs GF, McClung JP. Chapter 2 - Discovery of the Vitamins. In: Combs GF, McClung JPBTV (Fifth E, editors. Academic Press; 2017. p. 7-31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128029657000022>
25. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: A review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Mar 26;68:541-8.
26. Crowe FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: Results from the EPIC-Oxford study. *Public Health Nutr*. 2011 Feb;14(2):340-6.
27. Gregory JF. Accounting for differences in the bioactivity and bioavailability of vitamins. In: *Food and Nutrition Research*. 2012 Apr 2;56.
28. Unit Conversions [Internet]. [cited 2020 May 9]. Available from: <https://dietarysupplementdatabase.usda.nih.gov/Conversions.php>
29. Sun T, Yuan H, Cao H, Yazdani M, Tadmor Y, Li L. Carotenoid Metabolism in Plants: The Role of Plastids., *Molecular Plant*. 2018 Jan 8;11(1):58-74.
30. Chen B, Mccllements DJ, Decker EA. Minor components in food oils: A critical review of their roles on lipid oxidation chemistry in bulk oils and emulsions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2011 Sep 28;51:901-16.
31. Eggersdorfer M, Wyss A. Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2018 Jun 6;652:18-26
32. Moreau RA, Nyström L, Whitaker BD, Winkler-Moser JK, Baer DJ, Gebauer SK, et al. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Progress in Lipid Research*.; 2018 Apr 5;70:35-61.
33. Uredba Komisije (EU) št. 718/2013 z dne 25. julija 2013 o spremembi Uredbe (ES) št. 608/2004 o označevanju živil in sestavin živil z dodanimi fitosteroli, estri fitosterolov, fitostanoli in/ali estri fitostanolov Besedilo velja za EGP. 2013 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX:32013R0718>
34. Ladero V, Calles-Enriquez M, Fernandez M, A. Alvarez M. Toxicological Effects of Dietary Biogenic Amines. *Curr Nutr Food Sci*. 2010 May 1;6(2):145-56.
35. Shopsin B. The clinical antidepressant effect of exogenous agmatine is not reversed by parachlorophenylalanine: A pilot study. *Acta Neuropsychiatr*. 2013;25(2):113-8.
36. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Nottdurfter M, Paulweber B, Willeit K, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2018 Jun 28;108(2):371-80.
37. Madeo F, Eisenberg T, Pietrococola F, Kroemer G. Spermidine in health and disease. *Science*. 2018 Jun 26; 359(6374):2018.
38. Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Toro-Funes N, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Polyamines in food. *Frontiers in Nutrition*. 2019 Jul 11;6:108.
39. Kralj Cigić I, Rupnik S, Rijavec T, Poklar Ulrih N, Cigić B. Accumulation of Agmatine, Spermidine, and Spermine in Sprouts and Microgreens of Alfalfa, Fenugreek, Lentil, and Daikon Radish. *Foods*. 2020 May 1;9(5):547.
40. Shang A, Cao SY, Xu XY, Gan RY, Tang GY, Corke H, et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*. 2019 Jul 5;8(7):246.
41. Salehi B, Zucca P, Orhan IE, Azzini E, Adetunji CO, Mohammed SA, et al. Allicin and health: A comprehensive review. *Trends in Food Science and Technology*. 2019 Apr;86:502-16.
42. Halkier BA, Gershenzon J. Biology and biochemistry of glucosinolates. *Annual Review of Plant Biology*. 2006 Jun 2;57(1):303-33.
43. Felker P, Bunch R, Leung AM. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutrition Reviews*. 2016 Mar 5;74(4):248-58.
44. Dinkova-Kostova AT, Kostov R V. Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2012;18(6):337-47.
45. Požrl T, Cigić B, Demšar L, Hribar J, Polak T. Mechanical stress results in immediate accumulation of glucosinolates in fresh-cut cabbage. *Journal of Chemistry* 2015;2015:7.
46. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
47. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity*. 2020 Apr 30 ;28(7):1200-04.
48. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity*. 2020 Apr 18;28(6):1005.
49. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2020.
50. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. 2020 Apr 3;110835.
51. Teymooiri-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019 Mar 1;29(2):e2032.
52. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold., *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jan 31;1: Art. No.: CD000980.



ODMERKI MINERALOV IN VITAMINOV

DOSES OF MINERALS AND VITAMINS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lucija.peterlin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Hiter pogled na označbe prehranskih dopolnil in živil nam da informacije o mnogih številčnih vrednostih, kot so na primer odstotki **priporočenih dnevih vnosov (PDV)** hranil. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) podaja referenčne vrednosti za vnos mineralov in vitaminov (v skladu z DACH smernicami), za katere domnevamo, da pri skoraj vseh posameznikih v obravnavanih populacijskih skupinah omogočajo njihovo polno storilnost in ščitijo pred prehransko pogojenimi zdravstvenimi okvarami. Za nekatere minerale in vitamine NIJZ podaja **priporočila** za druge **pacenjene vrednosti za priporočene dnevne vnose** za različne starostne skupine in ločeno po spolu (1). Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) za minerale in vitamine podaja več prehranskih referenčnih vrednosti, kot so: **povprečne potrebe** (*Average Requirements, AR*), **populacijske referenčne vnose** (*Population Reference Intakes, PRI*) in **ustrezne vnose za populacijo** (*Adequate Intakes, AI*) (2–4). V poplavi različnih priporočil in prehranskih refe-

POVZETEK

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) in Nacionalni Inštitut za javno zdravje (NIJZ v skladu z DACH smernicami) podajata številne prehranske referenčne vrednosti (vrednosti DRV; angl. *dietary reference values*) za vnos mineralov in vitaminov. V prispevku so predstavljene različne prehranske referenčne vrednosti, kaj pomenijo, kako se uporabljajo in kdo naj bi jih uporabljal. Predstavljeno je označevanje mineralov in vitaminov na živilih ter kakšne so zgornje sprejemljive meje vnosov mineralov in vitaminov. Na koncu je predstavljena ocena smotrnosti uporabe izdelkov z visokimi dnevnimi odmerki vitamina D. Potrebe po mineralih in vitaminih se od človeka do človeka in od dneva do dneva razlikujejo. Priporočila (vrednosti DACH) oz. populacijski referenčni vnosi (vrednosti EFSA) po svoji definiciji pokrivajo potrebe skoraj vseh (97,5 %) oseb znotraj skupine zdravih posameznikov. Nacionalni inštitut za javno zdravje priporoča za posameznika le tisti vnos, s katerim pokrije potrebe po določenem vitaminu ali mineralu. Ob vsakodnevnem vnosu uravnotežene in raznovrstne prehrane je malo verjetno, da bi bila preskrbljenost premajhna.

KLJUČNE BESEDE:

minerali, vitamini, prehranske referenčne vrednosti, priporočeni dnevni vnosi, zgornja sprejemljiva meja vnosa

ABSTRACT

The European Food Safety Authority (EFSA) and the National Institute of Public Health (NIJZ in accordance with the DACH guidelines) provide a number of dietary reference values (DRVs) for minerals and vitamins intake. In the manuscript are presented various dietary reference values, what they mean, how they are used and who should use them. The labelling of minerals and vitamins on foods and tolerable upper intake levels for vitamins and minerals are also presented. In addition, risk assessment of using products with high daily doses of vitamin D and vitamin C are described. The needs for minerals and vitamins vary from person to person and from day to day. Recommendations (according to DACH recommendations) or population reference intakes (according to EFSA recommendations) by definition

cover the needs of almost all (97.5%) persons within the group of healthy individuals. For an individual, only the intake that covers the needs for a particular vitamin or mineral is recommended. With a daily intake of a balanced and varied diet, it is unlikely that the supply would be too low.

KEY WORDS:

minerals, vitamins, dietary reference values, population reference intakes, tolerable upper intake levels

ALI STE VEDELI?

- Prehranske referenčne vrednosti veljajo le za zdrave posameznike znotraj populacije in se ne nanašajo na preskrbo bolnikov in pacientov po preboleli bolezni.
- Priporočenih vnosov ni možno in ni treba dosegati vsak dan. Ustrezno je, da so potrebe po mikrohranilu pokrite v okviru enega tedna.
- Referenčne vrednosti za vnos vitamina D so od leta 2012 pri vseh populacijskih skupinah nad 1 letom starosti povišane s 5 µg na 20 µg dnevno in veljajo, če organizem zaradi različnih vzrokov vitamina D ne tvori sam.
- V okolju, v katerem bivamo, si posameznik z rednim gibanjem zunaj bivalnih prostorov zagotovi od 80–90 % lastne biosinteze vitamina D in le 10–20 % ga pridobi s hrano.

renčnih vrednostih se postavlja več vprašanj. Kaj sploh pomenijo te vrednosti? Ali veljajo samo za zdrave posameznike? Ali moramo te vrednosti dosegati vsak dan? Kakšne so posledice, če prekoračimo te vrednosti? Komu so prehranske referenčne vrednosti sploh namenjene?

Po definiciji NIJZ so »**referenčne vrednosti oziroma priporočeni vnosi** količine hranil, za katere domnevamo, da pri skoraj vseh posameznikih v populacijskih skupinah omogočajo njihovo polno storilnost in ščitijo pred prehransko pogojenimi zdravstvenimi okvarami. Poleg tega omogočajo nastanek telesnih rezerv, ki so ob nenadnih povečanih potreb na voljo takoj in brez ogrožanja zdravja (1).«

Pri uporabi termina »**mineral**« smo pogosto v zagati, saj ko govorimo o mineralih, največkrat mislimo na njihove ione (5). Na primer, če omenim samo dva primera: v plazmi imamo kalijeve (K⁺) ione ali pa natrijeve (Na⁺) ione in nikakor ne »kalija« ali »natrija«. Prav tako se pri analizi bioloških

vzorcev, pogosto uporablja terminologija, da se določa »železo« v krvi ali pa »natrij« in »kalij« v serumu. Prehod na termin »**minerali**«, ki jih potrebujemo kot nujno sestavino naše prehrane ima svojo ceno v nenatančni terminologiji. Mineral je po definiciji naravna spojina z značilno kristalno zgradbo, nastala s pomočjo geoloških procesov. Pojem mineral ne zajema samo kemijske sestave, ampak tudi zgradbo minerala. Tako v knjigi Minerali, vitamini in druge izbrane snovi (5) pogosto uporabljamo izraz mineral za ione oz. uporabljamo termine, kot so »železo« ali »magnezij«, strokovno pravilno bi bilo uporabljati izraze železovi ali magnezijevi ioni. V hemoglobinu je Fe²⁺ vezan v porfirinski sistem, govorimo pa o »železu«. Že v naslovu knjige Minerali, vitamini in druge izbrane snovi imamo »**minerale**« in pod tem pojmom si vsi nekaj predstavljamo, ker nas že vsakodnevno življenje preko medijev stalno seznanja z »**minerali**«. Ljudje imamo že določeno predstavo kaj v tem kontekstu minerali so, tako da naj bo to vodilo, kako brati knjigo in strokovne prispevke o »**mineralih**«.

2 PREHRANSKE REFERENČNE VREDNOSTI

2.1 PRIPOROČILA EFSA – PREHRANSKE REFERENČNE VREDNOSTI

V skladu s terminologijo EFSA so **prehranske referenčne vrednosti** (*Dietary Reference Values*, DRV) krovni izraz za celoten sklop referenčnih vrednosti za vnos posameznih hranil in vključujejo (slika 1):

- **popvprečne potrebe** (*Average Requirements*, AR),
- **populacijske referenčne vnose** (*Population Reference Intakes*, PRI),
- **ustrezne vnose za populacijo** (*Adequate Intakes*, AI) in
- **razpon referenčnih vnosov za makrohranila** (*Reference Intake ranges for macronutrients*, RI) (2–5).

Podobno terminologijo in definicije uporabljajo tudi v drugih državah, vendar je terminologija lahko nekoliko različna od države do države (2–4). EFSA je referenčne vrednosti določila kot kvantitativne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov za zdrave posameznike ter populacijo (preglednica 1) (2–4).

Prehranska priporočila temeljijo na prehranskih referenčnih vrednostih. Gre za reference, ki se uporabljajo pri **vrednotenju in načrtovanju prehrane** za posameznike in po-



Preglednica 1: Definicije EFSA za referenčne vrednosti za vnos hranil (DRV) (2–5).

Table 1: EFSA definitions for dietary reference values (DRVs) (2–5).

| Prehranska referenčna vrednost | Opis vrednosti |
|--|--|
| AR – povprečne potrebe po hranilu ali zadosten vnos za polovico populacije (<i>Average Requirement</i>) | AR predstavlja vnos hranila, ki je zadosten le za polovico oseb v populaciji, za polovico populacije pa je prenizek. Pri tem se uporablja predpostavka, da so potrebe po hranilu v populaciji statistično normalno razporejene. »Populacijo« razumemo kot določeno starostno skupino, spol ali fiziološko stanje (nosečnost, dojenje). S pojmom »populacija« dejansko mislimo posamezne »subpopulacije« znotraj vseh posameznikov. |
| PRI – populacijski referenčni vnos ali zadosten vnos za populacijo ali priporočila za populacijo (<i>Population Reference Intakes</i>) | PRI vrednosti predstavljajo zadostne vnose hranil za 97,5 % posameznikov v populacijski skupini (skoraj za vse ljudi). PRI vrednost se izračunajo samo takrat, ko so določene AR vrednosti (zadostni vnosi za polovico populacije). |
| LTI – spodnji mejni vnos hranila (<i>Lower Threshold Intake</i>) | LTI predstavlja mejo, pod katero glede na dosedanje znanstvene podatke skoraj nobena oseba ne bi mogla ohranjati ustreznega zdravstvenega stanja, glede na kriterije, izbrane za vsako posamezno hranilo. LTI predstavlja količino hranila, ki je za posameznika nezadostna razen za 2,5 % populacije (ob predpostavki, da gre za normalno porazdelitev). |
| AI – ustrezen vnos hranila za populacijo (<i>Adequate Intake</i>) | V primerih, ko se ne da določiti AR vrednosti, zaradi nezadostnih podatkov in posledično tudi ne PRI vrednosti, se določijo AI vrednosti. Temeljijo na eksperimentalno določenih približnih vnosih hranil pri skupini zdravih oseb. AI uporabljajo tudi druge organizacije in predstavlja ustrezen vnos hranila, ki zagotavlja ohranjanje zelenega zdravstvenega stanja na zeleni ravni pri 97,5 % ljudi v populaciji. |
| UL – zgornja meja vnosa hranila ali zgornja sprejemljiva meja vnosa (<i>Tolerable Upper Level</i>) | UL je prav tako v svojih priporočilih uporabljajo vse pristojne organizacije. Predstavlja maksimalni dnevni vnos hranila iz vseh virov (hrane in prehranskih dopolnil) skozi celotno življenjsko obdobje, ki pri skoraj nobenemu posamezniku v populaciji ne predstavlja tveganja za neželene učinke. Vnosi, ki so višji od zgornje sprejemljive meje vnosa, lahko predstavljajo tveganje za neželene učinke. |

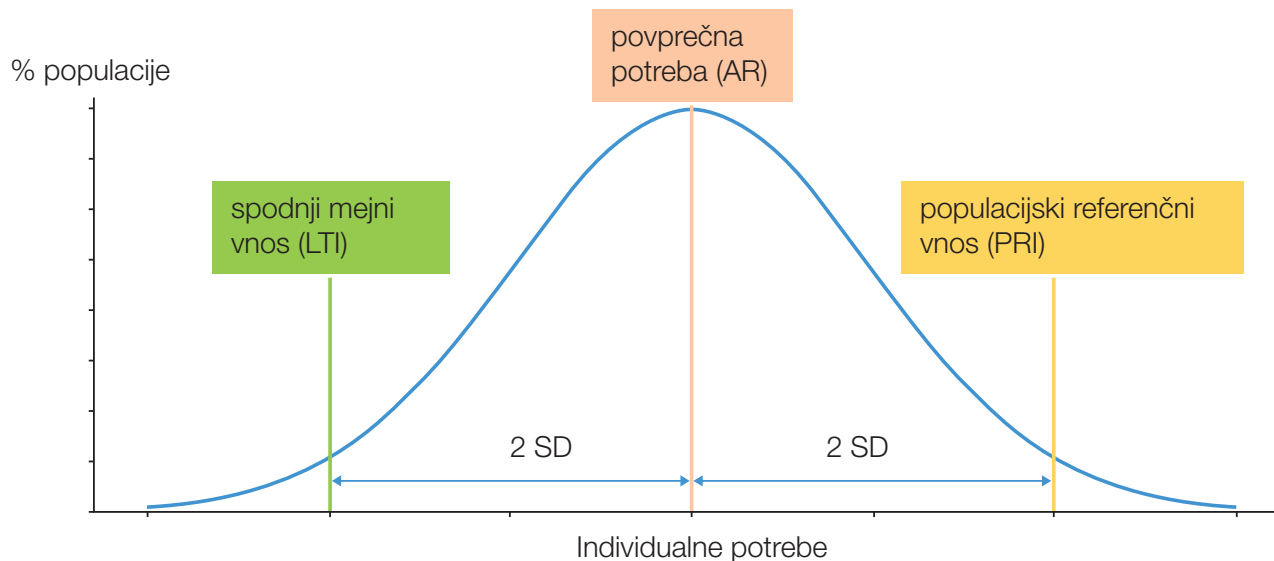
pulacijo. Služijo tudi kot osnova za določitev priporočenih dnevnih vnosov (PDV) pri **označevanju živil** (6). Na podlagi referenčnih vrednosti za vnos hranil se določijo ustrezni prehranski vnosi z namenom, da se ohrani zdravje sicer zdravega posameznika (populacije). Pri tem se predpostavlja, da so zahteve po energiji in vseh drugih hranilih že izpolnjene (2–4).

2.2 PO PRIPOROČILIH D-A-CH

V evropskem prostoru je D-A-CH (D za Deutschland, A za Austria in CH za Švico = *Confederatio Helvetica*) referenčna institucija za določanje priporočenih vrednosti za vnose hranil. **Od leta 2004 priporočila DACH uporabljamo**

tudi v Sloveniji. Pripravljajo jih Nemško prehransko društvo, Avstrijsko prehransko društvo, Švicarsko društvo za raziskovanje prehrane in Švicarsko združenje za prehrano (1).

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) **referenčne vrednosti za vnos hranil** oz. »**priporočila**« definira kot količine hranil, za katere domnevamo, da pri skoraj vseh posameznikih v populacijskih skupinah omogočajo njihovo polno storilnost in ščitijo pred prehransko pogojenimi zdravstvenimi okvarami. Po svoji definiciji pokrivajo potrebe skoraj vseh (97,5 %) oseb znotraj skupine zdravih posameznikov. Poleg tega omogočajo nastanek telesnih rezerv hranil, ki so ob nenadnih povečanih potreb na voljo takoj in brez ogrožanja zdravja (1). **Kategorije prehranskih referen-**



Slika 1: Predstavitev prehranskih referenčnih vrednosti.
Figure 1: Presentation of dietary reference values.

čnih vrednosti po DACH (Reference values for nutrient intake) so za vnose hranil kot **priporočila, ocenjene vrednosti ali orientacijske vrednosti**. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil s tabelaričnimi priporočili za otroke po priporočilih DACH (od prvega leta starosti naprej), mladostnike, odrasle, starejše, nosečnice in doječe matere podaja NIJZ na spletni strani (www.nijz.si) (1).

V preglednici 2 so navedene **referenčne vrednosti za minerale in vitamine za odrasle osebe**. Referenčne vrednosti, ki jih je v letu 2004 prvič privzelo Ministrstvo za zdravje, **veljajo kot nacionalni standard za načrtovanje prehrane in izdelovanje prehranskih smernic** za posamezne skupine prebivalstva, in sicer le za čas do sprejetja enotnih evropskih referenčnih prehranskih vrednosti (1, 5).

Preglednica 2: Priporočeni dnevni vnosi po priporočilih NIJZ za odrasle osebe (med 19–65 let) (1) ter za primerjavo zgornje sprejemljive meje vnosa (UL vrednosti) (EFSA) (7).

Table 2: Recommended daily intakes as recommended by the NIJZ for adults (between 19–65 years) (1) and for comparison the tolerable upper level (UL values) (EFSA) (7).

| Vitamin | Priporočeni dnevni vnosi* moški | Priporočeni dnevni vnosi* ženske | UL (EFSA)** |
|---|---------------------------------|----------------------------------|--|
| vitamin A ($\mu\text{g RE}^1$) | 1000 | 800 | 3000 $\mu\text{g RE/dan}$ |
| vitamin D (μg^2) | 20 ¹¹ | 20 ¹¹ | 100 $\mu\text{g/dan}$ |
| vitamin E (mg alfa-TE ³) | 13–15 | 12 | 300 mg/dan |
| vitamin K (μg) | 70–80 | 60–65 | - |
| vitamin C (mg) | 110 ⁴ | 95 ⁵ | - |
| vitamin B ₁ (tiamin) (mg) | 1,2–1,3 | 1 | - |
| vitamin B ₂ (riboflavin) (mg) | 1,3–1,4 | 1,0–1,1 | - |
| vitamin B ₃ (niacin) (mg ekv) ⁶ | 15–16 | 11–13 | kot nikotinamid: 900 mg/dan; kot nikotinska kislina: 10 mg/dan |
| vitamin B ₅ (pantotenska kislina) (mg) | 6 | | - |

| Vitamin | Priporočeni dnevni vnosi* moški | Priporočeni dnevni vnosi* ženske | UL (EFSA)** |
|--|---|---|-------------|
| vitamin B ₆ (mg) | 1,6 | 1,4 | 25 mg/dan |
| vitamin B ₇ (biotin) (μg) | 30–60 | | - |
| vitamin B ₉ (folna kislina ⁷) (μg) ⁸ | 300 | | 1000 μg/dan |
| vitamin B ₁₂ (μg) | 4 | | - |
| Mineral | Priporočeni dnevni vnosi* moški | Priporočeni dnevni vnosi* ženske | UL (EFSA)** |
| kalij (mg) ⁹ | 9000 | | - |
| kloridi (mg) ⁹ | 2300 | | - |
| kalcij (mg) | 1000 | | 2500 mg/dan |
| fosfor (mg) | 700 | | - |
| magnezij (mg) | 350–400 | 300–310 | 250 mg/dan |
| železo (mg) | 10 | 10–15 | - |
| cink (mg) | 11 ^{10a} 14 ^{10b} 16 ^{10c} | 7 ^{10a} 8 ^{10b} 10 ^{10c} | 25 mg/dan |
| baker (mg) | 1,0–1,5 | | 5 mg/dan |
| mangan (mg) | 2,0–2,5 | | - |
| fluoridi (mg) | - | - | 7 mg/dan |
| selen (μg) | 70 | 60 | 300 μg/dan |
| krom (μg) | 30–100 | | - |
| molibden (μg) | 50–100 | | 600 μg/dan |
| jodidi (μg) | 180–200 | | 600 μg/dan |
| natrij (mg) ⁹ | 1500 | | - |

* Za vitamine A, C, D, B₆, B₁₂, tiamin, riboflavin, niacin, folno kislino, kalcij, fosfor, magnezij, železo, jod in cink veljajo priporočila, medtem ko so za vitamine E, K, pantotensko kislino in biotin ter elemente natrij, klorid, kalij, selen, baker, mangan, krom in molibden navedene ocenjene vrednosti za priporočen vnos.

** Zgornja sprejemljiva meja vnosa (UL) je največja količina celokupnega vnosa hranila iz vseh virov, za katero predpostavljamo, da malo verjetno predstavlja tveganje za neželene učinke, če ga uživamo skozi celotno življenjsko obdobje.

¹ 1 mg retinolnega ekvivalenta = 1 mg retinola = 6 mg celokupen-trans-β-karotena = 12 mg drugih provitamin A karotenoidov = 1,15 mg celokupen-trans-retinilacetata = 1,83 mg celokupen-tans-β-retinilpalmitata; 1 IE = 0,3 μg retinola.

² vnos vitamina D z običajno prehrano (1 do 2 μg/dan pri otrocih, 2 do 4 μg/dan za mladostnike in odrasle) ne zadošča za doseganje priporočene serumske koncentracije 25-hidroksi vitamina D v koncentraciji 50 nmol/l v odsotnosti endogene sinteze. V teh primerih je potrebnih 20 μg/dan. To pomeni, da je potrebno zagotoviti dodaten vnos bodisi z endogeno sintezo in /ali z dodajanjem vitamina D v obliki prehranskega dopolnila. Priporočena vrednost vitamina D se lahko doseže tudi brez uživanja pripravkov vitamina D, in sicer s pogostim izpostavljanjem soncu.

³ 1 mg RRR-α-tokoferol ekvivalenta (TE) = 1 mg RRR-α-tokoferola = 1,49 IE; 1 IE = 0,67 mg RRR-α-tokoferola = 1 mg celokupen rac-α-tokoferilacetata. 1 mg RRR-α-tokoferola (D-α-tokoferola)-ekvivalenta = 1,1 mg RRR-α-tokoferilacetata (D-α-tokoferilacetata) = 2 mg RRR-β-tokoferola (D-β-tokoferola) = 4 mg RRR-γ-tokoferola (D-γ-tokoferola) = 100 mg RRR-δ-tokoferola (D-δ-tokoferolal) = 3,3 mg RRR-α-tokotrienola (D-α-tokotrienola) = 1,49 mg celokupen rac-α-tokoferilacetata (D, L-α-tokoferilacetata).

⁴ za napolnitev zalog in za ohranitev hranilne gostote snovi

⁵ kadilci (moški) 155 mg na dan

⁶ 1 mg niacinskega ekvivalenta = 60 mg triptofana

⁷ prehranski folat

⁸ Izračunano po vsoti folatno učinkovitih spojin v običajni prehrani (folatni ekvivalenti).

⁹ Ocenjena vrednost za minimalni vnos 2 mmol natrija ustreza 23,0 mg; 1 mmol klorida ustreza 35,5 mg; 1 mmol kalija ustreza 39,1 mg; 1 g kuhinjske soli (NaCl) sestoji iz po 17 mmol natrija in klorida; NaCl (g) = Na (g) x 2,54; 1 g NaCl = 0,4 g Na.

¹⁰ Na absorpcijo cinka pri odraslih vpliva vsebnost fitata v prehrani:

^{10a} ustreza nizkemu vnosu fitata (330 mg/dan oz. 0,5 mmol/dan); npr. pri prehrani s nizkimi vnosi polnozrnatih živil, stročnic ter visokimi vnosi beljakovin živalskega izvora je zaradi nizke vsebnosti fitata absorpcija cinka visoka;

^{10b} ustreza srednjemu vnosu fitata (660 mg/dan oz. 1,0 mmol/dan); npr. pri prehrani s povprečnimi vnosi polnozrnatih živil, stročnic in beljakovin živalskega izvora je zaradi zmerne vsebnosti fitata absorpcija cinka povprečna;

^{10c} ustreza visokemu vnosu fitata (990 mg/dan oz. 1,5 mmol/dan); npr. pri prehrani s visokimi vnosi polnozrnatih živil, stročnic ter beljakovin rastlinskega izvora (npr. soje) je zaradi visoke vsebnosti fitata absorpcija cinka nizka.

¹¹ Referenčna vrednost za vnos vitamina D je od leta 2012 pri prehranskem združenju DACH, ki ga zaradi geografske lege povzemamo od leta 2004 tudi v Sloveniji, pri vseh populacijskih skupinah nad 1 letom starosti povišan s 5 µg na 20 µg dnevno in velja, če organizem zaradi različnih vzrokov vitamina D ne tvori sam.

V skladu s priporočili NIJZ, **referenčne vrednosti veljajo za zdrave osebe** in se ne nanašajo na preskrbo bolnikov, prav tako ne veljajo za osebe z motnjami prebave in presnove ter za odvisnike ali za bolnike, ki prejemajo kronično terapijo. Za te osebe je potrebno individualno prehransko medicinsko svetovanje in spremljanje (1).

NIJZ prav tako poudarja, da **referenčnih vrednosti ni mogoče in ni treba dosegati vsak dan**, sploh pa ne proporcionalno z vsakim posameznim obrokom. Zadošča, če so potrebe pokrite v okviru enega tedna. Ker se z naraščajočimi vnosi zmanjšuje hitrost absorpcije določenih hranil, naj bi priporočeni vnosi potekali čimbolj enakomerno in ne v redkih, visokih odmerkih, npr. z obogatnimi živilii v enem samem obroku (1).

NIJZ tudi priporoča, da se je treba **izogibati »prenatančnemu« računanju s številkami v tabelah**, ker so upo-

rabljeni postopki za določanje potreb in za pripravo priporočil in ocenjenih vrednosti različni. To zlasti velja za razlike pri starostnih skupinah ali med moškimi in ženskami. Vplivi vedenjskega sloga na absorpcijo in presnovo določenih hranil so lahko večji, kot bi pri priporočenem vnašanju ustrezalo razliki med moškimi in ženskami ali med sosednjimi starostnimi skupinami (1).

2.3 ZGORNJA SPREJEMLJIVA MEJA VNOSA (UL)

Zgornja sprejemljiva meja vnosa (UL) je največja količina celokupnega vnosa hranila iz vseh virov, za katero predpostavljamo, da malo verjetno predstavlja tveganje za neželene učinke, če ga uživamo skozi celotno življenjsko obdobje. Če bi vsak dan skozi celotno življenjsko obdobje

Preglednica 3: Zgornje sprejemljive meje vnosov za minerale (EFSA) (7–9).

Table 3: Tolerable upper intake levels for minerals (EFSA) (7–9).

| Mineral | Enota | 0–1 let | 1–3 let | 4–6 let | 7–10 let | 11–14 let | 15–17 let | Odrasli | Nosečnice | Doječe matere | |
|-----------|--------|--------------------|---------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|---------------|------|
| kalcij | mg/dan | nezadostni podatki | | | | | | | 2500 | 2500 | 2500 |
| baker | mg/dan | - | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 | nezadostni podatki | | |
| jodidi | mg/dan | - | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,45 | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | |
| magnezij* | mg/dan | - | - | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | |
| molibden | mg/dan | - | 0,1 | 0,2 | 0,25 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | |
| selen | mg/dan | - | 0,06 | 0,09 | 0,13 | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | |
| cink | mg/dan | - | 7 | 10 | 13 | 18 | 22 | 25 | 25 | 25 | |
| | Enota | 0–1 let | 1–3 let | 4–8 let | 9–14 let | 15–17 let | Odrasli | Nosečnice | Doječe matere | | |
| fluoridi | mg/dan | - | 1,5 | 2,5 | 5 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | |

* Vrednost 250 mg/dan za magnezij se nanaša na količino magnezija, ki jo zaužijemo s prehranskimi dopolnili, vodo ali dodano hrani, kot so magnezijeve soli (magnezijev klorid, magnezijev sulfat, magnezijev aspartat magnezijev laktat) in magnezijev oksid (MgO) – ne vključuje naravno prisotnega magnezija v hrani in pijačah. Medtem, ko je priporočeni dnevni vnos (PDV) za magnezij za odrasle 375 mg/dan in vključuje vnos magnezija iz vseh virov (preglednica 5).



Preglednica 4: Zgornje sprejemljive meje vnosov za vitamine (EFSA) (7–9).

Table 4: Tolerable upper intake levels for vitamins (EFSA) (7–9).

| Vitamin | Enota | 0–6 mes. | 6–12 mes. | 1–3 let | 4–6 let | 7–10 let | 11–14 let | 15–17 let | Odrasli | Nosečnice | Doječe matere |
|---|-----------|----------|-----------|---------|---------|----------|-----------|-----------|---------|--------------------|---------------|
| vitamin B ₉ (folna kislina) | mg/dan | - | - | 0,22 | 0,3 | 0,4 | 0,6 | 0,8 | 1 | 1 | 1 |
| vitamin B ₃ ; kot nikotinamid | mg/dan | - | - | 150 | 220 | 350 | 500 | 700 | 900 | nezadostni podatki | |
| vitamin B ₃ ; kot nikotinska kislina | mg/dan | - | - | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | nezadostni podatki | |
| vitamin A* | mg RE/dan | - | - | 0,8 | 1,1 | 1,5 | 2 | 2,6 | 3 | 3 | 3 |
| vitamin B ₆ | mg/dan | - | - | 5 | 7 | 10 | 15 | 20 | 25 | 25 | 25 |
| vitamin D | mg/dan | 0,025 | 0,035 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| vitamin E | mg/dan | - | - | 100 | 120 | 160 | 220 | 260 | 300 | 300 | 300 |

*retinol in retinil estri.

zaužili hrano v količini UL, to ne bi smelo predstavljati tveganja za neželene učinke. V preglednicah 3 in 4 so navedene zgornje sprejemljive meje vnosov za minerale in vitamine (UL vrednosti), ki jih je določil Znanstveni odbor za hrano (*Scientific Committee on Food*, SCF) in EFSA. Ocene tveganja in postopki določanja UL vrednosti za posamezne vitamine in minerale so predstavljene v dokumentu EFSA iz leta 2006 (*Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*) (7–9).

EFSA, zaradi premalo znanstvenih dokazov in nezadostnih podatkov, ni določila UL vrednosti za naslednje minerale: kloride, krom, železo, mangan, fosfor, kalij in natrij ter za naslednje vitamine: vitamin B₇ (biotin), vitamin B₅ (pantotensko kislino), vitamin B₁ (tiamin), vitamin B₁₂, vitamin B₂ (riboflavin), vitamin C in vitamin K (7–9).

EFSA navaja, da razpoložljivi podatki ne zadostujejo za določitev **zgornje sprejemljive meje vnosa za kalij** (preglednica 3). Glede na ocene trenutnih vnosov kalija v evropskih državah iz prehrambenih virov (do 5–6 g/dan pri odraslih) je tveganje za neželene učinke zaradi vnosa kalija za zdrave posameznike nizko. V nekaterih študijah je navedeno, da lahko dodaten kalij v prehranskih dopolnilih v odmerkih 5–7 g/dan pri navidezno zdravih odraslih povzroči škodljive učinke na delovanje srca (8).

Fluoridi niso bistveni za rast in razvoj človeka, vendar so koristni pri preprečevanju zobnega kariesa, če jih zaužijemo v količinah približno 0,05 mg/kg telesne mase na dan ali

ko se uporabljajo lokalno z zobnimi izdelki, kot je zobna pasta. Zgornje sprejemljive meje vnosov za fluoride veljajo za vnos vode, pijač, živil, vključno s fluorirano soljo, zobnimi izdelki in fluoridnimi tabletami za preprečevanje kariesa (preglednica 3) (9).

Za **kloride** je EFSA zaključila, da razpoložljivi podatki ne zadostujejo za določitev zgornje sprejemljive meje vnosa za kloride iz prehranskih virov. Obstajajo trdni dokazi, da trenutne ravni porabe kloridov (na primer natrijevega klorida) v evropskih državah prispevajo k povečanemu krvnemu tlaku prebivalstva (9). JAZMP v dokumentu dnevni odmerki mineralov, ki ne bi smeli biti prekoračeni pri izdelkih v farmaceutskih oblikah, ki niso zdravila, ne navaja kloridov (preglednica 5) (10).

Prav tako JAZMP v dokumentu dnevni odmerki mineralov, ki ne bi smeli biti prekoračeni pri izdelkih v farmaceutskih oblikah, ki niso zdravila, ne navaja **natrija** (preglednica 5) (10). Tudi v primeru natrija je EFSA zaključila, da razpoložljivi podatki ne zadostujejo za določitev zgornje sprejemljive meje vnosa za natrij iz prehranskih virov. Obstajajo pa močni dokazi, da trenutne ravni uživanja natrija v evropskih državah prispevajo k povečanemu krvnemu tlaku prebivalstva, kar je neposredno povezano z razvojem bolezni srca in ožilja ter ledvic. Zaradi tega so številni nacionalni in mednarodni organi postavili cilje za zmanjšanje zaužitega natrija s prehrano (9).

3 OZNAČEVANJE MINERALOV IN VITAMINOV NA ŽIVILIH

Za potrebe označevanja hranilne vrednosti živil se uporablja Priloga XIII Uredbe (EU) št. 1169/2011 Evropskega parlamenta in sveta z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom (6). V preglednici 5 so navedeni minerali in vitamini, ki se lahko navajajo na živilih z ustreznimi priporočenimi dnevnimi vnosi (vrednosti PDV) za odrasle. Pri označevanju živil je treba količino mineralov in vitaminov navesti tudi kot % priporočenih dnevnih vnosov (% PDV) (6). Vrednosti PDV

sklega parlamenta in sveta z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom (6). V preglednici 5 so navedeni minerali in vitamini, ki se lahko navajajo na živilih z ustreznimi priporočenimi dnevnimi vnosi (vrednosti PDV) za odrasle. Pri označevanju živil je treba količino mineralov in vitaminov navesti tudi kot % priporočenih dnevnih vnosov (% PDV) (6). Vrednosti PDV

Preglednica 5: Vitamini in minerali, ki se lahko navedejo na živilih, in njihovi priporočeni dnevni vnosi (PDV) ter najnižje in najvišje dnevne dovoljene količine za odrasle v izdelkih.

Table 5: Vitamins and minerals which may be declared and their nutrient reference values and minimum and maximum daily doses of vitamins and minerals in products.

| Vitamin | PDV (6) | Najnižja dovoljena količina v izdelkih (15 % PDV) (6) | Najvišja dovoljena količina v dnevnom odmerku* (10) |
|---|---------|---|---|
| vitamin A (µg RE ¹) | 800 | 120 | 1500 |
| vitamin D (µg ²) | 5 | 0,75 | 20 |
| vitamin E (mg alfa-TE ³) | 12 | 1,8 | 70 |
| vitamin K (µg) | 75 | 11,25 | 80 |
| vitamin C (mg) | 80 | 12 | 500 |
| vitamin B ₁ (tiamin) (mg) | 1,1 | 0,17 | 7,0 |
| vitamin B ₂ (riboflavin) (mg) | 1,4 | 0,21 | 8,0 |
| vitamin B ₃ (niacin) (mg) | 16 | 2,4 | 90 |
| vitamin B ₅ (pantotenska kislina) (mg) | 6 | 0,9 | 30 |
| vitamin B ₆ (mg) | 1,4 | 0,21 | 8,0 |
| vitamin B ₇ (biotin) (µg) | 50 | 7,5 | 500 |
| vitamin B ₉ (folna kislina) (µg) | 200 | 30 | 400 |
| vitamin B ₁₂ (µg) | 2,5 | 0,375 | 15,0 |
| Mineral | PDV (6) | Najnižja dovoljena količina v izdelkih (15 % PDV) (6) | Najvišja dovoljena količina v dnevnom odmerku* (10) |
| kalij (mg) | 2000 | 300 | - |
| kloridi (mg) | 800 | 120 | - |
| kalcij (mg) | 800 | 120 | 1500 |
| fosfor (mg) | 700 | 105 | 1500 |
| magnezij (mg) | 375 | 56,25 | 600 |
| železo (mg) | 14 | 2,1 | 18 |
| cink (mg) | 10 | 1,5 | 15 |
| baker (mg) | 1 | 0,150 | 3,0 |
| mangan (mg) | 2 | 0,3 | 5,0 |
| fluoridi (mg) | 3,5 | 0,53 | - |
| selen (µg) | 55 | 8,8 | 100 |
| krom (µg) | 40 | 6 | 125 |
| molibden (µg) | 50 | 7,3 | 150 |
| jodidi (µg) | 150 | 22,5 | 225 |

* Dnevni odmerki vitaminov in mineralov, ki ne bi smeli biti prekoračeni pri izdelkih v farmacevtskih oblikah, ki niso zdravila (10).

- Ni predpisano ali ni določeno

¹ RE – ekvivalent retinola; 1 ekvivalent retinola = 1 µg retinola ali 6 µg beta karotena; 1 µg retinola = 3,33 i.e. vitamina A

² 1 µg holekalciferola = 40 i.e. vitamina D

³ alfa-TE – ekvivalent alfa tokoferola; 1 alfa-TE = 1 mg d-alfa tokoferol = 1,49 i.e. vitamina E



(priporočeni dnevni vnosi, ki se uporabljajo pri označevanju na živilih) izhajajo iz populacijskih referenčnih vnosov (vrednosti PRI) za odrasle ali iz vrednosti AI (ustreznih vnosov za populacijo) za odrasle, če vrednosti PRI niso določene.

Izdelek mora vsebovati znatne količine vitaminov ali mineralov, da se lahko navedejo na živilih. Pri določitvi znatne količine je praviloma treba upoštevati naslednje vrednosti:

- v primeru proizvodov, ki niso pijače, 15 % PDV na 100 g ali 100 mL,
- v primeru pijač 7,5 % PDV na 100 g ali 100 mL ali
- 15 % PDV na porcijo, če pakiranje vsebuje eno samo porcijo (6).

PDV je povprečna količina posameznega vitamina ali minerala, ki bi naj zadoščal potrebam zdravih odraslih oseb ob predpostavki, da je vnos vseh drugih hranil zadovoljiv. Če so potrebe po mineralih in vitaminih zvečane, je lahko dnevni vnos večji od PDV, vendar naj ne bi presegal zgornje sprejemljive meje vnosov (UL vrednosti; *Tolerable Upper levels*; poglavje 2.3; preglednici 3 in 4) (7–9).

Prekomerno dodajanje mineralov in vitaminov živilom lahko vodi v prekomerne vnose, ki lahko vodijo do neželenih učinkov na zdravje posameznikov. *Uredba (ES) 1925/2006 o dodajanju vitaminov, mineralov in nekaterih drugih snovi živilom* zato predvideva določitev največjih količin vitaminov in mineralov, ki se lahko dodajo živilom (11). Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je objavila *Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh* (10). JAZMP v teh smernicah določa najvišje vsebnosti vitaminov in mineralov v izdelkih, ki niso zdravila (preglednica 5). Izdelki, ki imajo višje vsebnosti vitaminov in mineralov, se praviloma razvrščajo med zdravila. Te smernice so strokovno vodilo JAZMP za opredelitev izdelkov, za katere obstaja dvom, ali se razvrščajo med zdravila ali v druge skupine izdelkov (10).

V izdelkih so vitamini in minerali pogosto v obliki soli, estrov ali drugih oblikah, zato se navedene količine odmerkov vitaminov in mineralov nanašajo na učinkoviti del molekule. Pri vodotopnih vitaminih so kot najvišji dnevni odmerki za odrasle določeni do petkratniki priporočenih dnevnih vnosov (PDV). Pri lipidotopnih vitaminih pa en- do dvakratniki PDV vrednosti (preglednica 5). To je v vseh primerih manj kot so pri EFSA določeni najvišji dopustni dnevni vnosi vitaminov in mineralov (UL vrednosti) iz vseh virov (običajne prehrane in prehranskih dopolnil) (7–9). Pri tem moramo biti previdni, saj je upoštevano, da tudi prehrana zagotavlja

vir vitaminov in mineralov ter da so številna živila obogatena z vitamini in minerali (10). Človeški organizem lahko s homeostatskimi mehanizmi ter vplivi na absorpcijo, metabolizmom in izločanje, zagotavlja zaščito pred visokimi odmerki zlasti vodotopnih vitaminov. Vsekakor obremenjevanje organizma z visokimi odmerki mineralov in vitaminov ni strokovno utemeljeno. Pogosto neželeni učinki dolgotrajnega uživanja visokih odmerkov niso znani, prav tako ne pozitivni učinki visokih odmerkov na zdravje ljudi. Kadar so potrebni visoki odmerki zaradi dokazanega pomanjkanja ali bolezenskih stanj, mora zdravljenje potekati pod zdravniškim nadzorom z izdelki, ki imajo dovoljenje za promet z zdravilom (10).

4 PREHRANSKA DOPOLNILA

V Republiki Sloveniji za področje prehranskih dopolnil velja **Pravilnik o prehranskih dopolnilih**, ki določa zahteve glede sestave in označevanja prehranskih dopolnil (12). Vitamini in minerali ter njihove kemijske oblike, dovoljene v prehranskih dopolnilih, so navedene v aneksih Direktive 2002/46/EC (13). Najvišje količine vitaminov in mineralov v prehranskih dopolnilih v direktivi niso določene. Poleg podatkov, ki so navedeni v Uredbi 1169/2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom (6), ki velja na splošno za vsa živila na trgu, mora biti pri prehranskih dopolnilih navedeno še:

- imena vrste vitaminov in mineralov ali snovi, ki so značilne za prehransko dopolnilo ali podatek o naravi hranil ali snovi;
- priporočeno dnevno količino oziroma odmerka prehranskega dopolnila;
- opozorilo: "*Priporočene dnevne količine oziroma odmerka se ne sme prekoračiti.*";
- navedbo: "*Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano*";
- opozorilo: "*Shranjevati nedosegljivo otrokom!*" (12).

Prehranska dopolnila morajo biti ustrezno označena kot »Prehransko dopolnilo«. V prodaji so lahko le v predpakirani obliki. Na označbi je treba navesti količino snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki so prisotne v izdelku. Podatke o vitaminih in mineralih je treba navesti tudi kot odstotek priporočenega dnevnega vnosa (% PDV), navedenih v delu A Priloge XIII k Uredbi (EU) št. 1169/2011 (6).

Preglednica 6: Vitamini in minerali, ki se skladno z direktivo o prehranskih dopolnilih lahko uporabljajo pri proizvodnji prehranskih dopolnil (13).
Table 6: Vitamins and minerals that may be used in the manufacture of food supplements according to Food Supplements Directive (13).

| Vitamini | Minerali |
|--|----------------------------|
| vitamin A ($\mu\text{g RE}$) | kalcij (mg) |
| vitamin D (μg) | magnezij (mg) |
| vitamin E (mg α -TE) | železo (mg) |
| vitamin K (μg) | baker (μg) |
| vitamin B ₁ (tiamin) (mg) | jod (μg) |
| vitamin B ₂ (riboflavin) (mg) | cink (mg) |
| Vitamin B ₃ (niacin) (mg NE) | mangan (mg) |
| Vitamin B ₅ (pantotenska kislina) (mg) | natrij (mg) |
| vitamin B ₆ (mg) | kalij (mg) |
| vitamin B ₉ (folna kislina) (μg , vse oblike folatov) | selen (μg) |
| vitamin B ₁₂ (μg) | krom (μg) |
| vitamin B ₇ (biotin) (μg) | molibden (μg) |
| vitamin C (mg) | fluoridi (mg) |
| | kloridi (mg) |
| | fosfor (mg) |
| | bor (mg) |
| | silicij (mg) |

5 PRIMER VITAMIN D – PREHRANSKA DOPOLNILA Z VISOKIMI ODMERKI VITAMINA D

Referenčna vrednost za vnos vitamina D: od leta 2012 je pri vseh populacijskih skupinah nad 1 letom starosti povišan s 5 μg na 20 μg dnevno in velja, če organizem zaradi različnih vzrokov vitamina D ne tvori sam (DACH in NIJZ). Za dojenčke do 12. meseca starosti je referenčna vrednost 10 μg (preglednica 7). V Sloveniji si posameznik z rednim gibanjem zunaj bivalnih prostorov zagotovi od 80–90 % lastne proizvodnje vitamina D in le 10–20 % ga pridobi s hrano. Treba je opozoriti, da se referenčne vrednosti nanašajo na zdrave posameznike v populaciji (9, 15, 16).

Nezadostna preskrba z vitaminom D: določena je z vsebnostjo 25-hidroksi vitamina D (25(OH)D) v serumu nižjo od 30 nmol/L (12 ng/mL). Za dobro preskrbo z vitaminom D veljajo serumske vrednosti 25(OH)D nad 50 nmol/L (> 20 ng/mL). Če telo samo ne proizvaja vitamina

D, lahko tako koncentracijo dosežemo s prehranskim vnosom 20 μg vitamina D na dan (16).

Primerna preskrba z vitaminom D: Po podatkih NIJZ nekatere študije kažejo, da prebivalci Srednje Evrope nimajo znakov podhranjenosti z vitaminom D, vendar ne dosegajo optimalnih vsebnosti 25(OH)D v serumu. NIJZ in DACH priporočila so za primerno preskrbo z vitaminom D usmerjena v telesu lastno proizvodnjo vitamina D z zadostno izpostavljenostjo sončni svetlobi. Nekatere zdravstvene ustanove za izboljšanje materinega in zarodkovega statusa z vitaminom D predlagajo dopolnjevanje prehrane z vitaminom D, pri čemer se ta priporočila precej razlikujejo med seboj glede odmerkov. Svetovna zdravstvena organizacija je prav zato v letu 2012 izdala priporočila glede dopolnjevanja prehrane z vitaminom D pri nosečnicah. Zaključili so, da se dopolnjevanje z vitaminom D pri nosečnicah kot preventivo pred razvojem preeklampsije in njenih zapletov ne priporoča. Prav tako se zaradi nezadostnih dokazov za izboljšanje zdravstvenih izidov matere in novorojenčka ne priporoča dodajanje vitamina D kot del rutinske zdravstvene oskrbe nosečnice. Priporoča se

Preglednica 7: Referenčne vrednosti za vitamin D (NIJZ (1)) in (EFSA (9, 15, 16)).

Table 7: Reference values for vitamin D (NIJZ (1)) and (EFSA (9, 15, 16)).

| Starost (leta) | Vitamin D ¹ (µg) ² ; NIJZ | Starost (leta) | Vitamin D (PRI, µg) ³ ; EFSA ⁴ | Starost (leta) | UL (EFSA) µg/dan |
|-----------------|---|----------------|--|----------------|------------------|
| 1–3 | 20 | 7–11 mes. | 10 | 0–6 mes. | 25 |
| 4–6 | 20 | 1–3 | 15 | 6–12 mes. | 35 |
| 7–9 | 20 | 4–6 | 15 | 1–3 | 50 |
| 10–12 | 20 | 7–10 | 15 | 4–6 | 50 |
| 13–14 | 20 | 11–14 | 15 | 7–10 | 50 |
| 15–18 | 20 | 15–17 | 15 | 11–17 | 100 |
| odrasli (19–65) | 20 | odrasli >18 | 15 | odrasli >18 | 100 |
| nosečnice | 20 | nosečnice | 15 | nosečnice | 100 |
| doječe matere | 20 | doječe matere | 15 | doječe matere | 100 |
| starejši >65 | 20 | starejši >65 | 15 | starejši >65 | 100 |

¹ vnos vitamina D z običajno prehrano (1 do 2 µg/dan pri otrocih, 2 do 4 µg/dan za mladostnike in odrasle) ne zadošča za doseganje priporočene serumske koncentracije 25-hidroksi vitamina D v koncentraciji 50 nmol/L v odsotnosti endogene sinteze. V teh primerih je potrebnih 20 µg/dan. To pomeni, da je potrebno zagotoviti dodaten vnos bodisi z endogeno sintezo in/ali z dodajanjem vitamina D v obliki prehranskega dopolnila. Priporočena vrednost vitamina D se lahko doseže tudi brez uživanja pripravkov vitamina D, in sicer s pogostim izpostavljanjem soncu.

² 1 µg = 40 IE, 1 IE = 0,025 µg

³ za pretvorbo med µg in mednarodnimi enotami (IU) vnosa vitamina D: 1 µg = 40 IU in 0,025 µg = 1 IU

⁴ V pogojih domnevne minimalne kožne sinteze vitamina D. Ob prisotnosti endogene kožne sinteze vitamina D so zahteve po prehranskem vitaminu D manjše ali so lahko celo nič.

zgolj krepitev zdravja z načeli zdravega prehranjevanja in gibanja (16).

Uporaba prehranskih dopolnil z vitaminom D ali uporaba z vitaminom D obogatenih živil: v splošni populaciji se priporoča le na podlagi predhodne potrditve pomanjkanja serumskih koncentracij 25(OH)D. Dodajanje vitamina D je priporočljivo le za bolj tvegane populacijske skupine, kot so npr. kronični bolniki, ki so vezani na notranje bivalne pogoje, ali bolniki, ki se morajo izogibati sončni svetlobi, pa tudi za temnopolte posameznike. Zadostna preskrba dojenih in nedojenih dojenčkov do 12. leta je v Sloveniji zagotovljena z doktrinarnim vnosom vitamina D (16).

Prekomerni vnos vitamina D: ni možen s prekomerno izpostavljenostjo soncu. V primeru dodatnega vnosa vitamina D s prehranskimi dopolnili je treba upoštevati zgornje sprejemljive meje vnosa (UL vrednosti, preglednica 7) iz vseh prehranskih virov (običajna hrana, prehranska dopolnila, obogatena živila). Kritična učinka, ki se spremljata pri visokih serumskih koncentracijah 25(OH)D, sta hiperkalcemija in hiperkalciurija (16).

Izdelki, ki vsebujejo v dnevnom odmerku več kot 20 µg vitamina D: uporaba takih izdelkov ni priporočljiva pri otrocih, še posebej ne pri novorojenčkih in dojenčkih do 12 meseca starosti. Pri njih bi dodaten vnos vitamina D

poleg doktrinarnega dopolnjevanja vnosa vitamina D, predstavljal tveganje za zdravje. Za nosečnice in doječe matere velja podobno kot za splošno populacijo, uživanje odmerkov preko priporočenih dnevni vnosa je smiselno le ob prepoznanem pomanjkanju vitamina D z biokemijsko analizo serumskih koncentracij 25(OH)D. Občasno bi lahko take izdelke uživali posamezniki, pri katerih je dokazano pomanjkanje vitamina D, pri čemer bi morali paziti, da ne presegajo zgornje dopustne meje, ki jo je postavila EFSA v letu 2012 (100 µg/dan) (16).

6 SKLEP

PDV je povprečna količina posameznega vitamina ali minerala, ki naj bi zadoščal potrebam zdravih odraslih oseb ob predpostavki, da je vnos vseh drugih hranil zadovoljiv. Izdelek mora vsebovati znatne količine vitaminov ali mineralov, da se lahko navedejo v tabeli na živilih. JAZMP je objavila Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih

predpisov za uporabo pri ljudeh. Zgornja sprejemljiva meja vnosa je največja količina celokupnega vnosa hranila iz vseh virov, za katero predpostavljamo, da malo verjetno predstavlja tveganje za neželene učinke, če ga uživamo skozi celotno življenjsko obdobje.

V evropskem prostoru je D-A-CH referenčna institucija za določanje priporočenih vrednosti za vnose hranil. Priporočila DACH uporabljamo tudi v Sloveniji. Kategorije prehranskih referenčnih vrednosti po DACH so za vnose hranil kot priporočila, ocenjene vrednosti ali orientacijske vrednosti. EFSA za minerale in vitamine podaja več prehranskih referenčnih vrednosti, kot so: povprečne potrebe, populacijske referenčne vnose in ustrezne vnose za populacijo. Prehranska priporočila temeljijo na prehranskih referenčnih vrednostih. Gre za reference, ki se uporabljajo pri vrednotenju in načrtovanju prehrane za posameznike in populacijo. Služijo tudi kot osnova za določitev priporočenih dnevni vnosa pri označevanju živil.

7 LITERATURNI VIRI

1. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil. Tabelarična priporočila za otroke (od 1. leta starosti naprej), mladostnike, odrasle, starejše odrasle, nosečnice ter doječe matere. Dopolnjena izdaja 2020. (https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/referencne_vrednosti_2020_3_2.pdf; dostop: 7.7.2020).
2. Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values. *EFSA Journal* 2010; 8(3):1458. (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1458>; dostop: 7.7.2020).
3. Health Council of the Netherlands. An evaluation of the EFSA's dietary reference values (DRVs). *Dietary reference values for vitamins and minerals for adults / No. 2018/19A. September 18, 2018.*
4. European Food Safety Authority (EFSA). *Dietary Reference Values for nutrients Summary report (zadnjič spremenjena 23. septembra 2019).* EFSA Supporting publication 2017:e15121. (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>; dostop: 7.7.2020).
5. Peterlin-Mašič, Lucija (ur.), Obreza, Aleš (ur.), Vovk, Tomaž (ur.). *Minerali, vitamini in druge izbrane snovi. 1. izd. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo. 2020*
6. Uredba (EU) št. 1169/2011 Evropskega parlamenta in sveta z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom. (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&from=SL>; dostop: 7.7.2020).
7. European Food Safety Authority. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food/Scientific Panel on Dietetic Products. Nutrition and Allergies; 2006.* (https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf; dostop: 7.7.2020).
8. European Commission, Scientific Committee on Food. *Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final, 2000.*
9. European Food Safety Authority. *Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products. Nutrition and Allergies (NDA).* (https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/UL_Summary_tables.pdf; dostop: 7.7.2020).
10. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). *Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh [Internet]. Različica december 2019.* (https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov__2019.pdf; dostop: 7.7.2020).
11. Uredba (ES) št. 1925/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 20. decembra 2006 o dodajanju vitaminov, mineralov in nekaterih drugih snovi živilom (UL L št. 404 z dne 30. 12. 2006, str. 26–38), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2019/650 z dne 24. aprila 2019.
12. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 66/2013).
13. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih (Uradni list L št. 183 z dne 17. 7. 2002, str. 0051 – 0057), zadnjič spremenjeno z Uredbo Komisije (EU) 2017/1203 z dne 5. julija 2017.
14. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.* (<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>; dostop: 7.7.2020).
15. *Outcome of a public consultation on the Draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants.* EFSA Supporting publication 2018:EN-1456. (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2018.EN-1456>; dostop: 7.7.2020).
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Strokovno mnenje glede varnosti uživanja prehranskih dopolnil, ki vsebujejo velike količine vitamina D v dnevni odmerku in se z njimi presega priporočeni dnevni vnos.* (https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/vitamin_d.pdf; dostop: 7.7.2020).



ABSORPCIJA MAKROHRANIL, MIKROHRANIL IN ZDRAVILNIH UČINKOVIN

ABSORPTION OF MACRONUTRIENTS, MICRONUTRIENTS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Simon Žakelj, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: simon.zakelj@ffa.uni-lj.si

1 ABSORPCIJA SNOVI IZ PREBAVNEGA TRAKTA IN ZAKAJ JE NE BI BILO

Čeprav imamo v naslovu tri kategorije snovi, za katere vemo, da se morajo iz prebavnega sistema skozi sluznico prebavil absorbirati v človeško telo, je smiselno, da najprej pregleddamo razloge, zaradi katerih se katerakoli snov ne absorbira, oz. se ne absorbira popolnoma. Na primeru zdravilnih učin-

POVZETEK

Raznolikost biološke uporabnosti zdravilnih učinkovin nas uči, da absorpcija ni samoumevna. Vsaka snov, ki se ne raztopi ali pa se ne raztopi dovolj hitro, ki skozi sluznico prebavil ne prehaja ali pa prehaja prepočasi, bo imela nizko biološko uporabnost. Ker večina hranil za razliko od zdravilnih učinkovin s pasivnimi procesi slabo prehaja skozi sluznico prebavnega trakta, njihovo absorpcijo omogočajo učinkoviti in nadzorovani selektivni procesi.

KLJUČNE BESEDE:

absorpcija iz prebavnega trakta, absorpcija zdravilnih učinkovin, mehanizmi absorpcije hranil

ABSTRACT

The spectre of drug bioavailability reminds us that the intestinal absorption is not guaranteed. Any substance that does not dissolve or does not dissolve fast enough, that does not diffuse through the gastrointestinal mucosa or diffuses too slowly, will have low bioavailability. As most nutrients, unlike the active pharmaceutical ingredients, only poorly diffuse through the intestinal mucosa via passive mechanisms, their absorption is enabled by efficient and well controlled selective processes.

KEY WORDS:

gastrointestinal absorption, drug absorption, nutrient absorption mechanisms

kovin smo se naučili, da imajo snovi najmanj tri možne dobre razloge, da se ne bi absorbirale v velikem obsegu, in sicer:

- **Se ne raztopijo** – absorpcija neraztopljene zdravilne učinkovine skozi sluznico prebavnega trakta ni možna.
- **Se raztopijo prepočasi**, čas, ki je na voljo za absorpcijo iz prebavnega trakta, pa je iz povsem fizioloških razlogov omejen na tako imenovani »čas prehoda«. Pri tem času imamo v mislih prehod skozi tisti del prebavnega trakta, kjer je absorpcija za posamično snov mogoča.
- **Ne prehajajo oz. prepočasi prehajajo skozi sluznico prebavnega trakta**, pri čemer praviloma mislimo na sluznico tankega črevesa. To je lahko razlog, da učinkovini za popolno absorpcijo ne zadošča čas prehoda. V tem primeru lahko zadostno absorpcijo za učinkovanje dosežemo tako, da je odmerek višji od količine, ki se mora absorbirati, saj je hitrost pasivne absorpcije vedno odvisna od koncentracije raztopljene učinkovine (1).

Navedeni razlogi za slabo absorpcijo lahko veljajo tudi za makro- in mikrohranila. Verjetno so se prav zato v evoluciji oblikovali tudi aktivni mehanizmi za absorpcijo za življenje nujnih snovi skozi sluznico prebavnega trakta. To nas pripelje še do različnih mehanizmov aktivnega omogočanja in pospeševanja absorpcije, ki so za razliko od pasivnih mehanizmov praviloma bistveno bolj ozko-selektivni. Zaradi selektivnosti so aktivni absorpcijski mehanizmi, namenjeni mikro- in makrohranilom, z nekaj znanimi izjemami redko primerni za absorpcijo učinkovin. V nasprotni – eliminatorni – smeri pa delujejo tudi široko-selektivni mehanizmi aktivnega prehoda skozi sluznico tankega črevesa in v nekaterih primerih lahko absorpcijo zmanjšujejo.

2 MEHANIZMI PREHODA SKOZI SLUZNICO TANKEGA ČREVEESA

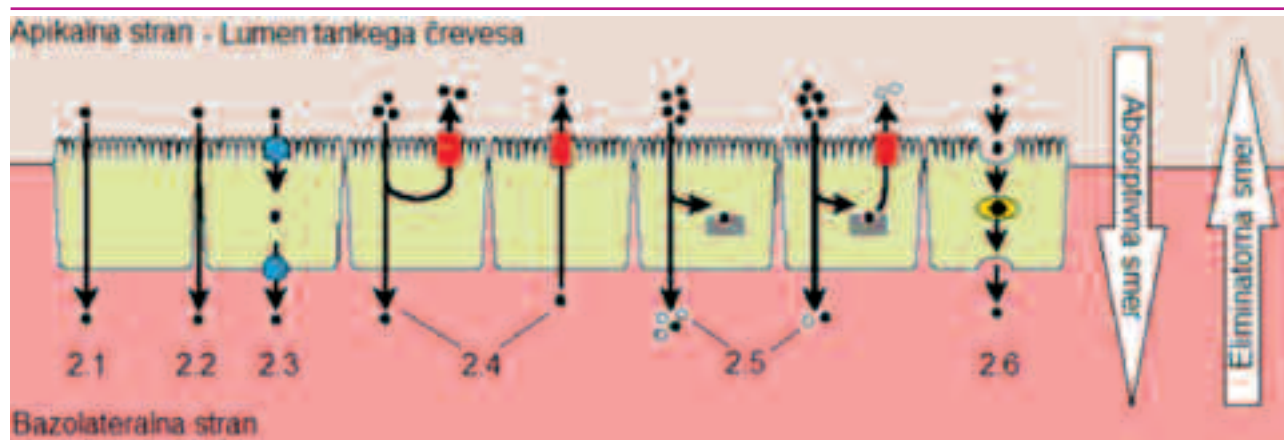
Snovi, ki se absorbirajo, lahko skozi epitelij sluznice tankega črevesa prehajajo po različnih poteh (2, 3). Slika 1 prikazuje te poti skozi epitelij tankega črevesa ter procese, ki so lahko vpleteni v absorpcijo. Pri tem moramo definirati smer iz apikalne strani enterocitov, torej iz lumna tankega črevesa na bazolateralno stran enterocitov kot »absorptivno«
ter nasprotno smer kot »eliminatorno«.

2.1 Pasivna difuzija po transcelularni poti skozi celično membrano in lumen celice je najpomembnejša pot absorpcije za veliko večino zdravilnih učinkovin, ki se dobro (več kot 85-odstotno) absorbirajo. Apikalna

ALI STE VEDELI?

- Da v eliminatorni smeri delujejo nekateri prenašalci proteini, ki so zelo podobni v različnih organizmih od bakterij do človeka.
- Da lahko celo enako poimenovani prenašalci v absorptivni smeri prenašajo različne substrate že pri različnih vrstah sesalcev.
- Da je samo v družini membranskih prenašalcev SLC (*SoLute Carrier*), kamor spada tudi večina tistih, ki pri ljudeh skrbijo za absorpcijo hranil in mineralov, znanih več kot 400 različnih prenašalcev.
- Da biološka uporabnost nekaterih hranil in mineralov ni njihova stalna lastnost, kot to praviloma velja za zdravilne učinkovine, ampak je močno odvisna od potreb organizma.

in bazolateralna membrana enterocitov imata drugačno proteinsko in lipidno sestavo ter zato tudi različne permeabilnostne lastnosti. Najbolj verjetno je, da hitrost pasivne transcelularne difuzije določa prehod skozi prvo (apikalno) membrano. Grob približek, s katerim si pomagamo razumeti prehod snovi skozi apikalno celično membrano, deli ta proces na porazdeljevanje iz polarnega zunanega okolja v nepolarno okolje znotraj membrane, difuzijo znotraj membrane in še porazdeljevanje iz membrane v notranjost enterocita. Iz vidika kemijske strukture snovi, katere absorpcijo opazujemo, pa velja, da med lastnostmi, ki določajo njeno transcelularno permeabilnost, uvrščamo njeno sposobnost za tvorbo H-vezi, lipofilnost, polarno površino, velikost in naboj (4).



Slika 1: Poti skozi sluznico tankega črevesa.

Figure 1: Pathways through the small intestinal mucosa.



2.2 Difuzija učinkovine po paracelularni poti skozi tesne stike

je značilna za tiste snovi, ki zaradi svoje hidrofilitnosti ali pa zaradi naboja ne morejo difundirati skozi celično membrano. Skupna površina, ki je na voljo za paracelularno difuzijo, znaša le 0,01 do 0,1 % celotne površine sluznice črevesa. Zato se učinkovine, ki po drugih poteh ne morejo prehajati črevesne sluznice, praviloma zelo slabo absorbirajo (4, 5). Tipični primer skupine učinkovin, ki se verjetno primarno absorbira po paracelularni poti, so bisfosfonati. Zanje je značilna izredno nizka biološka uporabnost in zanimivo, pospeševanje lastnega prehoda skozi tesne stike med enterociti z odvzemanjem kalcijevih ionov tesnim stikom (6).

2.3 Transcelularni transport z absorpcijskimi prenašalnimi proteini ("prenašalci")

je značilen predvsem za prehod mikro- in makrohranil iz lumna proti krvi. Za te prenašalce, ki so v intestinalnem tkivu številni, so značilne lastnosti: selektivnost za določene substrate, nasitljivost in regionalna odvisnost aktivnosti (4, 7). V absorptivni smeri lahko delujejo prenašalni proteini, ki se nahajajo na apikalni membrani in aktivno prenašajo substrate v epiteljsko celico (iz vidika celice je to privzem oz. *uptake*), ter prenašalni proteini, ki se nahajajo na bazolateralni membrani in izločajo (*efflux* iz vidika celice) substrate iz epiteljske celice proti notranosti telesa (8). Delovanje nekaterih prenašalcev je vezano na energijo v obliki elektrokemičnega gradienta vodikovih ali pa natrijevih ionov (sekundarni aktivni prenašalci), drugi pa le omogočajo prehod snovi v smeri proti nižji koncentraciji te snovi (olajšana difuzija) (9). Primer za to so številni prenašalci za verjetno najpomembnejše makrohranilo v monomerni obliki – glukozo. Prenašalci iz skupine SGLT (*Sodium-GLucose Transport proteins*) prenašajo glukozo ter nekatere monosaharide skozi apikalne membrane enterocitov s pomočjo gradienta natrijevih ionov, prenašalca GLUT2 in GLUT5 (*GLucose Transporters*) pa olajšata prehod glukoze proti nižji koncentraciji skozi obe membrani enterocitov. Zaradi selektivnosti absorpcijske prenašalne proteine glede na njihove substrate delimo na peptidne prenašalce, prenašalce za glukozo, prenašalce maščobnih kislin, nukleozidne, monokarbonske in fosfatne prenašalce, prenašalce žolčnih kislin, organskih anionov, organskih kationov in seveda vitaminske prenašalce. Transcelularni transport je za zdravilne učinkovine neobičajen način prehoda skozi črevesno sluznico, vseeno pa za nekatere omogoča vsaj

delež njihove absorpcije (β -laktami, nekateri analogi GABA-e, bestatin, glikozamid, zidovudin, foscarnet, gabapentin, pregabalin, gencitabin, histidin, kinidin, metotreksat, salicilna kislina, nikotinska kislina, inhibitorji ACE, analogi nukleozidov in fosfatov ter druge) (4, 10).

2.4 Apikalni sekretorni (*efflux*) prenašalci lahko povzročijo zmanjšanje transcelularne difuzije ali pa celo izločanje učinkovin

(2, 11). Prvi sekretorni prenašalec je bil odkrit leta 1976 (2). To je P-glikoprotein (Pgp), ki je od ATP odvisni sekretorni protein, za katerega zdaj vemo, da spada v veliko in raznoliko skupino ABC-proteinov (*ATP-binding cassette*) (12). Njihova vloga naj bi bila zaščita celice pred raznolikimi in neznanimi toksičnimi substancami, zaradi česar so zelo široko-selektivni, v primeru črevesne sluznice pa so pomembni za preprečevanje absorpcije toksičnih snovi v celoten organizem (4). Zaradi njihove široke selektivnosti se pogosto zgodi, da je ista spojina substrat za več različnih sekretornih prenašalcev. ABC-prenašalci niso značilni le za ljudi. Dokazali so jih tudi v drugih sesalcih in celo v bakterijah. Sekretorni prenašalci se nahajajo v različnih tkivih in organih v telesu, pri čemer sta v apikalni membrani enterocitov močno izražena Pgp in MRP2 (*Multidrug Resistance-associated Protein*), ki tam skupaj tvorita pomembno bariero za prehod učinkovin. V tej membrani enterocitov človeškega jejunuma je tudi zelo veliko BCRP-prenašalca (*Breast Cancer Resistance Protein*) (2). Kljub temu, da so mnoge zdravilne učinkovine substrati sekretornih prenašalcev v apikalni membrani enterocitov, pa se moramo zavedati dejstva, da je vpliv aktivne sekrecije na biološko uporabnost odvisen od razmerja med aktivnim transportom in pasivno difuzijo. Ob dovolj visoki koncentraciji substrata namreč pride do nasičenja kapacitete prenašalcev, medtem ko absorpcija s pasivno difuzijo narašča sorazmerno s koncentracijo učinkovine ob apikalni membrani. Tako že majhna aktivnost sekretornih prenašalcev lahko bistveno vpliva na biološko uporabnost nizko permeabilnih učinkovin, medtem ko biološka uporabnost visoko permeabilnih učinkovin ni odvisna od aktivne sekrecije ne glede na hitrost transporta (13).

2.5 Presnova učinkovin v steni črevesa in sinergistično delovanje encimov s prenašalci

sta prisotna tudi v sluznici prebavil. Mnoge encime iz človeških jeter, so našli tudi v gastrointestinalnem traktu. Gre tako za encime I. faze (citokrome P450 (CYP) – predvsem

CYP3A4) kot tudi encime II. faze (glukuronil transferaze, glutation S-transferaze, esteraze, epoksid- in alkohol-dehidrogenaze). Ti encimi so lahko odgovorni za učinek prvega prehoda, je pa za metabolizem v sluznici črevesa značilna visoka interindividualna variabilnost (15). Delovanje prenašalcev v eliminatorni smeri je pogosto v sinergističnem odnosu z delovanjem encimov CYP3A4 in glutation-S-transferazo, morda pa tudi z UGT (UDP-glukuronazil-transferazo), saj so tako metaboliti encimov prve faze kot konjugati, ki nastanejo po delovanju naštetih encimov na učinkovine, lahko substrati za prenašalce (slika 1, prehod označen s številko 2.5) (2, 4, 14, 16).

2.6 **Transcelularna transcitoza** je še zadnja pot, prikazana na sliki 1. Slabost te poti iz vidika absorpcije učinkovin je izredno nizka kapaciteta za transport snovi. Nadalje je lahko težava v tem, da je med prehodom skozi epiteljsko celico makromolekula ali pa majhen delec zaprt v membranskem mešičku, ki vsebuje velike količine proteolitičnih encimov (5). Najboljši primer naravne transcitoze je transport vitamina B₁₂ (17). Transcitoza makromolekul in majhnih delcev je bolj učinkovita v M-celicah (specializiranih epiteljskih celicah), ki prekrivajo limfatično tkivo črevesne sluznice.

3 ZAGOTAVLJANJE ABSORPCIJE HRANIL

Medtem kot je pomemben del razvoja zdravilnih učinkovin in zdravil namenjen zagotavljanju absorpcije, je ta skrb pri hranilih ob odsotnosti patoloških stanj odveč. Učinkovito in regulirano absorpcijo zaužitih hranil s pasivnimi in aktivnimi mehanizmi zagotavljajo številne anatomske, histološke in funkcionalne prilagoditve vzdolž prebavnega trakta. Približno 6 m dolgo in 2,5 do 3 cm široko tanko črevo, kjer poteka večina transporta hranil, ima zaradi resic in mikroresic površino 30- do 600-kratno povečano. Prebavni trakt omogoča absorpcijo hranil z dnevnim nadzorovanim izločanjem in absorpcijo 8–10 L tekočin, približno 0,8 mol Na⁺, 0,7 mol Cl⁻ in 0,1 mol K⁺. Aktivni transport oz. natančna regulacija luminalne in intracelularne koncentracije teh in nekaterih drugih ionov je tudi osnova za sekundarni aktivni transport mnogih hranil. Večina transporta tekočin in elektrolitov poteka v tankem črevesu, približno 1,5 L pa ostane še za absorpcijo v de-

belem črevesu. Iz vidika mehanizmov prehoda skozi epitelij je prehod tekočin primarno posledica aktivnega transporta ionov (18).

3.1 ABSORPCIJA MAKROHRANIL

Večina **ogljikovih hidratov** je zaužitih v obliki sladkorjev in škrobov. Tako škrobi kot oligo- in disaharidi se najprej z encimi razgradijo do monosaharidov. Fruktaza se pretežno absorbira s prenašalcem GLUT5 (19), prenašalec SGLT1 v apikalni membrani enterocitov je odgovoren za večino absorpcije glukoze in galaktoze (20), pri čemer je vir energije elektrokemijski gradient natrijevih ionov. Zanimivo je, da se skupaj z vsako molekulo glukoze absorbirata dva natrijeva iona, vsakega od teh pa spremlja še približno 260 molekul vode, kar naj bi dnevno nanese za približno 5 litrov intestinalne absorpcije vode. To je pravzaprav mehanizem, na katerem temelji tudi rehidracijska terapija z zmesjo Na⁺ (75 mM), Cl⁻ (65 mM), K⁺ (20 mM), citrata (10 mM) in glukoze (75 mM) (21).

Tudi **absorpcija proteinov** se prične z encimsko razgradnjo do posamičnih aminokislin, v primerjavi z ogljikovimi hidrati pa je nekoliko kompleksnejša, saj se lahko skozi apikalno membrano enterocitov absorbirajo tudi di- in tripeptidi, medtem ko je absorpcija tetrapeptidov slaba in najverjetneje le pasivna. Poleg tega za apikalno absorpcijo raznolikih aminokislin seveda skrbijo številni različni prenašalci iz raznovrstne skupine SLC (*SoLute Carrier*), ki kot vir energije uporabljajo elektrokemijski gradient Na⁺, Na⁺ in H⁺, Na⁺ in Cl⁻ ali pa H⁺. Skozi bazolateralno membrano enterocitov se z vsaj šestimi različnimi transportnimi sistemi izločajo aminokisliline, vključno s tistimi, ki so se v enterocite absorbirale še v obliki di- in tripeptidov, čemur je sledila hidroliza v citoplazmi. Za bazolateralne transportne sisteme v enterocitih je značilno, da lahko delujejo v obeh smereh glede na potrebo (18).

Proces prebave **lipidov** z lipazami se resda začne že v ustih in nadaljuje v želodcu, vendar je za učinkovito delovanje encimov bistveno tudi emulgiranje z žolčnimi kislinami v dvanajstniku. Nastali monogliceridi, dolgoverižne maščobne kisline, fosfolipidi, holesterol in lipidotopni vitamini z žolčnimi solmi tvorijo micle. Sledi prehod v enterocite, kjer pride do re-esterifikacije v trigliceride in tvorbe hilomikronov. Ti nadaljujejo pot absorpcije skozi limfatični sistem. Srednjeveržne maščobne kisline lahko z aktivnim transportom preidejo v enterocite in na drugi strani neposredno v portalni krvni obtok. Zanimiv je še holesterol, saj se lahko absorbira s prenašalcem (NPC1L1), ki je tarča delovanja ezetimiba, obstajata pa še dva prenašalca v apikalni mem-



brani enterocitov (ABCG5 in ABCG8), ki ga tudi aktivno izločata nazaj v lumen (18).

3.2 ABSORPCIJA VITAMINOV

Mehanizmi, ki zagotavljajo absorpcijo vitaminov, so visoko selektivni in učinkoviti. Večje razlike obstajajo med absorpcijo vodotopnih in lipidotopnih vitaminov. Zaradi ozke selektivnosti transportnih sistemov tudi absorpcija posamičnih vodotopnih vitaminov poteka po različnih poteh oz. vsaj z različnimi prenašalci. Dodatno je za tiste vitamine, ki jih deloma zagotavlja intestinalna mikroflora, pomembno tudi mesto absorpcije v kolonu in ne le v tankem črevesu.

- **Vitamin C** se absorbira s »prenašalcema vitamina C« SVCT1 in SVCT2 (*Sodium-Vitamin C Co-Transporter*). Oba sta, kot pove že ime, od natrijevih ionov odvisna prenašalca.
- **Biotin (vitamin H ali B₇)** se v celotnem prebavnem traktu absorbira z od natrijevih ionov odvisnim »multivitaminским prenašalcem« SMVT (*Sodium Dependent Multivitamin Transporter*).
- **Kobalamin (B₁₂)** živalskega izvora se najprej sprosti in nato že v želodcu veže s haptokorinom (transkobalamin-1), iz tega kompleksa pa se sprosti v tankem črevesu ter se šele po vezavi z želodčnim intrinzičnim faktorjem veže na receptor enterocitov v ileumu. Sledi internalizacija in sprostitvev kobalamina, ki ga skozi bazolateralno membrano enterocitov izloči prenašalec MRP1.
- **Folna kislina (vitamin M ali B₉)** se, če je v poliglutamatri obliki, najprej s folat hidrolazo v tankem črevesu sprosti. Nato je možna absorpcija s tremi različnimi specifičnimi prenašalci folata: FoIT (*Folate Transporter*), PCFT/HCP1 (*Proton-Coupled Folate Transporter/Heme Carrier Protein 1*) in FOLR1 (*FOLate Recetor 1*).
- **Niacin (vitamin B₃ ali nikotinska kislina)** se absorbira s specifičnim prenašalcem, ki pa še ni bil nedvoumno identificiran.
- **Vitamin B₆ (piridoksin)** tudi še nima pojasnjene sistema absorpcije.
- **Vitamin B₂ (riboflavin)** se najverjetneje absorbira z dvema prenašalcema RFVT1 in RFVT2 (*RiboFlaVin Transporter*).
- **Vitamin B₁ (tiamin)** se v celotnem črevesju absorbira s prenašalcema tiamina THTR1 in THTR2 (*THiamin TRan-transporter*).

Skupna lastnost lipidotopnih vitaminov A, D, E in K pri absorpciji je, da se v enterocite praviloma v distalnem ileumu absorbirajo skupaj z in po enaki oz. podobni poti kot prehranski lipidi. Tako je za njihovo absorpcijo pomemben zdrav proces prebave lipidov. Ker so nekateri v prehrani

prisotni v različnih oblikah, je lahko potrebna pretvorba že pred absorpcijo. Aktivni transportni sistemi za prehod skozi apikalno membrano enterocitov zaradi dobre pasivne permeabilnosti teh spojin niso potrebni. Podobno kot prehranski lipidi so tudi lipidotopni vitamini v enterocitih, kjer lahko pride do ponovne esterifikacije, vključeni v hilomikrone, s katerimi se absorbirajo v limfatični sistem. Vitamin E, morda pa tudi vitamin K₁ se lahko tudi neposredno izločita iz epiteljskih celic v portalno vensko kri s HDL (*High Density Lipoprotein*) »efluksom« (18, 22).

3.3 ABSORPCIJA MINERALOV

Plazemsko koncentracijo **kalcijevih ionov (Ca²⁺)** v kombinaciji z delovanjem ledvic, kosti in paraščitničnih žlez tudi prebavni sistem pomaga vzdrževati približno pri 2,5 mM. Absorpcija poteka po dveh komplementarnih mehanizmih. Ob dovolj visoki koncentraciji v lumnu jejunuma in ileuma prevladuje paracelularna difuzija. Sam proces je sicer pasiven, vendar ga najverjetneje preko delovanja na proteine tesnih stikov regulira oblika vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃). Ob nizkih koncentracijah kalcija prevladuje nasitljivi sistem transcelularne absorpcije v duodenumu in jejunumu, ki vključuje kalcijeva kanalčka TRPV6 in TRPV5 (*Transient Receptor Potential Vanilloid*) za vstop v enterocite skozi apikalno membrano, vezavo na kalbindin-D9k znotraj enterocitov in prehod skozi bazolateralno membrano pretežno s Ca²⁺ ATPazo PMCA1b (*Plasma Membrane Calcium ATPase*) ali pa z Na⁺/Ca²⁺ izmenjevalnim prenašalcem NCX1 (*Na⁺/Ca²⁺ exchanger*) (22).

Magnezij (Mg²⁺) se absorbira po paracelularni poti zaradi koncentracijskega gradienta in vleka topila, možna pa je celo paracelularna absorpcija v kolonu. Pri transcelularni absorpciji Mg²⁺ sodelujejo ionski kanalčki TRPM6 in TRPM7 (*Transient Receptor Potential cation channel cubfamily M member*) (23).

Tudi **fosfat** se, podobno kot kalcij, v primeru velikih koncentracij v lumnu črevesa absorbira predvsem po paracelularni poti skozi tesne stike. Absorbira pa se lahko tudi z vitaminom D₃ (1,25(OH)₂D₃) nadzorovanim mehanizmom skozi apikalno membrano s prenašalcem NaPi-IIb. Skozi bazolateralno membrano se verjetno izloči s še nepoznanim prenašalcem, ki omogoča facilitirano difuzijo (24).

Železo je v telesu regulirano s kombinacijo različnih mehanizmov, pri čemer pa ne obstaja mehanizem za izločanje železa. To pomeni, da je absorpcija primarno mesto delovanja regulacije. V prehrani prevladuje železo v obliki Fe³⁺ ionov, ki pa se z delovanjem citokrom B reduktaze 1 in askorbinske kisline reducira do Fe²⁺. Skozi apikalno mem-

brano pride v enterocit s prenašalcem dvovalentnih kovin DMT1 (*Divalent Metal Transporter*), ki lahko prenaša tudi magnezij, baker, cink, kobalt in kadmij. Pri izhodu iz enterocita skozi bazolateralno membrano s ferroportinom (FPN1) pride še do oksidacije z oksidazo hefestin do Fe^{3+} , kar nato omogoča vezavo na transferin v medcelični tekočini in krvni plazmi (25, 26).

3.4 ABSORPCIJA ELEMENTOV V SLEDOVIH (MIKROHRANIL)

Cink se lahko absorbira v celotnem črevesju, primarni mesti absorpcije pa sta vseeno duodenum in proksimalni jejunum. Skozi biološke bariere v telesu prehaja aktivno z različnimi transportnimi sistemi. Zanimivo je, da zelo verjetno obstaja celo enterohepatična cirkulacija cinka. Iz lumna prebavi se absorbira predvsem s prenašalci Zip4 (*Zinc ImPorter*), sledi pot skozi enterocit z vezikularnim transportom, ki ga omogočajo transportni proteini ZnT (*Zn transporter*), in še izhod skozi bazolateralno membrano s prenašalci Zip5. Biološka uporabnost je odvisna od vira prehrane. Iz rastlinske hrane znaša približno 15 %, iz rdečega mesa pa 55 %. Absorpcija cinka je tudi visoko regulirana in biološka uporabnost lahko doseže skoraj 100 % ob pomanjkanju cinka v prehrani (18, 27).

Absorpcija **bakra** poteka v želodcu in tankem črevesu, predvsem duodenumu. Absorpcijo bakra je nasitljiva in jo lahko inhibira cink. Pred absorpcijo je potrebna redukcija iz Cu^{2+} do Cu^{+} , ki jo lahko omogoča citokrom B reduktaza 1. Transport skozi apikalno membrano omogoča prenašalec bakra CTR1 (*Copper Transporter*), ob pomanjkanju železa pa lahko tudi že omenjeni DMT1. Sledi pot skozi citosol s pomočjo znotrajceličnih šaperonov, ki preprečujejo toksično delovanje bakra, do bazolateralne membrane, kjer pri izločanju sodeluje ATPaza ATP7a [28].

Mangan in **kadmij** se absorbirata s prenašalcem DMT1, verjetno pa tudi s pasivno difuzijo. Tudi izločanje mangana skozi bazolateralno membrano vključuje uporabo poti za železo, čemur sledi še vezava na transferin (18).

Selen se absorbira v oblikah organo-selena, kot sta selenometionin in selenocistein in ima dobro biološko uporabnost. Najverjetneje poteka absorpcija s prenašalcema aminokislin iz skupine SLC (*SoLute Carrier*) SLC3A1 in SLC1A4, ki prenašata tudi analogni aminokislini z žveplom na mestu selena. Tudi nadaljnji transcelularni transport in prehod skozi bazolateralno membrano sta najverjetneje podobna kot pri aminokislinah. Anorganski selenat z malenkost nižjo biološko uporabnostjo prehaja apikalno membrano s kotransportom z Na^{+} , ki ga omogoča transportni

sistem za sulfat, selenit pa se lahko, sicer počasi in z zmerno biološko uporabnostjo, absorbira s pasivno difuzijo (29).

Za absorpcijo **kroma**, ki še ni popolnoma pojasnjena, mora le-ta biti v trivalentnem (Cr^{3+}) stanju. V želodcu se kompleksira z ligandi, sledi pa absorpcija v jejunumu tankega črevesa. Najverjetneje je absorpcija predvsem pasivna, pri nadaljnjem transportu kroma pa sodelujejo poti oz. mehanizmi za transport železa (30).

4 SKLEP

Zdravilne učinkovine se največkrat absorbirajo s pasivnimi mehanizmi, njihove lastnosti, ki omogočajo, da se pravočasno in v zadostni koncentraciji raztopijo ter nato prehajajo skozi sluznico intestinalnega trakta pa so pogosto predvidljive in merljive v *in vitro* pogojih. Ravno nasprotno velja za hranila, ki se praviloma absorbirajo z aktivnimi procesi. Pri mineralih, mikrohranilih in elementih v sledovih je pogosta tudi regulacija absorpcije glede na potrebe organizma, česar pri makrohranilih in še posebej pri zdravilnih učinkovinah ne opažamo. Gotovo bomo lahko še dolgo z zanimanjem spremljali nova odkritja na področju mehanizmov absorpcije in biološke uporabnosti.

5 LITERATURA

1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12:413–420.
2. Chan MSL, Lowes S, Hirst HB. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:25–51.
3. Hunter J, Hirst HB. Intestinal secretion of drugs. The role of P-glycoprotein and related drug efflux systems in limiting oral drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;25:129–157.
4. Stenberg P, Bergström CAS, Luthman, Artursson P. Theoretical predictions of drug absorption in drug discovery and development. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:877–899.
5. Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:27–43.
6. Žakelj S, Vadnjal L, Kristl A. The Effect of Clodronate on the Integrity and Viability of Rat Small Intestine *In Vitro* – A



- Comparison with EDTA. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(7):1249–1253.
7. Borst P, Eferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem.* 2002; 71:537–592.
 8. Kunta JR, Sinko PJ. Intestinal drug transporters: in vivo function and clinical importance. *Curr Drug Metab.* 2004;5:109–124.
 9. Tsuji A, Tamai I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm Res.* 1996;13:963–977.
 10. Steffansen B, Nielsen CU, Brodin , Eriksson AH, Andersen R, Frokjaer S. Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:3–16.
 11. Taipalensuu J, Törnblom H, Lindberg G, Einarsson C, Sjöqvist F, Melhus H et al. Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299:164–170.
 12. Klein I, Sarkadi B, Váradi A. An inventory of the human ABC proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1461:237–262.
 13. Kwon H, Lionberger RA, Yu LX. Impact of P-glycoprotein-mediated intestinal efflux kinetics on oral bioavailability of P-glycoprotein substrates. *Mol Pharm.* 2004;1:455–465.
 14. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:159–168.
 15. Thummel KE, Kunze KL, Shen DD. Enzyme-catalyzed processes of first-pass hepatic and intestinal drug extraction. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;27:99–127.
 16. Wacher VJ, Salphati L, Benet LZ. Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:89–102.
 17. Dix CJ, Hassan IF, Obray HY, Shah R, Wilson G. The transport of vitamin B12 through polarized monolayers of Caco-2 cells. *Gastroenterology.* 1990;98:1272.
 18. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion, *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology.* 2016;30:145–159.
 19. Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.* 1992;267:14523–14526.
 20. Said HM, Verkman AS. Mechanisms and regulation of intestinal absorption of water-soluble vitamins: cellular and molecular aspects. In: Johnson, LR., editor. *Physiology of the gastrointestinal tract.* Academic Press; 2012. p. 1711–1756.
 21. Carpenter CC. The erratic evolution of cholera therapy: from folklore to science. *Clin Ther.* 1990; 12(Suppl. A):22–27.
 22. Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(4):347–359.
 23. van de Graaf SF, Bindels RJ, Hoenderop JG. Physiology of epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2007;158:77–160.
 24. Kiela PR, Ghishan FK. Recent advances in the renal-skeletal-gut axis that controls phosphate homeostasis. *Lab Invest.* 2009;89:7–14.
 25. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307:G397–409.
 26. Koder B. Fiziološki pomen železa ter nadomestno zdravljenje ob anemiji zaradi pomanjkanja železa. *Farm vestn.* 2019;70:125–132.
 27. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30:371–382.
 28. van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev.* 2009;67:658–672.
 29. Ha HY, Alfulajj N, Berry MJ, Seale L. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res.* 2019;19:26–37.
 30. Vincent JB, Edwards KC. The absorption and transport of chromium in the body. In: Vincent J, Editor. *The nutritional biochemistry of chromium (III).* 2nd ed. Elsevier; 2019. p. 129–174.

ALI LAHKO Z DOSTAVNIMI SISTEMI IZBOLJŠAMO UČINKOVITOST VITAMINOV IN MINERALOV?

CAN THE DELIVERY SYSTEMS IMPROVE THE EFFICACY OF VITAMINS AND MINERALS?

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Špela Zupančič, mag. farm.
prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: spela.zupancic@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Vitamins and minerals are essential for the development and functioning of the human body. Today we know 13 vitamins, which we can best divide into two groups. Among the lipophilic vitamins we count vitamins A, D, E and K and their analogues, while hydrophilic vitamin C and vitamins of the B group (Figure 1). Mi-

POVZETEK

Vitamins and minerals are essential for the functioning of the human body and the prevention of diseases. It is desirable to consume an adequate amount with balanced and varied food. However, when this is not possible, they are available as medicinal products, nutritional supplements and cosmetics. Conventional dosage forms, such as tablets, capsules, effervescent tablets and powders for oral use are currently still predominant on the market. Due to the challenging stability, low solubility and bioavailability there is a need to improve the efficacy of vitamins and minerals. One possible way is development of novel advanced delivery systems, the most important among which are liposomes, micro- and nanoemulsions, self(micro)emulsifying systems, solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid nanocarriers.

KLJUČNE BESEDE:

zdravila, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki, lipidni dostavni sistemi, nanodostavni sistemi

ABSTRACT

Vitamins and minerals are essential for the functioning of human body and the prevention of diseases. It is desirable to consume an adequate amount with balanced and varied food. However, when this is not possible, they are available as medicinal products, nutritional supplements and cosmetics. Conventional dosage forms, such as tablets, capsules, effervescent tablets and powders for oral use are currently still predominant on the market. Due to the challenging stability, low solubility and bioavailability there is a need to improve the efficacy of vitamins and minerals. One possible way is development of novel advanced delivery systems, the most important among which are liposomes, micro- and nanoemulsions, self(micro)emulsifying systems, solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid nanocarriers.

KEY WORDS:

nutritional supplements, medicines, cosmetics, lipid-based delivery systems, nanodelivery systems

nerale pa razdelimo glede na količino potrebnega vnosa le-teh, in sicer na makro- in mikroelemente (slika 1). Ker so vitamini in minerali vpleteni v praktično vse procese v telesu,



| VITAMINI | | MINERALI | |
|--|---|---|---|
| Lipofilni | Hidrofilni | Makroelementi | Mikroelementi |
| <ul style="list-style-type: none"> • vitamin A • vitamin D • vitamin E • vitamin K | <ul style="list-style-type: none"> • vitamin C • tiamin (B₁) • riboflavin (B₂) • niacin (B₃) • pantotenska k. (B₅) • piridoksal (B₆) • biotin (B₇) • folna k. (B₉) • kobalamin (B₁₂) | <ul style="list-style-type: none"> • fosfor (P) • kalcij (Ca) • kalij (K) • klorid (Cl) • magnezij (Mg) • natrij (Na) | <ul style="list-style-type: none"> • baker (Cu) • cink (Zn) • fluorid (F) • jod (I) • krom (Cr) • mangan (Mn) • molibden (Mo) • selen (Se) • železo (Fe) |

Slika 1. Osnovna razdelitev vitaminov in mineralov.

Figure 1. Basic classification of vitamins and minerals.

lahko pomanjkanje enega ali več vitaminov in mineralov vodi v številne patologije, kot so kardiovaskularne bolezni, osteoporoza, različne maligne bolezni, anemije, težave s strjevanjem krvi in zmanjšanje imunske odpornosti (1).

2 VITAMINI IN MINERALI V PREHRANSKIH DOPOLNILIH, ZDRAVILIH IN KOZMETIČNIH IZDELKIH

Ker vitaminov in mineralov naše telo večinoma ne more sintetizirati, jih je potrebno v telo vnašati, za kar največkrat zadostuje vitaminsko bogata in uravnotežena prehrana. Priporočeni dnevni vnos vitaminov in mineralov je običajno nizek in odvisen od številnih dejavnikov, kot so spol, starost, nosečnost in bolezni, predpisan pa je s strani Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) in Nacionalnega inštituta za javno zdravje Republike Slovenije. V sedanjem času hiter način življenja, priročnost predpripravljenih jedi, uživanje hranilno revne hrane ali alternativna prehrana, ki izključuje posamezno živilo ali več posameznih skupin živil (npr. vegetarijanstvo in veganstvo), predstavljajo tveganje za zmanjšan vnos nekaterih vitaminov in mineralov (1). Večje tveganje za pomanjkanje esencialnih hranil imajo tudi nosečnice, dojenčki, otroci, starejši, kadilci, ljudje s prenizkim dnevnim kalorijskim vnosom in ljudje s črevesnimi boleznimi (2). Ob pomanjkanju vitaminov in mineralov le-te lahko dodajamo tudi v obliki prehranskih dopolnil, zdravil ali kozmetičnih izdelkov.

ALI STE VEDELI?

- Na svetovnem nivoju izmed vseh vitaminov najpogosteje primanjkuje vitamina A, kar vodi do slepote in drugih očesnih bolezni, med minerali pa je najbolj kritično pomanjkanje železa in joda, kar se kaže v anemiji in golšavosti (1).

2.1 PREHRANSKA DOPOLNILA

Prehranska dopolnila so definirana kot živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. Po Pravilniku o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 66/13) so to koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v farmacevtskih oblikah tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. V prehranskih dopolnilih se smejo uporabljati samo vitaminske/mineralne snovi ali njihove kemijske oblike iz seznamov Prilog I in II Uredbe Komisije (ES) 1170/2009. Ne sme se jim pripisovati zdravilnih učinkov oz. jih predstavljati kot zdravilo, prav tako pa potrošniki od njih ne smejo in ne morejo pričakovati učinkov, ki izboljšujejo bolezni in bolezenska stanja.

2.2 ZDRAVILA

Za zdravljenje bolezni, ki nastanejo zaradi pomanjkanja vitaminov in mineralov, se morajo uporabljati zdravila, ki imajo dokazano varnost, kakovost in učinkovitost. Za ra-

zliko od prehranskih dopolnil vsebujejo vitamine in minerale v večjih odmerkih. Za pomoč pri razlikovanju med obema kategorijama izdelkov je v *Smernicah za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov*, ki jih je pripravila Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) marca 2018 (3), priporočeno, da vitaminski in mineralni izdelki v farmacevtskih oblikah, ki se ne opredelijo kot zdravila, ne vsebujejo višjih dnevnih odmerkov, kot so določeni v tabelah 1 in 2 teh smernic. Dodatna razlika med obema kategorijama izdelkov je tudi ta, da je pri zdravilih vsebnost vitaminov in mineralov določena in strogo nadzorovana preko državne in evropske zakonodaje, medtem ko jo v prehranskih dopolnilih zelo redko nadzorujejo državni organi (4).

2.3 KOZMETIČNI IZDELKI

Vitamini so tudi pogosta sestavina kozmetičnih izdelkov, ki se nanašajo na zunanje dele človeškega telesa in učinkujejo le lokalno, ne pa tudi sistemsko, kakor je to možno pri zdravilih ali prehranskih dopolnilih. Koža je najbolj zunanji del našega telesa in tako izpostavljena visoki stopnji oksidativnega stresa, ki ga sprožajo reaktivne kisikove spojine, katerih najpomembnejši vir nastanka je UV-svetloba. Reaktivne kisikove spojine in intenzivni nastanek radikalov sta pomembno vključena v proces staranja kože, kožnih ne-

pravilnosti in kožnih bolezni. Dermalno nanešeni vitamini so zato zelo učinkoviti za zaščito kože pred oksidativnim stresom (5).

3 POSEBNE LASTNOSTI VITAMINOV IN MINERALOV POMEMBNE ZA RAZVOJ DOSTAVNIH SISTEMOV

3.1 VITAMINI

Vitamini veljajo za zelo nestabilne molekule. Njihova občutljivost na različne dejavnike, kot so pH medija, prisotnost kisika, svetloba in povišana temperatura, pa ni enoznačna (preglednica 1), saj se strukturno med seboj zelo razlikujejo. Niacin in biotin veljata med vitamini za najbolj stabilna (1). Način absorpcije vitaminov v gastrointestinalnem traktu (GIT) je zelo odvisen od njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti. Hidrofilni vitamini se raztopijo v tekočini v GIT; od tam se absorbirajo z od natrijevih ionov odvisno olajšano difuzijo s pomočjo prenašalnih proteinov, ki so lahko specifični za posamezen vitamin (npr. specifični prenašalci za riboflavin – RFVT-1, RFVT-2 in RFVT-3) ali nespecifični in lahko prenašajo več različnih vitaminov (npr. multivitaminski prenašalec (SMVT) prenaša biotin, pantotensko in lipoično ki-

Preglednica 1. Vpliv različnih dejavnikov na stabilnost vitaminov (1).

Table 1. The influence of various factors on the stability of vitamins (1).

| Vitamin | Neutralen medij | Kisel medij | Alkalen medij | Zrak/kisik | Svetloba | Povišana temperatura |
|---------------------------------------|-----------------|-------------|---------------|------------|----------|----------------------|
| vitamin A | S | N | S | N | N | N |
| vitamin D | S | S | N | N | N | N |
| vitamin E | S | S | S | N | N | N |
| vitamin K | S | N | N | S | N | S |
| vitamin C | N | S | N | N | N | N |
| tiamin (B ₁) | N | S | N | N | S | N |
| riboflavin (B ₂) | S | S | N | S | N | N |
| niacin (B ₃) | S | S | S | S | S | S |
| pantotenska kislina (B ₅) | S | N | N | S | S | N |
| piridoksal (B ₆) | S | S | S | S | N | N |
| biotin (B ₇) | S | S | S | S | S | N |
| folna kislina (B ₉) | N | N | N | N | N | N |
| kobalamin (B ₁₂) | S | S | S | N | N | S |

S – stabilen, N – nestabilen



sline). V kolikor je v lumnu prisotna večja koncentracija vitaminov, pa se le-ti absorbirajo s pasivno difuzijo. V nasprotju s hidrofiliimi pa lipofilni vitamini izkazujejo slabo topnost v vodi, kar omejuje njihovo direktno absorpcijo (1, 6). Posledično se običajno raztopijo v maščobah, ki smo jih zaužili. Tako se v zgornjem GIT tvori emulzija z maščobo kot notranjo fazo. Te maščobne kapljice so prevelike, da bi se dovolj približale absorpcijskim površinam tankega črevesja, kar je potrebno za difuzijo teh snovi v hidrofobne mejne membrane celic črevesne sluznice. Iz želodčne slinavke se izloči encim lipaza, ki razgradi trigliceride v monogliceride oz. v glicerol in proste maščobne kisline, ki skupaj z žolčnimi kislinami delujejo kot emulgatorji. Ko je dosežena zadostna količina produktov prebave maščob in sproščenih žolčnih kislin, se spontano tvorijo mešani miceli, ki imajo v svoji hidrofobni notranjost ujete lipofilne vitamine. Zaradi svoje majhne velikosti se miceli lahko približajo želodčni sluznici, kjer omogočajo difuzijo vitaminov v ali preko membrane enterocitov s pasivno difuzijo ali z olajšano difuzijo s pomočjo ustreznih prenašalnih proteinov (6).

3.2 MINERALI

Minerali se nahajajo v različnih oblikah soli z različnimi topnostmi. Na splošno so bolj primerne organske kot anorganske soli, saj slednje velikokrat dražijo steno GIT in se slabše absorbirajo. Nekateri minerali se primarno absorbirajo s specifičnimi prenašalnimi proteini, medtem ko drugi s pasivnim transportom skozi tesne stike in njihov aktivni transport postane pomemben šele ob uživanju hrane z manjšo vsebnostjo minerala. Absorpcijo mineralov lahko zmanjšuje tvorba v vodi netopnih soli in koordinacijskih spojin, poleg tega pa tudi prisotnost nekaterih kovinskih ionov (1).

4 KLASIČNI DOSTAVNI SISTEMI

Pri izdelavi farmacevtskih oblik z vitamini in minerali se torej srečamo z različnimi izzivi, med katerimi so najpomembnejši preprečitev kemijske razgradnje vitaminov med shranjevanjem in po aplikaciji, izboljšanje topnosti lipofilnih vitaminov ter povečanje biološke uporabnosti tako vitaminov kot mineralov. Za pripravo zdravil ali prehranskih dopolnil s temi hranili se uporabljajo enaki farmacevtsko-

tehnološki postopki kot za druge nestabilne in slabo vodotopne učinkovine. Glede na Centralno bazo zdravil (7) se vitamini in minerali za peroralno uporabo najpogosteje nahajajo v neobloženih, obloženih, žvečljivih, šumečih in disperzibilnih tabletah, trdih in mehkih kapsulah, praških za peroralno raztopino, peroralnih kapljicah v obliki emulzije ter sirupih. Zavedeni pa so še v obliki raztopine za injiciranje, praška za raztopino za infundiranje, koncentrata za raztopino za infundiranje, kapljic za oko v obliki raztopine in gela za oko. Povečana stabilnost vitaminov je v večini dosežena z nadzorom količine kisika med izdelavo in shranjevanjem, modifikatorji pH, zmanjšanjem količine vode v pripravku ter dodatkom antioksidantov in kelirajočih sredstev (8).

Na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani se v skupini prof. dr. Roberta Roškarja intenzivno ukvarjajo z vrednotenjem vsebnosti in stabilnosti vitaminov v različnih zdravilih in prehranskih dopolnilih. Ugotovili so, da ima veliko testiranih pripravkov, vključno z raztopinami, tabletami in kapsulami, večjo vsebnost vitaminov kot je predpisana (tudi preko 150 %), da se s tem nadomesti izgubo med proizvodnjo in shranjevanjem (9, 10). Čeprav so vitamini obravnavani kot varne snovi, pa prekomerne količine lahko vodijo v hipervitaminoze in motnje, ki iz tega izvirajo. V tem pogledu so bolj problematični lipofilni vitamini, še zlasti vitamina A in D, ki se lahko kopičita v maščobnem tkivu (11). Dodatno proizvajalci le redko deklarirajo rok uporabe odprtega izdelka. Farmacevti pogosto svetujejo pacientom, da predvsem tekoče formulacije z vitaminom D₃ shranjujejo v hladilniku, študija pa je pokazala, da so le-te obdržale 90 % deklarirane vrednosti vsaj eno leto shranjevanja pri sobni temperaturi (10).

Vitamini so običajno stabilnejši v trdnih farmacevtskih oblikah v primerjavi s tekočimi, ki vsebujejo vodo (8, 10). Posledično lahko k povečevanju stabilnosti prispeva tudi ustrezna ovojnina. En tak praktičen primer prihaja s področja kozmetike, kjer so za vitamin C razvili inovativno dvoprekatno ovojnino – vitamin C v prahu se nahaja v delu vsebnika, ki je ločen od ostalih sestavin. Tako se stabilnost izdelka precej poveča, saj se vitamin C raztopi šele, ko uporabnik prvič uporabi izdelek (12).

ALI STE VEDELI?

- Veliko pripravkov, vključno z raztopinami, tabletami in kapsulami, vsebujejo večjo vsebnost vitaminov kot je zavedena na ovojninu (tudi preko 150 %).

5 POTENCIAL NAPREDNIH DOSTAVNIH SISTEMOV ZA POVEČANO STABILNOST IN BIOLOŠKO UPORABNOST VITAMINOV IN MINERALOV

Na trgu obstaja veliko formulacij z vitamini, ki so vgrajeni v klasične farmacevtske oblike, saj so le-te praviloma enostavne za izdelavo in relativno poceni. Učinkovitost teh pripravkov pa je pogosto vprašljiva zaradi neugodnih fizikalno-kemijskih in biofarmaceutskih lastnosti, kot so nizka topnost, slaba permeabilnost in/ali visoka nestabilnost. Eden od načinov zaščite vitaminov in izboljšane dostave na mesto delovanja je njihova vgraditev v različne koloidno-disperzne sisteme. Zaradi sestave imajo lipidni dostavni sistemi velik potencial za izboljšano stabilnost, povečano topnost in absorpcijo lipofilnih vitaminov. Omogočajo hkratno vgradnjo tako lipofilnih kot hidrofilnih vitaminov in mineralov, s svojo sestavo pa podpirajo naraven proces absorpcije lipofilnih vitaminov. Večina lipidnih dostavnih sistemov spada med nanodostavne sisteme, ki zaradi svoje velikosti omogočajo hitrejše raztapljanje slabo topnih snovi, večjo mukoadhezijo na črevesno sluznico in povečano absorpcijo vgrajene komponente ali celotnega nanodostavnega sistema (13). Nanodostavni sistemi pa so lahko izdelani tudi iz polimerov, kjer je prednost le-teh, da lahko s svojim polimernim ovojem zaščitijo vgrajen vitamin pred neželenimi kemijskimi reakcijami in omogoča nadzorovano sproščanje (13).

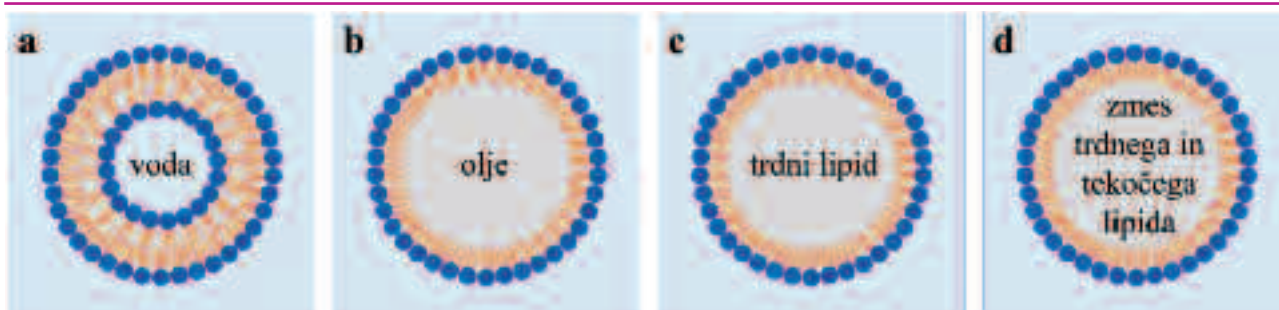
5.1 LIPOSOMI

V zadnjih letih se je na tržišču pojavilo veliko število prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamine in minerale, vgrajene

ALI STE VEDELI?

- Lipidni dostavni sistemi s svojo sestavo podpirajo naraven proces absorpcije lipofilnih vitaminov in s tem povečajo njihovo biološko uporabnost.
- Nanodostavni sistemi omogočajo hitrejše raztapljanje slabo topnih snovi, izkazujejo večjo mukoadhezijo na črevesno sluznico in povečano absorpcijo vgrajene komponente ali celotnega nanodostavnega sistema.

v liposome. Liposomi so vezikli, sestavljeni iz fosfolipidov, ki se ponavadi samozdružujejo v enega ali več koncentričnih lipidnih dvoslojev (slika 2a). V splošnem jih delimo na manjše enoslojne (20–100 nm), večje enoslojne (100–800 nm) in večslojne (100–4000 nm) liposome. Lipofilni vitamini se vgradijo v lipidni dvosloj, medtem ko je hidrofilne vitamine in minerale težje vgraditi v liposome in se v idealni situaciji nahajajo predvsem v vodnem mediju v osrednjem delu liposoma. Običajno se liposomom dodaja holesterol, ki spremeni fluidnost fosfolipidnega dvosloja in s tem vpliva na zadrževanje hidrofilne molekule v notranjosti liposoma ter poveča njihovo stabilnost v prisotnosti bioloških tekočin (14). Največja prednost liposomov je biokompatibilnost zaradi njihove podobnosti z biološkimi membranami (15, 16). Za peroralno uporabo se liposomi uporabljajo predvsem zaradi večje kemijske stabilnosti, izboljšane topnosti in biološke uporabnosti vitaminov (15, 16). Številne študije so na primeru raznovrstnih učinkovin pokazale, da so konvencionalni liposomi, ki so sestavljeni iz fosfolipidov in holesterola, dovzetni za škodljive učinke želodčnega soka, žolčnih kislin in lipaze trebušne slinavke, ki povzročajo njihov razpad. Pri tem ostanejo lipofilne učinkovine ujete v ostanke liposomov, ki se skupaj z žolčnimi kislinami preuredijo v mešane micele, medtem ko se hidrofilne učinko-



Slika 2. Shematska predstavitev naprednih dostavnih sistemov: (a) liposom, (b) nanoemulzija, (c) trdni in (d) nanostrukturirani lipidni nanodelec. Figure 2. Schematic presentation of advanced delivery systems: (a) liposome, (b) emulsion, (c) solid lipid nanoparticles, and (d) nanostructured lipid nanocarrier.

vine iz notranjosti liposomov sprostijo v zunanji medij. Majhna količina liposomov, ki ostane intaktna med prebavnimi procesi, se lahko preko celic M absorbira v limfni sistem. Stabilnost liposomov v GIT in večjo absorpcijo v njih vgrajenih učinkovin pa lahko povečamo z modifikacijo lipidne sestave liposomov (npr. dodatki žolčnih kislin – bilosomi), dodatkom polimernih oblog (npr. hitosan, pektin, Eudragit L100), pegilacijo in/ali povečano viskoznostjo notranjosti liposomov (17). Primer takšne formulacije so liposomi z modificiranim hidrofobnim hitosanom, v katere so raziskovalci vgradili železov sulfat v masnem razmerju mineral : lipid = 1 : 100 (18). Liposomi s hitosanom so izkazovali večje zadrževanje in penetracijo skozi mukus (19), absorpcija železa v celice iz takšnih liposomov pa je bila za 1,5-krat večja v primerjavi s samim železovim sulfatom (18). Trenutno je na voljo zelo malo kliničnih študij, s katerimi bi ocenili realno učinkovitost vitaminov in mineralov, vgrajenih v liposome. Davis in sodelavci (15) so proučevali biološko uporabnost vitamina C v liposomih iz naravnih fosfolipidov in ugotovili, da je bila biološka uporabnost 4 g vitamina C vgrajenega v liposome ($10,3 \pm 0,8$ mg/dL h) značilno večja od nevgrajenega ($7,6 \pm 0,4$ mg/dL h), vendar pa razlika ni nujno klinično zelo pomembna.

Liposomi so odlični dostavni sistem za dermalno dostavo vitaminov (20), medtem ko lahko z liposomom podobnimi vezikli dostavimo vitamine v globlje plasti kože ali celo transdermalno (21, 22). Tako poznamo transferosome, ki poleg fosfolipidov vsebujejo površinske aktivne snovi, kot npr. Tween 20, niosome, zgrajene iz neionogenih površinsko aktivnih snovi in holesterola, ter etosome, ki so po sestavi podobni liposomom, vendar namesto vode vsebujejo približno 30 % etanola. Vsem omenjenim veziklom je skupno, da so bolj elastični, kar je dokazano pomembna lastnost za lažjo penetracijo skozi kožo, sam mehanizem pa še ni povsem poznan (22, 23). Liposomi se zaradi povečanega prehajanja učinkovin v kožo, podaljšanega sproščanja in vlaženja kože trenutno uporabljajo v številnih kozmetičnih izdelkih na tržišču (24).

Čeprav so liposomi znani že od 1964, se je število izdelkov z vitamini in minerali povečalo šele v zadnjih letih, in to predvsem zaradi metod izdelave, ki so prenosljive v industrijsko merilo, kot so na primer visokotlačna homogenizacija in različne tehnologije injiciranja etanolnih raztopin fosfolipidov v vodne raztopine (17).

5.2 MIKROEMULZIJE

Mikroemulzije so bistrice, termodinamsko stabilne disperzije vodne in oljne faze, stabilizirane z medfaznim filmom emul-

gatorja in običajno tudi koemulgatorja. Transparentnost je posledica velikosti kapljic, ki so ponavadi manjše od 100 nm. Nastanejo spontano, osnovna zahteva za njihov nastanek pa je zelo nizka medfazna napetost med oljem in vodo, kar zahteva velike količine površinsko aktivnih snovi. Kot dostavni sistemi izkazujejo številne prednosti, saj lahko vanje zaradi njihove specifične zgradbe vgradimo tako vodotopne kot tudi lipofilne vitamine z namenom povečanja topnosti, hitrosti in obsega absorpcije učinkovine, doseganja prirejenega sproščanja, zaščite nestabilne učinkovine, zmanjšanja variabilnosti biološke uporabnosti ter zakrivanja neprijetnega vonja. Glavna prednost v primerjavi s klasičnimi emulzijami pa je njihova termodinamska stabilnost (25, 26). Mikroemulzije so najprimernejše za peroralno in dermalno uporabo (27). Ko jih naneseemo na kožo, interagirajo z roženo plastjo, povzročene strukturne spremembe v lipidnem dvosloju pa olajšajo penetracijo snovi skozi kožo. Zaradi tega delujejo kot pospeševalci dermalne absorpcije. Za nanos na kožo je zelo pomembno povečevanje viskoznosti, kar najpogosteje dosežemo z dodajanjem zgoščeval, ki ustrezno spremenijo reološko obnašanje sistema, ne da bi pri tem vplivali na preostale lastnosti mikroemulzij. Druga možnost pa je optimizacija sestave mikroemulzije, saj se pri določenem deležu ustreznih sestavin spontano tvorijo lamelarne strukture z visoko viskoznostjo (28).

Primernost mikroemulzij kot dostavnih sistemov za vitamine (29) smo proučevali tudi na Katedri za farmacevtsko tehnologijo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Odkrili smo, da lahko z vgradnjo v notranjo vodno fazo mikroemulzij V/O povečamo stabilnost vitamina C, z uporabo obratnega tipa mikroemulzij pa povečamo fotostabilnost vitamina E. Dodatno lahko zaradi različnega okolja v mikroemulzije vgradimo istočasno oba vitamina, kar je z vidika podpore fiziološki antioksidativni obrambi nedvomno koristno (30). Prav tako smo pokazali, da istočasna vgradnja vitamina C in E poveča stabilnost obeh vitaminov, pri čemer so se izkazali najboljše bolj viskozni sistemi (31).

5.2 NANOEMULZIJE

Nanoemulzije so definirane kot bistrice disperzije s podobno velikostjo kapljic in strukturno urejenostjo kot mikroemulzije (< 100 nm); zaradi visoke kinetične stabilnosti pa njihov spontan nastanek ni mogoč, temveč je nujno potreben vnos energije. Večinoma so tipa O/V, vsebujejo pa bistveno manj površinsko aktivnih snovi kot mikroemulzije (slika 2b). Za njihovo pripravo je pomemben vrstni red dodajanja sestavin. Čeprav obstajajo konceptualne razlike med mikro- in nanoemulzijami, npr. značilno je, da se mikrostruktura

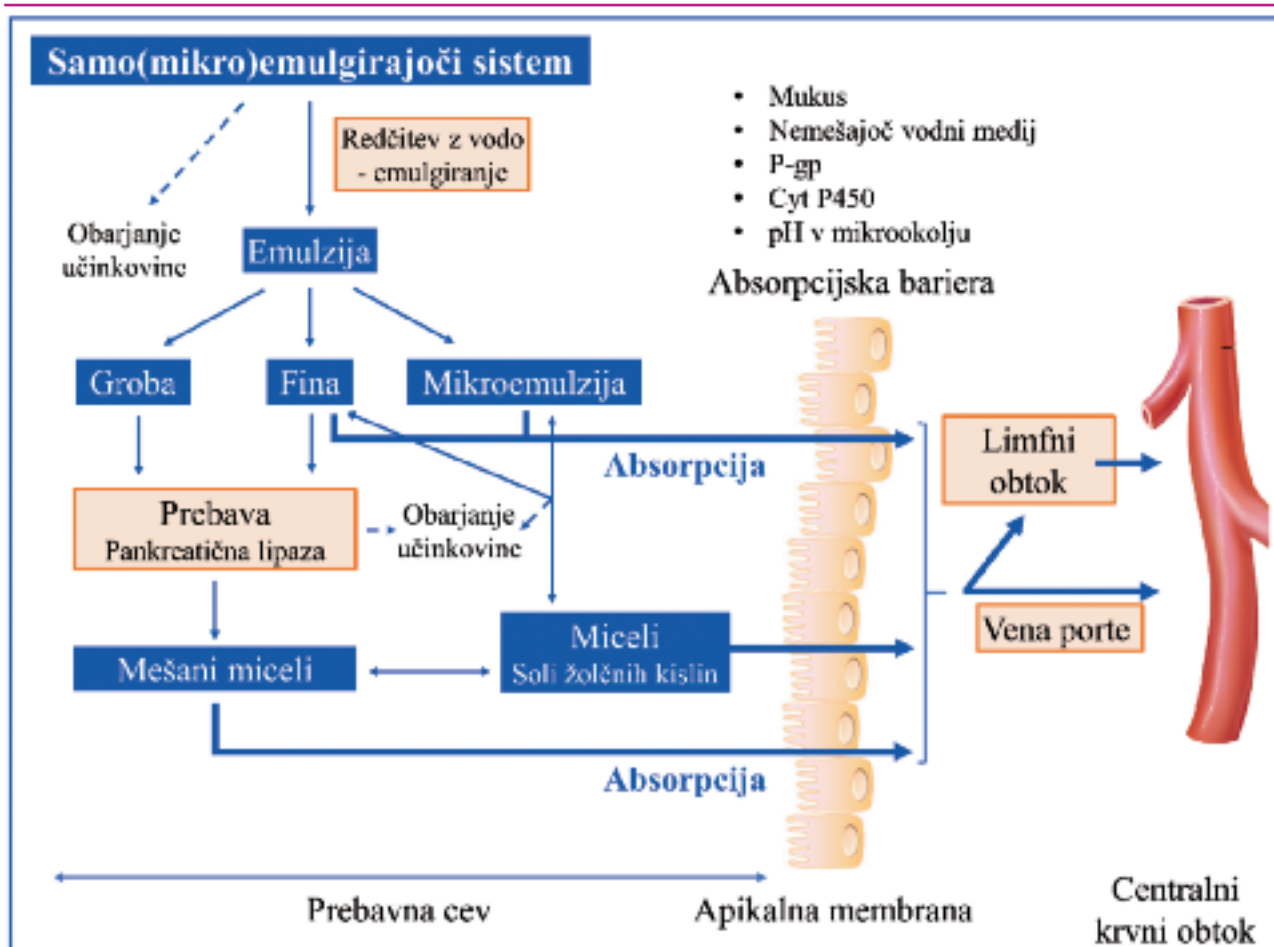
nanoemulzij po redčenju z vodo ohranja, kar za mikroemulzije ne velja, pa v literaturi ta dva sistema pogosto zamenjujejo zaradi enakega velikostnega razreda kapljic (32). Pri *in vivo* raziskavi so ugotovili, da se je vitaminu E, vgrajenemu v nanoemulzijo, povečala biološka uporabnost za 3-krat v primerjavi z emulzijo in za 1,6-krat v primerjavi z mehкими kapsulami (26).

5.3 SAMO(MIKRO)EMULGIRAJOČI SISTEMI

Samo(mikro)emulgirajoči sistemi (S(M)ES) so skupina lipidnih sistemov (*angl. lipid based drug delivery systems*), ki so v zadnjem času izredno aktualni kot perspektivni in učinkoviti pristopi za izboljšanje slabe vodotopnosti učinkovin (33). S(M)ES so izotropne zmesi lipidov, površinsko aktivnih snovi,

enega ali več hidrofilnih topil ali koemulgatorjev in učinkovine, ki v stiku z vodnim medijem ob rahlem mešanju hitro in spontano tvorijo mikroemulzije tipa O/V (34).

Natančen mehanizem samo(mikro)emulgiranja zaenkrat še ni popolnoma potrjen. Predlagana je razlaga, po kateri samo(mikro)emulgiranje poteče, kadar je sprememba entropije zaradi dispergiranja večja od energije, potrebne za povečanje površine ob dispergiranju. Prosta energija je v tem primeru negativna oz. zelo nizko pozitivna, zato (mikro)emulzija nastane spontano oz. že ob rahlem mešanju (34, 35). Učinkovina, vgrajena v S(M)ES, je pri prehodu skozi GIT ves čas raztopljena v drobnih oljnih kapljicah ali pa se nahaja v mešanih micelih. Absorpcija je odvisna od več dejavnikov, predvsem od vrste lipidov in razmerja med njimi ter emulgatorjem, koncentracije emulgatorja ter velikosti in naboja kapljic. Usoda S(M)ES po peroralnem vnosu



Slika 3. Shematski prikaz usode S(M)ES po peroralnem vnosu in možni vplivi sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin, povzeto po (36).
Figure 3. Schematic presentation of S(M)ES behaviour after oral application and possible influence of the system on the absorption of incorporated drugs (36).



in možni vplivi sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin so shematsko prikazani na sliki 3 (36).

S(M)ES so najpogosteje raziskovani lipidni dostavni sistemi za povečevanje absorpcije vitaminov. Večina S(M)ES z vitamini je bilo raziskovanih v obliki tekočih formulacij, polnjenih v trde ali mehke želatinske kapsule. Ker so tekoče oblike slabše stabilne, otežen je transport in omejena izbira končnih farmacevtskih oblik, so trenutno zelo aktualni pristopi za solidifikacijo teh formulacij (26, 37). *In vivo* študije na številnih vitaminih in njihovih derivatih, vgrajenih v S(M)ES, so pokazale, da je bila biološka uporabnost le-teh izboljšana za od 1,4- do 11,8-krat v primerjavi s komercialno dostopnim produktom ali kontrolo (26).

5.4 TRDNI LIPIDNI NANODELCI IN NANOSTRUKTURIRANI LIPIDNI DELCI

Trdni lipidni nanodelci spadajo med nanodostavne sisteme, kjer je sredica delcev zgrajena iz lipidov, trdnih pri sobni in telesni temperaturi, ter stabilizirana z različnimi stabilizatorji, kot so fosfolipidi in poloksameri (slika 2c). Izdelani so lahko iz biokompatibilnih in biorazgradljivih lipidov naravnega ali sinteznega izvora brez uporabe organskih topil, uporabljajo pa se predvsem za vgradnjo lipofilnih vitaminov (26). Njihova prednost je podaljšano sproščanje (38), povečana biološka uporabnost (39) in stabilnost vitaminov (40). Poleg vgradnje lipofilnih vitaminov so raziskovalci v trdne lipidne nanodelce vgradili tudi železov sulfat z namenom zmanjšanja draženja črevesne sluznice, ki ga povzroča neabsorbirano železo (41). Za lažji nanos trdnih lipidnih nanodelcev na kožo so le-ti običajno vgrajeni v hidrogel ali kremo. V študijah so raziskovalci dokazali, da trdni nanodelci z vgrajenima vitamini A in K na koži povzročijo okluzijski učinek, kar vodi v večjo hidratacijo kože in dodatno izboljšano penetracijo lipofilnega vitamina v roženo plast (38, 40). Dodatno so nanodelci izboljšali kemijsko stabilnost vitamina A med 6-mesečnim shranjevanjem pri različnih temperaturah, vendar pa delnega razpada vitamina niso mogli preprečiti s samim dostavnim sistemom in bi za to morali dodati dodatne antioksidante (40).

Kljub številnim prednostim pa imajo trdni lipidni nanodelci tudi določene slabosti. V sredici nanodelca se nahaja kristalinični lipid, ki pusti le malo prostora za vgradnjo vitaminov, kar vodi do nizkih vsebnosti aktivnih sestavin v dostavnem sistemu. Dodatno lahko med shranjevanjem vitamini kristalizirajo na površino nanodelca, kar lahko zmanjša njihovo stabilnost in spremeni (upočasni ali pospeši) hitrost sproščanja. Za rešitev obeh težav lahko izdelamo nanodelce, kjer je sredica sestavljena tako iz trdnih

kot iz tekočih lipidov. S tem se v kristalinično rešetko lipida uvedejo številne nepravilnosti, kar poveča količino vgrajene aktivne komponente. Take nanodostavne sisteme imenujemo nanostrukturirani lipidni nanodelci (slika 2d) in predstavljajo drugo generacijo lipidnih nanodelcev (26). Razmerje med tekočimi in trdnimi lipidi je zelo pomembno, saj vpliva na porazdelitev vitamina v lipidnem delcu, njegovo stabilnost in hitrost sproščanja, odvisno pa je od vsake formulacije posebej (26, 42). Nanostrukturirani lipidni nanodelci se podobno kot trdni lipidni nanodelci raziskujejo predvsem za peroralno (43) in dermalno uporabo (44).

5.5 POLIMERNI NANODELCI

Polimerni nanodelci so trdni koloidni delci z velikostjo v območju od 10 do 1000 nm. Za njihovo izdelavo običajno izberemo biorazgradljive in biokompatibilne polimere, kot so alginat, hitosan, derivati škroba, polimlečna in poliglukolna kislina. Učinkovino lahko vgradimo v polimerno ogrodje, fizično adsorbiramo ali kemijsko vezemo na površino nanodelcev. Med pozitivne lastnosti polimernih nanodelcev štejemo njihovo biorazgradljivost, netoksičnost, povečano topnost učinkovine, nadzorovano sproščanje, ciljano dostavo v celice in dobro stabilnost vgrajene učinkovine med shranjevanjem. Posledično imajo nanodelci velik potencial za dostavo številnih učinkovin, proteinov ali genetskega materiala v različne organske sisteme (45). V primerjavi z drugimi naprednimi dostavnimi sistemi, predstavljenimi v tem članku, pa so bili za dostavo vitaminov in mineralov proučevani manjkrat. V večini objavljenih raziskav, ki zajemajo polimerne nanodelce in vitamine, poročajo, da so nanodelci omogočili nadzorovano sproščanje in povečano stabilnost vitaminov (8, 16, 38, 46), vendar ne nudijo vsi polimerni nanodelci enake zaščite. Vitamin E, vgrajen v polikaprolaktanske nanodelce, je tako ostal stabilen eno leto (38), medtem ko ga je v nanodelcih iz modificiranega škroba razpadlo kar 50 % (46). Velikokrat pa so vitamini kot ligandi vezani na površino nanodelcev z vgrajenimi drugimi učinkovinami in se ne uporabljajo za prehranske namene, temveč omogočajo večji prevzem nanodelcev iz črevesja ali ciljano zdravljenje raka (8, 47).

6 SKLEP

Na trgu obstaja veliko formulacij z vitamini in minerali, ki so večinoma vgrajeni v klasične farmacevtske oblike, saj so

le-te enostavne za izdelavo in relativno poceni. Kljub številnim izdelkom pa še vedno ostajajo izzivi, kot so problematična stabilnost vitaminov ter slaba topnost in nizka biološka uporabnost vitaminov in mineralov. S sledečim se uspešneje spopadajo napredni dostavni sistemi, med katerimi bi izpostavili liposome, mikro- in nanoemulzije, samo(mikro)emulgirajoče sisteme ter trdne lipidne, nanostrukturirane lipidne in polimerne nanodelce. Največ naprednih dostavnih sistemov je prisotnih v kozmetičnih izdelkih, v prehranskih dopolnilih pa v zadnjem času zasledimo predvsem v liposome vgrajene vitamine. Zaradi manjka kliničnih testiranj in strogih regulatornih zahtev zdravil z vitamini in minerali, vgrajenimi v napredne dostavne sisteme, na trgu še ni, so pa predmet intenzivnega znanstvenega raziskovanja in jih zato pričakujemo v bližnji prihodnosti.

7 VIRI

- Peterlin Mašič L, Obreza A, Vovk T, editors. *Minerali, vitamini in druge izbrane snovi*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2020.
- Combs GF, McClung JP. Chapter 4 - Vitamin Deficiency. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The Vitamins (Fifth Edition)*; Academic Press; 2017. p. 59-78.
- Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh [Internet]. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke [Različica marec 2018]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf.
- Kreft S, Pravst I, Klinc I, Tuš M, Selak M, Prevodnik T. Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni. *Farm vestnik*. 2018;69:283-99.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):469-74.
- Combs GF, McClung JP. Chapter 3 - General Properties of Vitamins. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The Vitamins (Fifth Edition)*; Academic Press; 2017. p. 33-58.
- Centralna baza zdravil [Internet]. Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje [updated 2020 September 10; cited 2020 Sep 10]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).
- Carita AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. *Advances for delivery, efficiency and stability. Nanomedicine*. 2019;24:102117.
- Temova-Rakuša Ž, Srečnik E, Roškar R. Novel HPLC-UV method for simultaneous determination of fat-soluble vitamins and coenzyme Q10 in medicines and supplements. *Acta Chim Slov*. 2017;64(3):523-9.
- Temova Rakuša Ž, Roškar R. Shelf life after opening of prescription medicines and supplements with vitamin D3 for paediatric use. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(2):115-9.
- Combs GF, McClung JP. Chapter 5 - Vitamin Needs and Safety. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The Vitamins (Fifth Edition)*; Academic Press; 2017. p. 79-106.
- Eucerin. [Internet] Eucerin Hyaluron-Filler Vitamin C Booster. [cited 2020 Mar 26] Available from: <https://www.eucerin.si/izdelki/hyaluron-filler/vitamin-c-booster>.
- Katouzian I, Jafari SM. Nano-encapsulation as a promising approach for targeted delivery and controlled release of vitamins. *Trends Food Sci Tech*. 2016;53:34-48.
- Kočevar Glavač N, Kristl J. Ciljana dostava učinkovin v tumorske celice z liposomi. *Farm vestnik*. 2005;56(3):202-6.
- Davis JL, Paris HL, Beals JW, Binns SE, Giordano GR, Scalzo RL, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect Against Ischemia-Reperfusion Injury. *Nutr Metab Insights*. 2016;9:25-30.
- Gupta R, Behera C, Paudwal G, Rawat N, Baldi A, Gupta PN. Recent Advances in Formulation Strategies for Efficient Delivery of Vitamin D. *AAPS PharmSciTech*. 2018;20(1):11.
- He H, Lu Y, Qi J, Zhu Q, Chen Z, Wu W. Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(1):36-48.
- Zariwala MG, Bendre H, Markiv A, Farnaud S, Renshaw D, Taylor KM, et al. Hydrophobically modified chitosan nanoliposomes for intestinal drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:5837-48.
- Takeuchi H, Matsui Y, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive properties of carbopol or chitosan-coated liposomes and their effectiveness in the oral administration of calcitonin to rats. *J Control Release*. 2003;86(2-3):235-42.
- Fočo A, Gašperlin M, Kristl J. Investigation of liposomes as carriers of sodium ascorbyl phosphate for cutaneous photoprotection. *Int J Pharm*. 2005;291(1-2):21-9.
- Ascenso A, Raposo S, Batista C, Cardoso P, Mendes T, Praca FG, et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transthesosomes. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:5837-51.
- Sharma M. Chapter 18 - Transdermal and Intravenous Nano Drug Delivery Systems: Present and Future. In: Mohapatra SS, Ranjan S, Dasgupta N, Mishra RK, Thomas S, editors. *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*; Elsevier; 2019. p. 499-550.
- Zorec Sterle B, Zupančič Š, Kristl J, Pavšelj N. Combinations of nanovesicles and physical methods for enhanced transdermal delivery of a model hydrophilic drug. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;127:387-97.
- Soni V, Chandel S, Jain P, Asati S. Chapter 5 - Role of liposomal drug-delivery system in cosmetics. In: Grumezescu AM, editor. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*; William Andrew Publishing; 2016. p. 93-120.
- Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;45(1):89-121.
- Hsu CY, Wang PW, Alalaiwe A, Lin ZC, Fang JY. Use of lipid nanocarriers to improve oral delivery of vitamins. *Nutrients*. 2019;11(1).
- Ita K. Progress in the use of microemulsions for transdermal and dermal drug delivery. *Pharm Dev Technol*. 2017;22(4):467-75.



28. Rozman B, Zvonar A, Falson F, Gašperlin M. Temperature-sensitive microemulsion gel: an effective topical delivery system for simultaneous delivery of vitamins C and E. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):54-61.
29. Gašperlin M, Gosenca M. Main approaches for delivering antioxidant vitamins through the skin to prevent skin ageing. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011;8(7):905-19.
30. Rozman B, Gašperlin M, Tinois-Tessoneaud E, Pirot F, Falson F. Simultaneous absorption of vitamins C and E from topical microemulsions using reconstructed human epidermis as a skin model. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(1):69-75.
31. Rozman B, Gašperlin M. Stability of vitamins C and E in topical microemulsions for combined antioxidant therapy. *Drug Deliv*. 2007;14(4):235-45.
32. Kalepu S, Manthina M, Padavala V. Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. *Acta Pharm Sin B*. 2013;3(6):361-72.
33. Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, Trevaskis NL, Williams HD, Pouton CW, et al. 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;101:167-94.
34. Pouton CW, Porter CJ. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(6):625-37.
35. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(3):173-82.
36. Zvonar Pobirk A, Gašperlin M, Kristl J. Samo(mikro)emulgirajoči sistemi - alternativen pristop za izboljšanje biološke uporabnosti lipofilnih učinkovin. *Farm vestnik*. 2008;59(5):263-8.
37. Mandić J, Zvonar Pobirk A, Vrečer F, Gašperlin M. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *Int J Pharm*. 2017;533(2):335-45.
38. Pople PV, Singh KK. Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. *AAPS PharmSciTech*. 2006;7(4):91.
39. Abuasal BS, Lucas C, Peyton B, Alayoubi A, Nazzal S, Sylvester PW, et al. Enhancement of intestinal permeability utilizing solid lipid nanoparticles increases gamma-tocotrienol oral bioavailability. *Lipids*. 2012;47(5):461-9.
40. Dingler A, Blum RP, Niehus H, Muller RH, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN/Lipopearls)--a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *J Microencapsul*. 1999;16(6):751-67.
41. Zariwala MG, Elsaid N, Jackson TL, Corral Lopez F, Farnaud S, Somavarapu S, et al. A novel approach to oral iron delivery using ferrous sulphate loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*. 2013;456(2):400-7.
42. Pan Y, Tikekar RV, Nitin N. Distribution of a model bioactive within solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers influences its loading efficiency and oxidative stability. *Int J Pharm*. 2016;511(1):322-30.
43. Zai K, Hirota M, Yamada T, Ishihara N, Mori T, Kishimura A, et al. Therapeutic effect of vitamin D3-containing nanostructured lipid carriers on inflammatory bowel disease. *J Control Release*. 2018;286:94-102.
44. Saez V, Souza IDL, Mansur CRE. Lipid nanoparticles (SLN & NLC) for delivery of vitamin E: a comprehensive review. *Int J Cosmet Sci*. 2018;40(2):103-16.
45. Yadav HKS, Almokdad AA, shaluf SIM, Debe MS. Chapter 17 - Polymer-Based Nanomaterials for Drug-Delivery Carriers. In: Mohapatra SS, Ranjan S, Dasgupta N, Mishra RK, Thomas S, editors. *Nanocarriers for Drug Delivery*: Elsevier; 2019. p. 531-56.
46. Hategekimana J, Masamba KG, Ma J, Zhong F. Encapsulation of vitamin E: effect of physicochemical properties of wall material on retention and stability. *Carbohydr Polym*. 2015;124:172-9.
47. Sanchez-Rodriguez C, Palao-Suay R, Rodriganez L, Aguilar MR, Martin-Saldana S, San Roman J, et al. alpha-Tocopheryl Succinate-Based Polymeric Nanoparticles for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Biomolecules*. 2018;8(3).

MALABSORPCIJSKI SINDROM

MALABSORPTION SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Gregor Novak, dr. med.

*Klinični oddelek za gastroenterologijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva ulica 2, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: gregor.novak.gastro@kclj.si

1 UVOD

Nezadostna absorpcija je lahko posledica maldigestije (odsotna oz. pomanjkljiva hidroliza hranil znotraj črevesnega lumna), malabsorpcije v ožjem pomenu (nezadostne absorpcije skozi površino črevesne sluznice) ali motnje na nivoju transporta v sistemsko cirkulacijo (1). Delitev je pomembna le s patofiziološkega vidika, saj vsi mehanizmi nastanka vodijo do enake klinične slike ter zapletov in se

ALI STE VEDELI?

- Malabsorpcijski sindrom označuje veliko heterogeno skupino bolezni z različno etiologijo, katerih skupna značilnost je motena prebava hranil (maldigestija) ali znižana absorpcijska sposobnost črevesne sluznice (malabsorpcija v ožjem pomenu).
- Malabsorpcijski sindrom je zaradi nespecifične klinične slike lahko pozno prepoznan. Le redko se danes namreč izražajo s tipično klinično sliko driske, steatoreje in hujšanja. Včasih nas nanje opozorijo zgolj laboratorijska odstopanja.

POVZETEK

Z izrazom malabsorpcijski sindrom označujemo veliko heterogeno skupino bolezni z različno etiologijo, katerih skupna značilnost je bodisi motena prebava hranil (maldigestija) bodisi znižana absorpcijska sposobnost črevesne sluznice (malabsorpcija v ožjem pomenu). Prizadete so lahko vse starostne skupine. Malabsorpcija je lahko specifična za posamezno hranilo ali pa je okrnjena absorpcija za vsa hranila. Generalizirana malabsorpcija se lahko kaže z drisko, steatorejo ter izgubo telesne teže kljub zadostnem vnosu hranil in lahko vodi v nedohranjenost (malnutricijo). Pri obravnavi bolnika s sumom na malabsorpcijski sindrom najprej opravimo rutinske laboratorijske preiskave krvi in blata. Izbira preostalih bolj specifičnih in invazivnih preiskav je individualizirana in stopenjska. Zdravimo osnovno bolezen, ki je povzročila malabsorpcijo, in korigiramo deficite hranil, mineralov in vitaminov.

KLJUČNE BESEDE:

malabsorpcijski sindromi, malabsorpcija, maldigestija

ABSTRACT

The term malabsorption syndrome refers to a large heterogeneous group of diseases with different etiology whose common feature is either impaired breakdown of nutrients (maldigestion) or impaired absorptive capacity of intestinal mucosa (true malabsorption). All age groups may be affected. Malabsorption can be specific to a particular nutrient or absorption of all nutrients can be impaired. Generalized malabsorption is manifested by diarrhea, steatorrhea and weight loss despite adequate nutrient intake which may lead to malnutrition. A routine battery of blood and stool tests is often helpful as an initial step when malabsorption is suspected. The choice of more specific and invasive tests should be individualized and stepwise. We treat the underlying malabsorption-causing disease and correct nutrient, mineral and vitamin deficiencies.

KEY WORDS:

malabsorption syndromes, malabsorption, maldigestion

manifestirajo kot malabsorpcijski sindrom. Pod izrazom malabsorpcijski sindrom razumemo mnoge bolezni, ki so bodisi pridobljene ali posledica kongenitalnih defektov. Preglednica 1 predstavlja pregled in razvrstitev malabsorpcij-



Preglednica 1: Razvrstitev malabsorpcijskih sindromov (2).

Table 1: Classification of malabsorption syndromes (2).

| | Sprememba v tankem črevesu | Etiologija | Posledice |
|---|--|--|--|
| Motnje prebavnih procesov znotraj lumna črevesa | Pomanjkanje prebavnih encimov: encimi na ščetkastem obrobu (glukozidaze, laktaza, enterokinaze) | Primarno ali sekundarno pomanjkanje encimov | Specifična malabsorpcija ogljikovih hidratov oz. proteinov |
| | eksokrina pankreatična insuficienca (amilaza, proteaze, lipaze) | Kronični pankreatitis, rak trebušne slinavke, cistična fibroza, po operativnem posegu na trebušni slinavki, prirojene anomalije pankreasa | Generalizirana maldigestija |
| | Pomanjkanje žolčnih kislin | Holestatska bolezen jeter, bakterijska razrast, motena enterohepatična cirkulacija | Motena absorpcija maščob |
| Motnja absorpcije zaradi bolezni sluznice tankega črevesa in moten transport v sistemsko cirkulacijo | Spremembe v sluznici tankega črevesa | Celiakija, Crohnova bolezen, tropska sprua, eozinofilni gastroenteritis, sistemska mastocitoza, avtoimunska enteropatija, radiacijski enteritis, primarna intestinalna limfangiektazija, abetalipoproteinemija, limfom tankega črevesa, resekcija tankega črevesa, obvod tankega črevesa | Generalizirana malabsorpcija |
| | | Primarno ali sekundarno pomanjkanje prenašalnih proteinov za ogljikove hidrate ali aminokislino | Spremembe v absorpciji ogljikovih hidratov/aminokislino |
| | Spremembe v prekrvavitvi in limfatičnem sistemu tankega črevesa | Mezenterialna ishemija, srčno popuščanje, konstriktivni perikarditis, portalna hipertenzija, sekundarna obstrukcija limfatičnih vodov | Generalizirana malabsorpcija |
| | Spremembe zaradi okužb tankega črevesa | Bakterijska razrast, Whippleva bolezen, tropska sprua, okužbe s paraziti, črevesna tuberkuloza, druge okužbe | Generalizirana malabsorpcija |
| Drugi vzroki malabsorpcije | Amiloidoza, sistemska skleroza, avtonomna enteropatija, motnje v delovanju ščitnice, Zollinger-Ellisonov sindrom, atrofični gastritis, z zdravili povzročena malabsorpcija, nevrofibromatoza | | |

ALI STE VEDELI?

- Diagnostični postopek malabsorpcije je stopenjski. Ob sumu na malabsorpcijski sindrom navadno pri bolniku sprva opravimo osnovne laboratorijske preiskave krvi in blata. Odločitev o izboru nadaljnjih preiskav je individualizirana, odvisna od klinične slike ter laboratorijskih preiskav.
- Najpogostejši malabsorpcijski sindrom je **laktozna intoleranca**, pri kateri gre za zmanjšano aktivnost encima laktaze. Zdravljenje je dietno z omejitvijo ali izključitvijo mleka v hrani. Drugi pogosti razlogi malabsorpcijskega sindroma so **celiakija** (zdravimo z brezglutensko dieto), **predhodne operacije oz. resekcije prebavil, eksokrina pankreatična insuficienca** (zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke) in **z zdravili povzročena malabsorpcija**.

skih sindromov (2). Absorpcija je lahko motena za vsa hranila – generalizirana malabsorpcija, ki je navadno posledica difuzne prizadetosti sluznice ali zmanjšane absorpcijske površine. Pri delni oz. specifični malabsorpciji je absorpcija spremenjena le za določeno hranilo (2–4).

2 MEHANIZEM NASTANKA

Najpomembnejše mesto absorpcije hranil v človeškem telesu je tanko črevo, kjer se absorbirajo tekočine, elektroliti, makrohranila (beljakovine, ogljikovi hidrati, maščobe) ter mikrohranila (vitamin, minerali, elementi v sledovih). Tanko črevo, ki v dolžino pri odraslem človeku meri v povprečju 5 metrov, je oblikovano tako, da ima sluznica čim večjo absorpcijsko površino, ki jo povečajo krožne gube, resice (vili) in mikroresice na celicah tankega črevesa (mikrovili na enterocitih). Absorpcijska površina tankega črevesa je velika približno 30 kvadratnih metrov (5). Za nemoteno absorpcijo so potrebni številni dejavniki: primerno aktivni prebavni encimi, primerna črevesna motorična funkcija (peristaltika omogoči mešanje hrane s sekreti črevesa, sproščanje hranil iz hrane in topljenje), intaktni medcelični stiki, prenašalni proteini, zadostna površina sluznice črevesa, transport v sistemsko cirkulacijo itd. (1, 2). Patofiziološko je absorpcija lahko motena na treh področjih, ki se med seboj lahko tudi prekrivajo (2):

1. premukozni mehanizem: motnja prebave znotraj lumna črevesa (maldigestija)

2. mukozni mehanizem: motnja absorpcije zaradi bolezni/pomanjkanja sluznice tankega črevesa
3. postmukozni mehanizem: motnja na nivoju transporta v sistemsko cirkulacijo (moten krvni in limfatični obtok).

3 KLINIČNA SLIKA MALABSORPCIJE

Simptomi in znaki malabsorpcije so nespecifični in raznoliki. Pogosto so lahko blagi ali pa se kažejo z zunajčrevesnimi manifestacijami, zato je diagnoza lahko zakasnjena. Tudi specifična malabsorpcija ene snovi (npr. vitamina B₁₂ ali kalcija) lahko ima ireverzibilne zaplete, če ni pravočasno prepoznana, zato predstavlja diagnoza in zdravljenje malabsorpcij precejšen izziv.

Danes vidimo klinično sliko polno razvitega malabsorpcijskega sindroma redko. Kaže se s kronično drisko, hujšanjem, steatorjejo (svetlo, oljasto, smrdeče blato, ki se lepi na školjko), podhranjenostjo (malnutricijo), edemi in pomanjkanjem specifičnih hranil (vitaminov, mineralov, mikroelementov). Anemija, osteoporoza in motnje menstrualnega ciklusa spadajo med zunajčrevesne simptome malabsorpcijskega sindroma (6). Kronična driska je opredeljena s trajanjem več kot 4 tedne in obilnim odvajanjem mehkega ali tekočega blata (7). Kronična driska je pogosto povezana s prizadetostjo debelega črevesa. Na kronično drisko, ki je posledica motenj tankega črevesa, pomislimo, ko so poleg drisk prisotna tudi odstopanja v laboratorijskih izvidih, ki kažejo na moteno absorpcijo (8). Pri starejših se malabsorpcija pogosteje kot s kronično drisko kaže s hujšanjem, ki se ne ustavi kljub zadostnemu kaloričnemu vnosu (9). S starostjo prihaja do fizioloških sprememb v absorpcijski sposobnosti črevesne sluznice za nekatera hranila ter znižane aktivnosti encimov za hidrolizo sladkorjev, katere znan primer je encim laktaza. Absorpcija za maščobe, vitamine, mikrohranila ostaja tudi v starosti nespremenjena, zato so kakršna koli odstopanja v absorpciji omenjenih snovi posledica patologije in ne normalnega upada funkcije s starostjo (4, 10).

4 MALABSORPCIJA OGLJIKOVIH HIDRATOV

Za absorpcijo oligosaharidov in polisaharidov je potrebna razgradnja v monosaharide (predvsem glukozo, galaktozo



in fruktozo). Hidroliza se začne že v ustih s pomočjo amilaze v slini, nadaljuje s pomočjo amilaze v sekretu trebušne slinavke v tankem črevesu, razgradne produkte pa dokončno hidrolizirajo oligo- in disaharidaze na ščetkastem obrobku celic tankega črevesa. Monosaharidi se nato absorbirajo s posebnimi prenašalci. Ko imamo pred seboj bolnika z napihnjenostjo in napetostjo v trebuhu, krči, vetrovi in vodenimi driskami (osmotska diareja) pomislimo na malabsorpcijo ogljikovih hidratov. Neabsorbirane sladkorje namreč bakterije v kolonu pretvorijo tudi v pline (metan, vodik, ogljikov dioksid). V klinični sliki je značilen povečan obseg trebuha (abdominalna distenzija), ki se pojavi okoli 90 minut po zaužitju sladkorjev (3, 11). Najpogostejši vzrok malabsorpcije ogljikovih hidratov je kongenitalno ali sekundarno pomanjkanje laktaze ali pomanjkljiva absorpcija fruktoze zaradi pomanjkanja membranskega prenašalnega proteina za fruktozo (2).

5 MALABSORPCIJA MAŠČOB

Absorpcija maščob je zapleten proces, ki med drugim obsega nastanek mešanih micelov, odgovornih za prenos produktov razgradnje maščob v enterocite. Za zadostno absorpcijo maščob je potrebno primerno izločanje lipaze iz trebušne slinavke, ki maščobe hidrolizirajo, in žolčnih kislin iz žolčnika, ki jih emulzificirajo. Pri zdravih posameznikih se absorbira več kot 94 % maščob, preostanek se izloči z blatom. V klinični sliki malabsorpcije maščob prevladujeta steatoreja in driska, ki ni povezana z napihnjenostjo. Steatoreja je tipičen znak malabsorpcije maščob in se kaže kot odvajanje svetlega, mazavega blata, ki se oprijema školjke ter se peni. Absorpcija žolčnih kislin poteka izključno v terminalnem ileumu, od koder se vrnejo po krvi v jetra (enterohepatična cirkulacija) (3). Malabsorpcija žolčnih kislin lahko vodi v malabsorpcijo maščob, poleg tega povzroči sekretorno drisko.

Želodčna resekcija ali motilitetne motnje prebavil (npr. sladkorna bolezen), ki povzročajo hitro praznitev želodca ali hiter prehod hrane skozi črevo, lahko povzročijo malabsorpcijo maščob zaradi pomanjkljivega mešanja vsebine s prebavnimi sokovi ali prekratkega stika absorptivnih površin z vsebino. Absorpcija maščobe je motena pri difuznih boleznih sluznice tankega črevesa (npr. celiakija), kot tudi pri boleznih, kjer je motena intracelularna tvorba hilomikronov in se lipidi kopičijo v enterocitih (npr. abetalipoproteinemija, bolezen retencije hilomikronov). Okvara limfatičnega tran-

sporta hilomikronov je lahko vzrok postmukozni malabsorpciji maščob (npr. intestinalna limfangiektazija) (6).

6 MALABSORPCIJA BELJAKOVIN

Prebava beljakovin se prične v želodcu s pepsini želodčnega soka, nadaljuje s pankreatičnimi proteazami v tankem črevesu in zaključi s peptidazami na ščetkastem obrobku enterocitov. Malabsorpcija beljakovin in eksudativna enteropatija (okvara črevesne sluznice, pri kateri se plazemski proteini izgubljajo v črevesni lumen in se kaže z neto izgubo proteinov) se poleg driske in hujšanja lahko kaže z edemi okončin, ki nastanejo, ko je koncentracija albumina v serumu nizka (6). Malabsorpcija beljakovin je lahko posledica pomanjkanja proteolitičnih encimov zaradi resekcije želodca ali eksokrine insuficience pankreasa. Pri difuznih boleznih tankega črevesa, kot sta celiakija in tropska sprua, je okvarjena mukozna hidroliza beljakovin. Pri kratkem črevesu je absorptivna površina premajhna, pri jeunoilealnem obvodu pa je tanko črevo izključeno iz poti hrane. Pri kongenitalnih pomanjkanjih prenašalnih proteinov aminokislin v enterocitih prihaja do pomanjkljive absorpcije posameznih aminokislin (4, 6).

7 POMANJKANJE LIPIDOTOPNIH VITAMINOV

Lipidotopni vitamini (vitamin A, D, E in K) se absorbirajo skupaj s produkti razgradnje maščob. Pomanjkanje vitamina A je redko in povzroča kseroftalmijo, ki preko nočne slepote, suhe očesne veznice, lokalnih poškodb beločnice, lahko pripelje do popolne slepote (10). Vitamin D z uravnavanjem absorpcije kalcija iz tankega črevesa in sproščanjem kalcija iz kosti nadzoruje plazemsko koncentracijo kalcija. Ob pomanjkanju vitamina D se razvije osteopenija in osteoporoza, značilna je tudi simptomatika osteomalacije z bolečinami v kosteh. Ob izrazitem pomanjkanju vitamina D pride do simptomatike hipokalcemije, ki se kaže s krči (tetanijo) in mravljinici (parastezijami) (6, 10). Na pomanjkanje vitamina D moramo biti pozorni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in tistih, ki so slabše mobilni in povečini v zaprtih prostorih (10). Pomanjkanje vitamina E je prav tako redko in se kaže kot periferna nevropatija, motnje hoje in

koordinacije (ataksija), mišična šibkost ter motnje vida (10). Vitamin K ima pomembno vlogo pri sintezi faktorjev koagulacije. Pomanjkanje vitamina K pripelje do razvoja hemoragične diateze, ki se kaže s podaljšanim protrombinskim časom (povišan INR), petehijami, ekhimozami in drugimi krvavitvami (6).

8 POMANJKANJE VODOTOPNIH VITAMINOV IN OSTALIH MIKROHRANIL

Mnogi vitamini so v hrani navzoči v obliki konjugatov ali koencimov, zato je pred absorpcijo potrebna hidroliza. Pri pomanjkljivi absorpciji pride do pomanjkanja specifičnih vitaminov z značilnimi kliničnimi posledicami. Primer zapletene absorpcije vodotopnega vitamina je kobalamin (vitamin B₁₂). Za absorpcijo so potrebni trije tipi vezalnih beljakovin. S pomočjo želodčne kisline se kobalamin sprosti iz hrane, kjer se veže s proteinom R iz slin. V dvanajstniku se protein R s pankreatičnimi encimi odcepi, kobalamin pa se veže na intrinzični faktor, ki ga izločajo želodčne celice. Kompleks kobalamin-intrinzični faktor se veže na specifični receptor v terminalnem ileumu, kjer se absorbira. V enterocitu se kobalamin cepi iz kompleksa in prestopi v kri, kjer se veže na transkobalamin II. Če pride do okvare v kateremkoli koraku (npr. odsotnost intrinzičnega faktorja zaradi avtoimunskega gastritisa oz. odstranitve želodca ali odsotnost funkcionalne absorptivne površine terminalnega ileuma zaradi resekcije ali vnetja v sklopu Crohnove bolezni), je posledica pomanjkanje vitamina B₁₂. To povzroča hematološke (makrocitna anemija, nevtropenija, trombocitopenija) in nevrološke spremembe (senzori-motorične motnje, ataksija, izguba spomina, reverzibilna demenca, dezorientiranost). Hematološke spremembe so popolnoma povratne, nevrološke pa ne vedno (10).

Železo se absorbira v začetnem delu tankega črevesa. Znaki pomanjkanja železa vključujejo mikrocitno anemijo, motnje v telesni zmogljivost, pri otrocih pa okvaro kognitivne funkcije (6).

9 PRISTOP K BOLNIKU S SUMOM NA MALABSORPCIJO

Diagnostični postopek malabsorpcije je zapleten in stopenjski. Najprej je potreben sum na malabsorpcijski sin-

drom, ki ga lahko vzbudijo zgoraj opisani simptomi in znaki ali naključna laboratorijska odstopanja. Za potrditev malabsorpcije in opredelitev vzroka uporabljamo številne laboratorijske, endoskopske, morfološke, funkcionalne in imunske preiskave. Najprej pri bolniku opravimo osnovne laboratorijske preiskave krvi in blata. Ker so bolezni, ki povzročijo malabsorpcijo, raznolike in številne, je odločitev o izboru nadaljnjih preiskav individualizirana, odvisna od klinične slike ter laboratorijskih preiskav (4).

Laboratorijskih izvidi odražajo hematološke in metabolne posledice malabsorpcije, kar nas usmeri v etiologijo bolezni in obseg oz. lokalizacijo prizadetosti tankega črevesa (preglednica 2). Laboratorijski testi, ki jih opravimo, so kompletna in diferencialna krvna slika, biokemijske preiskave, jetrni encimi, lipidogram in osnovni testi hemostaze. Dodatno opravimo bolj specifične teste, med katere spadajo TSH, vnetni parametri (CRP, SR), koncentracija albuminov, proteinogram ter serološki testi za celiakijo (začnemo z določanjem protiteles proti tkivni transglutaminazi – Ig A tTG) (6, 12). Kadar so potrebne dodatne laboratorijske preiskave, lahko določimo koncentracijo vitaminov (A, D, E, B₁₂), teste metabolizma železa in koncentracije mikroelementov (Mg, Zn, Se, Cu, Mn). Deficiti specifičnih snovi nam ob poznavanju fiziologije absorpcije omogočijo sklepanje o obsegu in lokalizaciji obolenja, saj se absorbirajo na značilnih mestih v črevesu (npr. železo v dvanajstniku, folna kislina v jejunumu, vitamin B₁₂ in žolčne kisline v terminalnem ileumu). Najpomembnejši test v blatu je določanje fekalne elastaze, ki je presejalni test za eksokrino pankreatično insuficienco, kar označuje pomanjkanje intraluminalnih encimov trebušne slinavke (13). Blato pregledujemo tudi na jajčeca in parazite (sum na okužbo), maščobe (steatoreja), prisotnost krvi ter kalprotektin (pokazatelj vnetja v črevesni sluznici) (4).

10 SPECIFIČNI TESTI MALABSORPCIJE

Odločitev o izboru nadaljnjih preiskav je individualizirana in stopenjska. Poslužujemo se morfoloških testov, s katerimi iščemo organske spremembe, in funkcionalnih testov prebave ter absorpcije posameznih spojin.

Morfološki testi so endoskopski, histološki in slikovni. Med endoskopskimi preiskavami najpogosteje izvedemo gastroduodenoskopijo, ki pokaže patologijo sluznice, anatomske posebnosti in omogoča odvzem biopsij za histo-



Preglednica 2: Laboratorijski testi in možna etiologija malabsorpcije.

Table 2: Laboratory tests and possible etiology of malabsorption.

| Laboratorijski test | Možna etiologija |
|---|---|
| Mikrocitna anemija | pomanjkanje železa |
| Makrocitna anemija | pomanjkanje folne kisline ali vitamina B ₁₂ |
| Podaljšan protrombinski čas / INR | pomanjkanje vitamina K |
| TSH izven referenčnih vrednosti | malabsorpcija ob hiper/hipotiroidizmu |
| Povišani parametri vnetja (SR, CRP) | Crohnova bolezen, limfom, vaskulitis |
| Povišna glukoza in glikiran hemoglobin (HbA1c) | diabetična enteropatija, eksokrina insuficienca pankreasa |
| Patološki hepatogram, funkcijski testi jeter | bolezen jeter, jetna ciroza, obstrukcija žolčnih vodov |
| Odstopanja vitamin B ₁₂ , folat | bakterijska razrast (povišan folat), celiakija in druge enteropatije (znižan folat in B ₁₂) |
| HIV serologija | enteropatija ob AIDS-u |
| Povišan titer protijedrnih protiteles (ANA) | sistemska bolezen veziva |
| Protitelesa proti intrinzičnemu faktorju | perniciозна anemija |
| Povišan gastrin | Zollinger-Ellisonov sindrom (hipersekrecija želodčne kisline zaradi čezmernega izločanja gastrina) |
| Odstopanja ACTH, kortizola | Adrenalna insuficienca / Addisonova bolezen |
| Eozinofilija | eozinofilni gastroenteritis, okužba s parazitom |
| Protitelesa proti tkivni transglutaminazi (tTG IgA) | celiakija |

loške preiskave. Dodatne endoskopske preiskave so ileokolonoskopija, enteroskopija, video kapsulna endoskopija, endoskopski ultrazvok. Med slikovnimi preiskavami se najpogosteje uporabljajo ultrazvok trebuha, računalniška tomografija, rentgenske preiskave tankega črevesa s kontrastnim sredstvom, magnetnoresonančne preiskave. Funkcionalne preiskave vključujejo obremenitvene teste, dihalne teste in meritve oročkalnega tranzita. Primer teh testov je test oralne obremenitve z železom, kjer ugotavljamo absorpcijo železa po oralnem zaužitju. Laktozni test pokaže pomanjkanje laktaze, ko krvni sladkor po obremenitvi z 1 g laktoze na kilogram telesne teže po 45 minutah ne poraste, po obremenitvi z laktozo pa se pri bolnikih z laktozno intoleranco pojavita driska in napenjanje v trebuhu. Vodikov dihalni test nam je v pomoč, ko sumimo na malabsorpcijo ogljikovih hidratov in v diagnostiki bakterijske razrasti. Ob maldigestiji in malabsorpciji sladkorjev se v črevesnem lumnu prične bakterijska fermentacija, ob kateri se sproščajo plini, vključno z vodikom, kar pri izvedbi omejenega testa s pridom izkoriščamo (4, 10).

11 PRIMERI POGOSTEJŠIH BOLEZNI, KI POVZROČAJO MALABSORPCIO

Verjetno najpogostejši malabsorpcijski sindrom je **laktozna intoleranca**, pri kateri gre za zmanjšano aktivnost laktaze na membrani enterocitov. Pomanjkanje je lahko prirojeno (primarna laktozna intoleranca) ali posledica vnetnih bolezni sluznice (sekundarna). Aktivnost laktaze je največja ob rojstvu, že kmalu po rojstvu pa se začne aktivnost zniževati. Pri petdesetem letu starosti ima zmanjšano delovanje encima že 75 odstotkov ljudi. Diareja je osmotska, prisotna je napihnjenost, vetrovi in trebušni krči. Če težave po ukinitve mleka prenehajo, diagnostika ni potrebna. Kadar pa so težave še navzoče, lahko opravimo dihalni test, laktozni test ali kvantitativno določanje encima v bioptu sluznice dvanajstnika za potrditev diagnoze. Zdravljenje je dietno z omejitvijo ali izključitvijo mleka v hrani. Simptome laktozne intolerance zmanjšajo fermentirana mleka, siri in jogurt. Na

voljo so tudi posebna prehidrolizirana mleka z dodatkom laktaze ali pa laktaza v tabletah, ki jo lahko dodamo običajnemu mleku (4).

Med enteropatijami, pri katerih se razvije malabsorpcijski sindrom zaradi zmanjšane absorpcijske površine tankega črevesa, je daleč najpogostejša **celiakija**. Celiakija je kronično, imunsko pogojeno vnetje tankega črevesa, sproženo z izpostavljenostjo glutenu v prehrani pri genetsko dovzetnih posameznikih. Je najpogostejša enteropatija v zahodnem svetu (prevalenca 1%). Klinično se kaže zelo raznoliko. Pri tipični celiakiji je prisotna driska, izguba telesne teže, steatoreja in pomanjkanje hranil. Diagnoza celiakije temelji na dokazovanju pozitivne serologije (IgA anti-TTG), genetskih testih, zlati standard pa ostaja endoskopska preiskava s histopatološko oceno bioptov sluznice duodenuma. Zdravljenje je doživljenjska brezglutenska dieta. Kljub upoštevanju brezglutenske diete 5 do 30 % bolnikov s celiakijo še vedno navaja klinične simptome in kaže laboratorijske znake malabsorpcije. Najpogostejši vzroki neodzivne celiakije so kontaminacija z glutenom, nekompliantnost brezglutenske diete, refraktorna celiakija ali ostale pridružene bolezni (4, 14).

Pomemben razlog za pridobljeno malabsorpcijo v odrasli dobi so **operacije (tudi bariatrične) in resekcije črevesa**. Pri obsežnejših resekcijah črevesa lahko nastopi sindrom kratkega črevesa, ki je definiran kot nezadostna absorpcija hranil zaradi nezadostne absorpcijske površine. Potreba po parenteralnem nadomeščanju hranil in tekočin se pri večini bolnikov pojavi, če je ostanek črevesa manjši od 200 cm (15).

Eksokrina pankreatična insuficienca je bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke v prebavno cev, kar privede do maldigestije in posledične malabsorpcije in malnutricije. Vzroki so številni in lahko zelo različni. Klinično se najpogosteje kaže z izgubo telesne teže, krči, napihnjenostjo, drisko in celo stetorejo (4, 16).

Malabsorpcijski sindrom povzročajo številna **zdravila** po različnih mehanizmih. Z zdravili povzročene enteropatije se najpogosteje kažejo z drisko, vendar določena zdravila poškodujejo celice črevesa (npr. nesteroidni antirevmatiki in azatioprin). Nesteroidni antirevmatiki lahko povzročajo anemijo zaradi prikritih krvavitev in pomanjkanja železa, razjede, zožitve, pomanjkanje vitamina B₁₂, v hujših primerih celo hipoalbuminemijo in edeme. Namen določenih zdravil je povzročiti malabsorpcijo. Tako zdravilo orlistat, ki se uporablja v zdravljenju debelosti, zavira delovanje pankreatične lipaze in povzroča medikamentozno steatorejo z malabsorpcijo maščob in lipidotopnih vitaminov. Zdravilo akarboza

za zdravljenje sladkorne bolezni inhibira alfa-glukozidazo in povzroča maldigestijo ogljikovih hidratov. Holestiramin veže soli žolčnih kislin in povzroča malabsorpcijo žolčnih kislin kot tudi maščob in lipidotopnih vitaminov. Zdravila lahko povzročajo malabsorpcijo posameznih vitaminov, tako je lahko okrnjena absorpcija folne kisline (kontraceptivi, metotreksat, sulfonamidi, karbamazepin, fenitoin itd.) (4, 17).

12 SKLEP

Malabsorpcijski sindromi so zaradi nespecifične klinične slike lahko pozno prepoznani. Le redko se namreč izražajo v polni klinični sliki, ki se kaže z drisko, steatorejo in hujšanjem. Včasih nas nanje opozorijo laboratorijska odstopanja. Zlatih standardov za obravnavo bolnikov z malabsorpcijo ni, v splošnem je priporočena individualizirana in stopenjska obravnava. Zdravljenje je usmerjeno v osnovno bolezen, ki je povzročila malabsorpcijo, dodatno korigiramo deficite hranil, mineralov in vitaminov.

13 LITERATURA

1. Kiela PR, Ghishan FK. *Physiology of Intestinal Absorption and Secretion*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr;30(2):145–159.
2. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Visca D, Gallo A, et al. *Classification of malabsorption syndromes*. *Dig Dis*. 2008;26(2):104–111.
3. van der Heide F. *Acquired causes of intestinal malabsorption*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr;30(2):213–224.
4. Hogenauer C, Hammer HF. *Maldigestion and Malabsorption*. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Elsevier; 2010.
5. Helander HF, Fändriks L. *Surface area of the digestive tract - revisited*. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jun;49(6):681–689.
6. Ebert EC. *Maldigestion and malabsorption*. *Dis Mon*. 2001 Feb;47(2):49–68.
7. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. *Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):182–193.e3.
8. Papadia C, Di Sabatino A, Corazza GR, Forbes A. *Diagnosing small bowel malabsorption: a review*. *Intern Emerg Med*. 2014 Feb;9(1):3–8.
9. Montgomery RD, Haeney MR, Ross IN, Sammons HG, Barford AV, Balakrishnan S, et al. *The ageing gut: a study of intestinal absorption in relation to nutrition in the elderly*. *Q J Med*. 1978 Apr;47(186):197–124.



10. Hoffmann JC, Zeitz M. Small bowel disease in the elderly: diarrhoea and malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002 Feb;16(1):17–36.
11. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1221–1231.
12. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019;156(4):885–889.
13. Nikaki K, Gupte GL. Assessment of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Apr;30(2):225–235.
14. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal.* 2019 Jun;7(5):583–613.
15. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015 Apr;34(2):171–180.
16. Löhr J-M, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J.* 2013 Apr;1(2):79–83.
17. Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;26(5):581–600.

MALABSORPCIJA KOT POSLEDICA JEMANJA ZDRAVIL

MALABSORPTION DUE TO USE OF MEDICATIONS

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

*Center za klinično toksikologijo in farmakologijo,
Interna klinika, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si

1 UVOD

Malabsorpcija ali okvarjena absorpcija hranil zajema različne snovi, od maščob, proteinov in ogljikovih hidratov, do vitaminov, makro- in mikroelementov. V preglednem članku so obravnavani primeri zdravil, za katera je znano, da lahko povzročajo malabsorpcijo po različnih mehanizmih. Ti vključujejo vplive na pH v prebavnem traktu, motiliteto, delovanje encimov in transportne sisteme intestinalnih celic, neposredne poškodbe črevesne sluznice in vplive na druge bolezni.

POVZETEK

Malabsorpcija ali okvarjena absorpcija hranil je že dolgo poznan pojav, relativno malo pa je znanega o malabsorpciji kot posledici jemanja zdravil. Do malabsorpcije zaradi zdravil lahko pride po različnih mehanizmih, kot so: vezava žolčnih kislin, zaviranje aktivnosti encimov v prebavnem traktu, neposreden toksični učinek na sluznico tankega črevesa in vpliv na fizikalno-kemijske lastnosti snovi v lumnu črevesa. Med zdravili, ki pogosteje povzročajo ali vplivajo na malabsorpcijo, so:olestiramin, nekateri peroralni antidiabetiki, imunosupresivi in citostatiki, zaviralci imunskih stikal, zaviralci protonske črpalke, nesteroidna protivnetna zdravila, kolhicin, orlistat in oktreatid. Pogosto spregledani pa so morda posredni vplivi zdravil preko drugih bolezni, ki povzročajo malabsorpcijo. Pri obravnavi malabsorpcije je zato potreben natančen pregled zdravil, ki jih prejema bolnik. Do pomembnih interakcij na nivoju absorpcije lahko prihaja tudi med zdravili. Tem se pri nekaterih zdravilih izognemo že z ločitvijo odmerkov zdravil za nekaj ur, npr. priolestiraminu, kalcijevih pripravkih ali kontaktnih odvajalih.

KLJUČNE BESEDE:

malabsorpcija, neželeni učinki, zdravila, vezava žolčnih kislin, zaviranje aktivnosti encimov

ABSTRACT

Malabsorption or impaired absorption of nutrients is a well-known phenomenon, however, data on drug-induced malabsorption are relatively scarce. Drugs can cause malabsorption through various mechanisms, such as binding of bile acids, enzyme inhibition, direct toxic effects on the intestinal mucosa or changing physico-chemical properties of other substances in the intestinal lumen. Among drugs known to have the potential to cause or influence malabsorption are cholestyramine, certain antihyperglycaemic, immunosuppressive and chemotherapy agents, immune checkpoint inhibitors, proton-pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, orlistat and octreotide. Perhaps often disregarded are indirect effects on other conditions that may provoke malabsorption. When assessing malabsorption, a detailed patient drug history is necessary. Important



drug-drug interactions can occur on the level of absorption. These interactions can in some cases be avoided by separating the doses of implicated drugs for several hours. Cholestyramine, calcium salts or irritant laxatives are examples of such drugs.

KEY WORDS:

malabsorption syndrome, adverse drug reactions, drugs, bile acid binding, enzyme inhibition

ALI STE VEDELI?

- Metformin z vplivom na encimsko aktivnost oligo- in disaharidaz zavira absorpcijo glukoze, vpliva pa lahko tudi na absorpcijo folatov in vitamina B₁₂.
- Antagonisti receptorjev angiotenzina II lahko povzročijo celiakiji podobno enteropatijo. Pojavijo se malabsorpcija, kronična diareja, steatoreja in izguba telesne mase.
- Na malabsorpcijo vplivajo zdravila, ki poslabšujejo vnetne črevesne bolezni, predvsem Crohnovo bolezen. Primeri takšnih zdravil so NSAID, peroralni kontraceptivi in ipilimumab.
- Mnoga zdravila lahko sprožijo pomanjkanje ali zmanjšano aktivnost intestinalnih disaharidaz. Do laktozne intolerance lahko pride zaradi driske ob prejemanju nekaterih citostatikov, npr. 5 fluorouracila, in zaviralcev tirozin kinaze ali zaradi zmanjšanja aktivnosti disaharidaz ob jemanju tetraciklinov, kloramfenikola in kolhicina.
- Pirimetamin, trimetoprim, metotreksat, triamteren, sulfonamidi, sulfasalazin, nekateri antiepileptiki in peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na metabolizem ali transport folne kisline v prebavnem traktu.

2 OPREDELITEV MALABSORPCIJE IN MEHANIZMOV VPLIVA ZDRAVIL

Malabsorpcija pomeni okvarjeno absorpcijo hranil. Pojavi se zaradi prirojenih ali pridobljenih motenj presnove v črevesju, transporta snovi iz lumna črevesja v epiteljske celice črevesne sluznice ali prehoda iz črevesne sluznice v kri oz. limfo (1). Znano je, da zdravila lahko povzročajo moteno presnovo hranilnih snovi ali njihov transport v epiteljske

celice sluznice. Do malabsorpcije zaradi jemanja zdravil pride ob vezavi ali obarjanju žolčnih kislin in fosfolipidov, zaviranju delovanja nekaterih encimov, neposrednem toksičnem učinku na sluznico tankega črevesa ter vplivu na fizikalno-kemijske lastnosti hranil, zdravil in drugih snovi (2). Pomembno vlogo igra tudi vpliv na pH vzdolž prebavnega trakta. Do klinično izražene malabsorpcije pogosteje pride pri odmerkih zdravil, ki presegajo običajne (3). Pogosto je spregledan posreden vpliv zdravil na malabsorpcijo preko drugih bolezni.

2.1 VPLIV NA pH V PREBAVNEM TRAKTU

pH v želodcu in vzdolž prebavnega trakta pomembno vpliva na presnovo in absorpcijo hranil. **Antacidi** dvigujejo pH želodca z nevtralizacijo želodčne kisline. V lumnu prebavnega trakta lahko vežejo določene spojine, kot so fosfat, železo in vitamin A, in s tem preprečujejo njihovo absorpcijo (1). Magnezij v antacidih lahko povzroči drisko. V lumnu črevesja lahko aluminijev hidroksid veže fosfat in zato zavira absorpcijo. Njegova dolgotrajna uporaba lahko pripelje do pomanjkanja fosforja in s tem povezanih zapletov (3). Hidrotalcit veže žolčne kisline, vendar ni znano, da bi ob tem povzročal malabsorpcijo. V izogib interakcijam na nivoju absorpcije je priporočena ločitev odmerkov antacidov in drugih zdravil vsaj za 2 uri (4).

Zaviralci protonske črpalke (PPI) in antagonisti receptorjev H₂ (H₂A) zavirajo samo izločanje želodčne kisline. Znano je, da zmanjšano izločanje želodčne kisline lahko povzroči manjše sproščanje vitamina B₁₂ iz hrane in zavira nastanek intrinzičnega faktorja v parietalnih celicah (5). Intrinzični faktor je potreben za absorpcijo vitamina B₁₂ v terminalnem delu ileuma (6). V nekaterih prospektivnih raziskavah je prišlo do klinično nepomembnega zmanjšanja serumske koncentracije vitamina B₁₂ ob jemanju PPI. Dolgotrajnejša terapija s PPI ali H₂A bi lahko bila povezana z majhnim znižanjem koncentracij vitamina B₁₂ (7). Železo se v prehrani nahaja pretežno v ne-hemski obliki (Fe³⁺), absorpcija v tankem črevesu pa poteka le v obliki Fe²⁺. Za to pretvorbo sta ključna želodčna kislina in vitamin C. Podatki raziskav o vplivu PPI na absorpcijo železa so si nasprotujoči, vendar vse več podatkov kaže na možnost večjega tveganja za pomanjkanje železa ob dolgotrajnem jemanju PPI. V dveh novejših raziskavah je bilo tovrstno tveganje večje pri redni dolgotrajni terapiji z višjimi odmerki PPI (7, 8). Absorpcija magnezija v črevesu poteka aktivno in pasivno in ni odvisna od pH. Obstajajo številna poročila o hipomagneziji ob jemanju PPI, vendar je bil v večini

primerov mogoč tudi vpliv drugih dejavnikov. Absorpcija magnezija je pomembno zmanjšana ob sočasni diuretični terapiji (5). Kalcij se v prehrani nahaja v obliki netopnih soli. Pod vplivom kislega pH želodca se pretvori v topno ionizirano obliko, v kateri se aktivno in pasivno absorbira vzdolž tankega črevesja (6). Rezultati raziskav vpliva jemanja PPI na absorpcijo kalcija niso enotni (9). Raziskave tipa »primer-kontrola« so pokazale šibko povezavo med dolgotrajnim jemanjem PPI in povečanim tveganjem za zlome kosti, tudi kot posledice zmanjšane absorpcije kalcija. Zanesljivih dokazov o vplivu kronične uporabe PPI na tveganje za osteoporozo ali povečano izgubo mineralne kostne gostote ni (10). Rutinsko spremljanje koncentracij vitamina B₁₂, železa, magnezija ali kalcija zaradi jemanja PPI ali H₂A se ne priporoča (9).

Spremembe pH vplivajo tudi na absorpcijo zdravil (npr. ketokonazol, itrakonazol, erlotinib). Jemanje PPI ali H₂A je v teh primerih odsvetovano. Če je sočasna uporaba neizogibna, se priporoča jemanje teh zdravil dve uri pred jemanjem PPI ali H₂A oziroma uživanje skupaj s kislom pijačo (pomarančni sok, gazirana pijača) (11, 12).

2.2 VPLIV NA MOTILITETO ČREVESJA

Kontaktna oz. stimulativna odvajala (antrakinoni, bisakodil) spodbujajo peristaltiko in zbiranje vode in elektrolitov v kolonu. Na prebavo ali absorpcijo v tankem črevesu naj ne bi vplivali (13). Kljub temu lahko po nekaterih podatkih pride do malabsorpcije maščob in glukoze, hipokaliemije, hipomagneziemije ali do hipoalbuminemije zaradi izgube proteinov (3, 14). Dolgotrajno jemanje prevelikih odmerkov lahko povzroči kronično drisko. Zaradi možnega vpliva na absorpcijo drugih peroralnih zdravil se svetuje jemanje kontaktnih odvajal ločeno, vsaj pol do eno uro pred ali po jemanju drugih zdravil (13).

Opioidi, antiholinergiki in nekatera druga zdravila zavirajo motiliteto črevesja. To lahko vpliva na absorpcijo nekaterih drugih zdravil, npr. levodope, katere biološka uporabnost se ob sočasnem zdravljenju z biperidenom lahko zmanjša do 50 % (15).

2.3 VEZAVA ŽOLČNIH KISLIN

Žolčne kisline imajo z emulzifikacijo ključno vlogo pri absorpciji maščob in lipidotopnih vitaminov. Z maščobnimi kislinami, mono- in digliceridi tvorijo micelle, primerne za absorpcijo, ki poteka v jejunumu (1). Vežalci žolčnih kislin in soli lahko povzročijo malabsorpcijo maščob in lipidotopnih vitaminov s steatorejo (6).

Holestiramin je anionska izmenjevalna smola. Kot vezalec žolčnih kislin se uporablja pri hiperholesterolemiji, za blaženje srbečice pri holestazi in za lajšanje driske ob zmanjšani absorpciji žolčnih kislin, do katere pride pri Crohnovi bolezni, okužbi z virusom HIV, resekciji terminalnega ileuma ali ob primarni okvari absorpcije žolčnih kislin (3, 16). Holestiramin drisko učinkovito preprečuje, če še ni prišlo do steatoreje (16). V dnevnem odmerku > 24 g (kar ustreza 6 posamičnim odmerkom) pa holestiramin normalno absorpcijo maščob zavira in lahko celo poslabša obstoječo steatorejo, zlasti ob resekciji večjega dela ileuma (3, 16). Moti lahko absorpcijo lipidotopnih vitaminov, folne kisline in mnogih zdravil, zlasti mikofenolata, amiodarona, peroralnih kontraceptivov, diuretikov Henleyjeve zanke, tiazidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), tetraciklinov, ščitničnih hormonov, digoksina, kortikosteroidov, metotreksata, ciklosporina in antagonistov vitamina K (16, 17). Da se interakcijam na nivoju absorpcije izognemo, je sočasno terapijo z zdravili priporočljivo jemati vsaj eno uro pred in 4 do 6 ur po holestiraminu (16).

2.4 KELACIJA UČINKOVIN

Tetraciklini, fluorokinoloni in bisfosfonati lahko kelirajo dvo- in trivalentne katione in tako zmanjšajo absorpcijo kalcija, železa, magnezija in aluminija (1, 17). Absorpcijo kalcija zavirajo tudi **glukokortikoidi** (18). V praksi so večkrat pomembnejše interakcije v obratni smeri, saj kalcij in drugi kationi prav tako zavirajo absorpcijo navedenih skupin zdravil (12). Kadar se uporabljajo za zdravljenje vnetnih črevesnih bolezni, npr. Crohnove bolezni ali kolagenske sprue, pa lahko posredno glukokortikoidi malabsorpcijo tudi zavirajo (1).

2.5 ZAVIRANJE AKTIVNOSTI ENCIMOV V TANKEM ČREVESJU

Ob zmanjšani aktivnosti ali pomanjkanju encimov je zavrtla presnova v lumnu prebavnega trakta in s tem absorpcija hranil. Zaviranje aktivnosti encimov je lahko želeni ali neželeni učinek zdravil iz različnih skupin (1).

Akarboza je eden starejših peroralnih antidiabetikov, ki se danes redko uporablja. Na luminalni strani enterocitov zavira encim α -glukozidazo in zato upočasnjuje črevesno razgradnjo di-, oligo- in polisaharidov ter prehajanje glukoze iz črevesja v kri. Ob jemanju akarboze se je treba izogibati sočasni uporabi holestiramina, črevesnih adsorbentov in zdravil s prebavnimi encimi, saj ti lahko vplivajo na njeno delovanje (19).

Osnovni mehanizem delovanja **orlistata**, ki se uporablja za zdravljenje bolezenske debelosti, je zaviranje želodčnih in pankreatičnih lipaz v črevesju z vezavo na njihovo aktivno serinsko mesto (6, 20). S tem lahko povzroča steatorejo in malabsorpcijo lipidotopnih vitaminov. V kliničnih raziskavah je imela velika večina bolnikov, ki so do 4 leta prejeli orlistat, ravni lipidotopnih vitaminov in beta karotena v normalnem območju. Ne glede na to proizvajalec ob jemanju orlistata priporoča uživanje več sadja in zelenjave ali po potrebi multivitaminov pripravkov. Proizvajalec navaja tudi možnost zmanjšanja absorpcije jodovih soli in posledičnega hipotiroidizma, vendar mehanizem ni potrjen (20). Orlistat lahko vpliva na zmanjšanje absorpcije nekaterih zdravil, kot so ciklosporin, levotiroksin, amiodaron, propafenon, antagonisti vitamina K, antikonvulzivi in protiretrovirusne učinkovine. Sočasna uporaba se zato odsvetuje oziroma se priporoča dodaten nadzor bolnikov (17, 20).

Oktreotid je sintetični analog somatostatina. Med drugim zavira izločanje holecistokinina, pankreatičnega soka in žolčnih kislin, s čimer lahko vpliva na absorpcijo maščob (1). Proizvajalec navaja tudi možnost znižanja in priporoča spremljanje nivoja vitamina B₁₂. Oktreotid pogosto povzroča drisko in steatorejo, pride lahko do zastoja žolča in nastanka žolčnih kamnov ter do akutnega pankreatitisa. Zmanjša lahko absorpcijo ciklosporina iz črevesja, ki je odvisna od prisotnosti žolčnih kislin (17). Po drugi strani se oktreotid uporablja pri zdravljenju neuroendokrinih tumorjev, ki sami lahko povzročajo malabsorpcijo (1).

Mnoga zdravila lahko sprožijo pomanjkanje ali zmanjšano aktivnost intestinalnih disaharidaz (1). Do laktozne intolerance lahko pride zaradi driske ob prejetanju nekaterih **citostatikov** (med zdravljenjem s 5-fluorouracilom pri 10 % bolnikov) in **zaviralcev tirozin kinaze** ali zaradi zmanjšanja aktivnosti disaharidaz ob jemanju **tetraciklinov, kloramfenikola** in **kolhicina** (21, 22).

Folati v prehrani se v veliki meri nahajajo v obliki poliglutamatov, ki se morajo za absorpcijo v tankem črevesu encimsko pretvoriti v monoglutamatno obliko. Absorpcija poteka s pomočjo različnih prenašalcev (23). Sama folna kislina se absorbira dvakrat bolje kot folati. Bistvena je za hitro obnovo epitelijskih celic tankega črevesa. Zaviranje absorpcije folne kisline lahko privede do histoloških poškodb sluznice tankega črevesa (3, 21).

Peroralni kontraceptivi po podatkih starejših raziskav zavirajo folatno konjugazo oz. karboksipeptidazo, ki je odgovorna za intraluminalno hidrolizo folatov (iz poliglutamatne v monoglutamatno obliko). V času raziskav so bile vsebnosti hormonov v tabletah sicer bistveno višje, zato težko

z gotovostjo ocenimo, ali kontraceptivi, ki so v uporabi danes, lahko zmanjšujejo vrednosti folatov (1, 24, 25).

Pirimetamin, trimetoprim, metotreksat in **triamteren** zavirajo aktivnost dihidrofolat reduktaze, hkrati zavirajo tudi samo absorpcijo folatov (2, 21). **Sulfonamidi** kompetitivno zavirajo pretvorbo folne kisline v dihidrofolno kislino. Kombinacije sulfametoksazol/trimetoprim ali sulfadiazin/pirimetamin torej na dveh mestih zavirajo pretvorbo folne kisline v aktivno obliko, s čimer sicer tudi dosežajo osnovno sinergistično protimikrobno delovanje (1, 26, 27). Kombinacija sulfametoksazola/trimetoprima je kontraindicirana pri anemiji, če je ta posledica pomanjkanja folatov (26). Ob prejetanju pirimetamina proizvajalec priporoča sočasno uporabo folinske kisline (27).

2.6 ZAVIRANJE TRANSPORTA PREKO CELIČNE MEMBRANE INTESTINALNIH CELIC

Sulfasalazin zavira transmembranski prenos folatov (17, 21). Eden od verjetnejših vzrokov je zaviranje prenašalca za reducirano obliko folata (28). Ni znano, da bi sulfasalazin deloval na dihidrofolat reduktazo na enak način kot sulfonamidni antibiotiki. Mehanizem zaviranja transporta folne kisline v celični membrani ob **pirimetaminu, trimetoprimu, metotreksatu** in **triamterenu** ni popolnoma pojasnjen (1, 26).

Nekateri **antiepileptiki** vplivajo na metabolizem in transport folne kisline (2). **Karbamazepin** in **fenitoin** zavirata absorpcijo folatov v tankem črevesu (1). Uživanje folne kisline pa lahko zmanjša antiepileptično delovanje fenitoina (29). Fenitoin lahko z okvaro metabolizma vitamina D zmanjšuje aktivni transport kalcija v tankem črevesu (1, 6).

Metformin z vplivom na encimsko aktivnost oligo- in disaharidaz na krtačastem robu enterocitov zgornjega dela tankega črevesa zavira absorpcijo glukoze, vpliva pa lahko tudi na absorpcijo folatov in vitamina B₁₂ (1). Slednji se absorbira v obliki kompleksa z intrinzičnim faktorjem s pomočjo od kalcija odvisnega receptorja v ileumu. Metformin po vsej verjetnosti preprečuje vezavo kalcija na ta receptor (1, 2, 30).

2.7 POŠKODBE ČREVESNE SLUZNICE

Zdravila v nekaterih primerih spreminjajo strukturo sluznice tankega črevesa in povzročajo celiakiji podobne spremembe, drisko in malabsorpcijo hranil. Okvare črevesne sluznice zaradi **NSAID** histopatološko zelo spominjajo na

celiakijo (22, 31). Možna mehanizma z NSAID povzročene enteropatije sta dva: neposredna toksičnost učinkovin ali metabolitov ter preobčutljivostne reakcije. Ob prizadetosti ileuma se pojavita driska in pomanjkanje vitamina B₁₂. Hude razjede sluznice povzročijo izgubo beljakovin (32).

Kolhicin v visokih odmerkih, npr. 2 do 4 mg dnevno, lahko privede do driske in malabsorpcije hranil, predvsem ogljikovih hidratov. Možna je tudi malabsorpcija maščob s steatorejo, ki se pojavi zaradi motene sekrecije hilomikronov iz intestinalnih celic (3). Pojavijo se lahko resnejše okvare črevesne sluznice (31). Zaradi okvare receptorjev za absorpcijo kompleksa »intrinzični faktor-kobalamin« v ileumu se lahko pojavi reverzibilna malabsorpcija vitamina B₁₂. Že pri jemanju nižjih odmerkov kolhicina pa je lahko zmanjšana sinteza ali aktivnost mukoznih encimov, npr. jejunalnih disaharidaz (33).

Antagonisti receptorjev angiotenzina II lahko povzročijo celiakiji podobno enteropatijo. Pojavijo se malabsorpcija, kronična diareja, steatoreja in izguba telesne mase. Daleč največ (preko 230) znanih tovrstnih primerov je ob jemanju **olmesartana** v obliki medoksomilolmesartanata, ki v Sloveniji ni na voljo. Ameriška Agencija za hrano in zdravila je leta 2013 izdala varnostno obvestilo glede olmesartana (31). Pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II je ta neželeni učinek zelo redek, vendar potencialno življenjsko-ogrožajoč. Znanih je 5 primerov tovrstnih enteropatij ob telmisartanu, 4 ob irbesartanu, 3 ob valsartanu in 2 ob losartanu (34).

Azatioprin povzroča atrofijo črevesnih resic tankega črevesja. Ta je ob prekinitvi jemanja zdravila reverzibilna (31). Možen je pojav kronične driske z malabsorpcijo mikro- in makrohranil (21).

Mofetilmikofenolat je povezan z različnimi spremembami črevesne sluznice (npr. atrofija črevesnih resic), ki so ob prekinitvi zdravljenja reverzibilne (21, 31). Proizvajalec navaja redke primere razjed, krvavitev in perforacij črevesa. Potrebna je previdnost pri menjavi kombiniranih režimov zdravljenja z drugimi imunosupresivi. Nekateri (npr. ciklosporin) namreč ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline, drugi (npr. sirolimus, belatacept) pa tega učinka nimajo, zato se pri zamenjavi režima lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini (35).

Citostatiki, zlasti v režimih z več zdravili, lahko povzročajo obsežne morfološke spremembe sluznice tankega črevesa.

Vinkristin in **vinblastin** pri intravenski uporabi izkazujeta podobne morfološke spremembe sluznice kot kolhicin (21).

Metotreksat preprečuje mitotično aktivnost v kriptah in povzroča tanjšanje črevesnih resic (31). Driska ob zdravljenju s citostatiki (npr. **5-fluorouracil**, **irinotekan**) je po-

sledica malabsorpcije žolčnih kislin, ogljikovih hidratov in/ali prostih maščobnih kislin; pridružena je lahko steatoreja. Neželeni gastrointestinalni simptomi pri prejetju citostatikov se med drugim pojavljajo zaradi malabsorpcije žolčnih kislin, sindroma bakterijske razrasti tankega črevesa (SIBO) in insuficience trebušne slinavke (22).

Ipilimumab lahko sproži difuzno vnetje, podobno kronični vnetni črevesni bolezni. Tudi ob zaviralcih drugih **imunskih stikal (nivolumab, pembrolizumab)** so opisani posamezni primeri pojava predhodno nediagnosticirane celiakije (36-38). Enterokolitis se najpogosteje pojavi pri zdravljenju s kombinacijo protiteles. Pri 25 % bolnikov, ki se zdravijo s kombinacijo nivolumab-ipilimumab, pride do hudih oblik vnetja, ki zahtevajo prekinitve zdravljenja (39). Zaradi večjega tveganja za pojav kolitisa nekateri odsvetujejo sočasno uporabo NSAID in ipilimumaba. Po drugi strani kortikosteroidi v 37 % primerov uspešno pozdravijo enterokolitis, povzročen z ipilimumabom (40).

Metildopa povzroča reverzibilne spremembe na sluznici tankega črevesa (41), zaradi katerih lahko pride do generalizirane malabsorpcije z znižanimi nivoji kalcija, magnezija, kalija, folatov železa in vitamina B₁₂ ter drisko in hujšanjem (2, 41). Sočasno jemanje železovih pripravkov lahko zavira absorpcijo metildope (17).

Para-aminosalicilna kislina lahko pri visokih odmerkih povzroča malabsorpcijo maščob s steatorejo in klinično nepomembno malabsorpcijo vitamina B₁₂ in folatov (1, 2). Proizvajalec zdravila navaja, da se malabsorpcijski sindrom zaradi jemanja para-aminosalicilne kisline kaže s steatorejo, spremembami vijug tankega črevesa, atrofijo črevesnih resic, hipoholesterolemijo ter zmanjšano absorpcijo D-kiloze in železa, z normalno absorpcijo trigliceridov. Ob tem dodaja, da se sindrom običajno ne odrazi z vsemi kliničnimi znaki (42).

2.8 VPLIV ZDRAVIL NA DRUGE BOLEZNI, KI POVZROČAJO MALABSORPCIJO

Sklepamo lahko, da na malabsorpcijo vplivajo zdravila, ki poslabšujejo **vnetne črevesne bolezni**, predvsem Crohnovo bolezen. Primeri takšnih zdravil so NSAID, peroralni kontraceptivi in ipilimumab (31, 39).

Pri pomanjkanju želodčne kisline ali motnjah peristaltike tankega črevesa se bakterije lahko razrastejo v zgornjem delu tankega črevesa. **SIBO** je pogost vzrok malabsorpcije ogljikovih hidratov, proteinov in maščob (1, 31). Zaradi bakterijske dekonjugacije žolčnih kislin in s tem pomanj-

kanja konjugiranih žolčnih kislin v lumnu črevesa se pojavi steatoreja, lahko tudi kronična driska. Ob večji porabi hranil s strani enterobakterij lahko pride do pomanjkanja lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K), vitamina B₁₂, železa, serumskih žolčnih kislin, folatov in albumina (43). V primeru poškodb enterocitov z vnetjem pride do izgube beljakovin preko črevesne sluznice. Z okvaro disaharidaz se pojavi laktozna intoleranca. Teoretično lahko na SIBO vplivajo zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, ali zdravila, ki zavirajo motiliteto prebavnega trakta (1, 15, 43). Povezava med jemanjem PPI in SIBO ni nedvomno potrjena, dosedanje raziskave so pokazale nasprotujoče rezultate (1, 5, 44).

Pri **zastoju žolča** (holestazi) in nekaterih **jetrnih boleznih** lahko pride do pomanjkanja žolčnih soli v črevesju in posledične malabsorpcije maščob (1). Holestazo (intrahepatalno ali ekstrahepatalno) povzročajo nekateri antibiotiki (amoksicilin s klavulansko kislino, makrolidni antibiotiki), NSAID, tiazidni diuretiki, peroralni antidiabetiki (metformin, glibenklamid), statini, oktreatid itd. (45).

Vzrok malabsorpcije je lahko pomanjkanje ali odsotnost pankreatičnih encimov ob **pankreatitisu** (46). Pri več kot 100 zdravilih so poročali o pojavu akutnega pankreatitisa kot možnega neželenega učinka, največkrat je šlo za posamične primere (47). Ob **sladkorni bolezni** lahko pride do malabsorpcije maščob in žolčnih kislin s steatorejo. Ni pa dokazanih povezav med zdravili, ki povzročajo poslabšanje sladkorne bolezni (npr. glukokortikoidi, tiazidni diuretiki), oziroma pri katerih so poročali o pojavu pankreatitisa (statini, zaviralci angiotenzinske konvertaze itd.), in malabsorpcijo zaradi bolezni trebušne slinavke (48).

3 SKLEP

Malabsorpcija zaradi zdravil je morda podcenjen in premalokrat prepoznani pojav. Znano je, da PPI, holestiramin, NSAID, kolhicin, orlistat, oktreatid, nekateri imunosupresivi, citostatiki in peroralni antidiabetiki lahko po različnih mehanizmi povzročijo malabsorpcijo, ki je generalizirana ali pa omejena na posamezne elemente oz. hranila. Mehanizmi se v praksi pogosto prepletajo. Potrebna je tudi pozornost na posredne vplive zdravil na malabsorpcijo, povzročeno z drugimi boleznimi. Zato je pri obravnavi malabsorpcijskih sindromov pomemben tudi temeljit pregled zgodovine zdravljenja z zdravili.

4 LITERATURA

1. Markovič S. Malabsorpcijski sindrom. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: *Littera Picta*, 2011: 569-79.
2. *Drugs and nutrition - Drug interactions in the gastrointestinal tract*. V: Eastwood M. *Principles of Human Nutrition*. 2. izd. Jon Wiley & Sons; Blackwell Publishing: Ch. 21.
3. Green PH, Tall AR. *Drugs, alcohol and malabsorption*. *Am J Med*. 1979 Dec;67(6):1066-76.
4. SmPC Rutacid 500 mg žvečljive tablete; Datum zadnje revizije: 13.6.2012.
5. Elias E, Targownik LE. *The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events*. *Drugs* 2019 May;79(7):715-31.
6. Markovič S. Bolezni tankega črevesa – Funkcije tankega črevesa. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: *Littera Picta*, 2011: 564-9.
7. Tetsuhide I, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Dec;12(6):448-57.
8. Tran-Duy A, Connell NJ, Vannmolkot FH, Souverein PC et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med*. 2019 Feb; 285(2):205-14.
9. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of Drug-Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. *Pharmaceutics*. 2018 Mar;10(1):E36.
10. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):133-8.
11. SmPC Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete; Datum zadnje revizije: 24.2.2019.
12. SmPC Ketokonazol HRA 200 mg tablete; Datum zadnje revizije: 10.1.2020.
13. SmPC Laksan zrnca; Datum zadnje revizije: 30.12.2014.
14. *Drugs in the treatment of gastrointestinal disorders*. V: Lancaster R: *Pharmacology in clinical practice*. London, William Heinemann Medical Books Ltd 1980: 377-91.
15. Lin D, Stave C, Gerson LB. Effect of Opioids on the Gastrointestinal Tract: A Systematic Review. *AGA abstracts*: S-914 [dosegljivo na: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)63411-3/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)63411-3/pdf)].
16. SmPC Questran 4 g/vrečko, prašek za peroralno suspenzijo; Datum zadnje revizije: 01.2018.
17. www.lexi.com © 2018 Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.
18. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol*. 1993 May;32(Suppl 2):11-4.
19. SmPC Glucobay 50 mg tablete; 100 mg tablete; Datum zadnje revizije: 8.5.2018.
20. SmPC Xenical 120 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 22.1.2019.
21. Freeman HJ. Drug-induced Sprue-like Intestinal Disease. *Int J Celiac Dis*. 2014 Jun;2(2):49-53.
22. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, et al. *Practice guidance on the management of acute and chronic*

- gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*. 2012 Feb;61(2):179-92.
23. Milman N. Intestinal absorption of folic acid - new physiologic & molecular aspects. *Indian J Med Res*. 2012 Nov;136(5):725-8.
 24. Reisenauer AM, Halsted CH, Jacobs LR, Wolfe BM. Human intestinal folate conjugase: adaptation after jejunoileal bypass. *Am J Clin Nutr*. 1985 Oct;42(4):660-5.
 25. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr Rev*. 2011 Oct;69(10):572-83.
 26. SmPC Primotren 80 mg/400 mg tablete; Datum zadnje revizije: 17.9.2018.
 27. SmPC Daraprim 25 mg tablete; Datum zadnje revizije: 17.2.2020.
 28. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2130-9.
 29. Phenytoin 100 mg filmsko obložene tablete; Datum zadnje revizije: 21.11.2018.
 30. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016 Jul-Sep;19(3):382-98.
 31. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 Aug;8(8):e114.
 32. Markovič S. Enteropatija zaradi nesteroidnih antirevmatikov. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 580-1.
 33. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1995 Oct;31(10):616-20.
 34. Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, Hutfless SM. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep*. 2019 Jun;7(3):162-7.
 35. SmPC Myfenax 250 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 8.10.2018.
 36. Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, Wu TT, Murray JA. Association between ipilimumab and celiac disease. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):414-7.
 37. Arnouk J, Mathew D, Nulton E, Rachakonda V. A Celiac Disease Phenotype After Checkpoint Inhibitor Exposure: An Example of Immune Dysregulation After Immunotherapy. *ACG Case Rep J*. 2019 Aug;6(8):e00158.
 38. Duval L, Habes S, Chatellier T, Guerzider P, Bossard C, Masliah C, et al. Nivolumab-induced celiac-like enteropathy in patient with metastatic renal cell carcinoma: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2019 Sep;7(9):1689-93.
 39. Carbonnel F, Soularue E, Coutzac C, Chaput N, Mateus C, Lepage P, Robert C. Inflammatory bowel disease and cancer response due to anti-CTLA-4: is it in the flora? *Semin Immunopathol*. 2017 Jan;39(3):327-31.
 40. Rajha E, Chaftari P, Kamal M, Maamari J, Chaftari C, Yeung SJ. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterol Rep*. 2020 Feb;8(1):25-30.
 41. Shneerson JM, Gazzard BG. Reversible malabsorption caused by methyl dopa. *Br Med J*. 1977 Dec;2(6100):1456-7.
 42. SmPC Granupas 4 g gastrozistentna zrnca; Datum zadnje revizije: 4.10.2019.
 43. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth - prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):674-88.
 44. Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jan;21(1):3.
 45. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug induced cholestasis. *Hepatology*. 2011 Apr;53(4):1377-87.
 46. Hackert T, Schütte K, Malfertheiner P. The Pancreas: Causes for Malabsorption. *Viszeralmedizin*. 2014 Jun;30(3):190-7.
 47. Lee SC, Dalia SM. Drug-induced chronic pancreatitis. *Med Health R I*. 2012 Jan;95(1):19-20.
 48. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician*. 2008 Jun;77(12):1697-702.



S PROTITUMORNIMI ZDRAVILI POVZROČENA DIAREJA

SYSTEMIC CANCER TREATMENT-RELATED DIARRHOEA

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Samo Rožman, mag. farm.,
spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: srozman@onko-i.si

1 UVOD

Sistemsko zdravljenje raka pomeni zdravljenje raka s protitumornimi zdravili, torej s klasičnimi citostatiki, hormonskimi zdravili, tarčnimi zdravili in imunoterapijo (1). Večina protitumornih zdravil zavira rast hitro delečih se celic, zato lahko vse oblike sistemskega zdravljenja raka, predvsem pa klasični citostatiki, povzročijo neželene učinke. Med najpogostejše sodijo zavora kostnega mozga, ki se največkrat kaže z zmanjšanjem števila belih krvnih celic, in neželeni učinki na prebavni trakt, ki se kažejo s slabostjo, bruhanjem, mucozitisom in diarejo (2).

Driska ali diareja je redno odvajanje redkega, neoblikovanega ali vodenega blata več kot trikrat v 24 urah (2). S protitumornimi zdravili povzročena diareja (angl. *systemic can-*

POVZETEK

S protitumornimi zdravili povzročena diareja je pogost neželeni učinek nekaterih onkoloških zdravil, zlasti fluoropirimidinov, irinotekana, zaviralcev tirozinskih kinaz ter zaviralcev imunskih kontrolnih točk. Ob pojavu diareje, ki je posledica kemoterapije ali zaviralcev tirozinskih kinaz, je potrebno ustrezno ukrepanje, tako z nefarmakološkimi kot farmakološkimi ukrepi. Nefarmakološki vključujejo izogibanje hrani in zdravilom, ki bi lahko poslabšali diarejo, ter intenzivna hidracija, farmakološki pa uvedbo loperamida ter parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Pri zaviralcih imunskih kontrolnih točk se diareja pogosto pojavlja v kombinaciji z imunsko pogojenim kolitisom, ki zahteva drugačno ukrepanje. V primeru blagih simptomov uporabimo loperamid in intenzivno hidracijo, v primeru hujših oblik, pa je najprej potrebno opraviti diferencialno diagnostiko. V primeru kolitisa zdravljenje vključuje kortikosteroide in druge imunosupresive. V odvisnosti od uporabljenega protitumornega protokola je potrebno onkološko zdravljenje prilagoditi ali prekiniti. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri zdravljenju s protitumornimi zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

diareja, kolitis, kemoterapija, imunoterapija, tirozin kinazni inhibitor

ABSTRACT

Systemic cancer treatment-related diarrhoea is a common problem in cancer patients and is frequently described with fluoropyrimidines, irinotecan, tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors. Management of diarrhoea related to chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors includes nonpharmacologic and pharmacologic interventions. Nonpharmacologic measures include avoidance of foods and drugs that might aggravate the diarrhoea and intensive oral rehydration with fluids, whereas pharmacologic include treatment with loperamid and intravenous fluids. Patients receiving immune checkpoint inhibitors may develop an immune-mediated colitis alongside diarrhoea, which requires different management. Mild symptoms can be managed with loperamid and intensive rehydration, whereas complicated cases require differential

diagnosis. In case of colitis, treatment includes corticosteroids and other immunosuppressive agents. The management of antitumor therapy in patients who develop diarrhoea varies according to the specific drug or protocol, however therapy can be withheld or discontinued. Prophylactic antidiarrheal treatment is not a standard approach for any systemic cancer treatment.

KEY WORDS:

diarrhoea, colitis, chemotherapy, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitor

cer treatment-related diarrhoea – CTRD) je pogost pojav pri onkoloških bolnikih, največkrat pa je opisana pri zdravljenju s fluoropirimidini ter irinotekanom. Poleg klasičnih citostatikov, CTRD povzročajo še zdravila iz skupine zaviralcev tirozinskih kinaz, medtem kot zaviralci imunskih kontrolnih točk (t. i. imunoterapija – IT), poleg driske povzročajo redkejši, a veliko bolj resen, imunsko pogojeni kolitis.

ALI STE VEDELI?

- Nefarmakološki ukrepi ob pojavu s protitumornimi zdravili povzročene diareje vključujejo izogibanje hrani, zdravilom in prehranskim dopolnilom, ki bi lahko poslabšali diarejo, ter intenzivna hidracija, farmakološki pa uvedbo loperamida ter parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Uporaba probiotikov ali aktivnega oglja pri tej obliki diareje ni ustrezna.
- Da je diareja ob zdravljenju s klasičnimi citostatiki najpogostejša s fluoropirimidini (fluorouracil, kapecitabin, tegafur) in irinotekanom.
- Evropska agencija za zdravila svetuje testiranje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), ki omejuje hitrost presnove fluoropirimidinov, pri vseh bolnikih, ki se bodo zdravili s fluorouracilom, kapecitabinom ali tegafurjem.
- Diareja, je poleg dermatološke toksičnosti, najpogostejši neželeni učinek zaviralcev tirozinskih kinaz. Z diarejo se največkrat povezuje zdravila, ki zavirajo tirozinsko kinazo EGFR, HER2, ALK in VEGFR, pojavi pa se lahko pri vseh zdravilih iz te skupine.
- Da ob zdravljenju z imunoterapijo lahko pride do hude diareje ali celo kolitisa, ki običajno zahteva dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivi.

CTRD je lahko resen in potencialno življenje ogrožajoč neželeni učinek nekaterih protitumornih zdravil, ki pogosto zahteva hospitalizacijo z ustrezno podporno terapijo. V članku bodo predstavljeni mehanizmi in skupine zdravil, ki povzročajo CTRD, ter možnosti preventive in ukrepov, v kolikor se ta neželeni učinek pojavi.

2 PREGLED MEHANIZMOV S PROTITUMORNIMI ZDRAVILI POVZROČENE DIAREJE

Večina primerov CTRD se zgodi preko treh glavnih patofizioloških mehanizmov. Prvi je povečano izločanje in/ali zmanjšana sposobnost absorpcije elektrolitov, kar povzroči sekretorno diarejo (3, 4). Ta mehanizem je značilen zlasti za fluorouracil in irinotekan, ki poškodujeta in spremenita intestinalno sluznico, volumen izločene tekočine preseže absorptivno sposobnost kolona, kar vodi v diarejo. Sekretorna diareja je značilna tudi za nekatere zaviralce tirozinskih kinaz, čeprav so pri njih prisotni tudi ostali mehanizmi nastanka diareje (5). Drugi mehanizem nastanka CTRD je zmanjšana ekspresija encima laktaza v sluznici črevesa, kar vodi v laktozno intoleranco, povečanje intraluminalnih substanc z osmotskim učinkom pa povzroči osmotsko diarejo. Ta mehanizem je značilen predvsem za fluorouracil (6). Tretji mehanizem nastanka CTRD je spremenjena gastrointestinalna (GI) gibljivost. Ta mehanizem je značilen za irinotekan, saj ta inhibira acetilholinesterazo, kar lahko vodi v akutni holinergični sindrom, ki se kaže kot zgodnja diareja s trebušnimi krči (7). IT aktivira imunski sistem in preprečujejo njegovo zavoro, zato so neželeni učinki imunsko pogojeni in so podobni avtoimunskim boleznim (2). Med gastrointestinalnimi neželenimi učinki je najbolj nevaren življenje ogrožajoč imunsko pogojeni kolitis.

3 KLINIČNA SLIKA

CTRD se kaže s povečano frekvenco odvajanja in zmanjšano konsistenco blata, kar spremlja nastajanje plinov in trebušnih krčev (2). Blato občasno vsebuje tudi sluz ali kri. CTRD je za bolnika izčrpavajoča, v določenih primerih tudi življenje ogrožajoča. Pri bolniku se lahko razvije dehidracija, elektrolitske motnje in akutna ledvična odpoved. Okvarjena



črevesna sluznica s spremenjeno bakterijsko floro je lahko vzrok za razvoj okužb ali celo sepse, kar lahko dodatno poslabša s kemoterapijo povzročena zavora kostnega mozga. Prav zaradi tveganja za dehidracijo in okužbo, huda CTRD pogosto zahteva hospitalizacijo in ustrezno podporno terapijo (8). Druge posledice CTRD so zvišanje stroškov zdravljenja, slabša kvaliteta življenja in odlog sistemskega zdravljenja, kar ogrozi dolgoročni izhod zdravljenja, zlasti bolnikov s potencialno ozdravljivimi raki (9). Za razliko od diareje, kolitis, ki je značilen le za IT, spremlja abdominalna bolečina in radiološka oz. endoskopska potrditev vnetja kolona. Diferencialno diagnostiko med diarejo in kolitisom lahko opravimo le s kolonoskopijo. Stopnje diareje in kolitisa po klasifikaciji CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) so predstavljene v preglednici 1 (10).

4 KLASIČNI CITOSTATIKI IN ZAVIRALCI TIROZINSKIH KINAZ

4.1 FLUOROPIRIMIDINI

CTRD je zlasti pogosta pri bolnikih, ki se zdravijo s fluoropirimidini, kot npr. fluorouracilom ali njegovo peroralno obliko kapecitabinom (11). V kolikor fluorouracil uporabimo v kombinaciji s folinsko kislino, se poveča tako terapevtska učinkovitost kot tudi pogostost CTRD (12). CTRD se pojavi pri različnih kemoterapevtskih protokolih s fluorouracilom, pogostejša pa je pri bolusni aplikaciji v primerjavi z večdnevnimi kontinuiranimi infuzijami. Več raziskav tedenskega odmerjanja fluorouracila v kombinaciji s folinsko kislino je pokazalo incidenco diareje okoli 50 % bolnikov, od katerih jih je ena

polovica potrebovala hospitalizacijo za intravenozno nadomeščanje tekočin (13). Zdravljenje s fluoropirimidini se odloži, v kolikor pride do diareje stopnje 2 ali več, ponovno pa se prične, ko diareja povsem izzveni (14). Takšen pristop vodi do zmanjšanja resnih GI neželenih učinkov.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je encim, ki omejuje hitrost presnove fluoropirimidinov. Aktivnost encima med ljudmi je različna, večina variabilnosti pa je posledica genetskih polimorfizmov v genu za DPD (*DPYD*). Bolniki s pomanjkanjem ali majhno aktivnostjo DPD ne morejo ustrezno presnavljati fluoropirimidinov, kar lahko vodi v povečano tveganje za hudo, občasno pa tudi smrtno nevarno toksičnost, vključno z diarejo, mielosupresijo in mukozitisom (15, 16). Ob pojavu hudih neželenih učinkov takoj po začetku zdravljenja s fluoropirimidini moramo pomisliti tudi na pomanjkanje DPD. Zaradi navedenega Evropska agencija za zdravila svetuje testiranje aktivnosti DPD pri vseh bolnikih, ki se bodo zdravili s fluorouracilom, kapecitabinom ali tegafurjem (17). Bolniki s pomanjkanjem DPD fluoropirimidinov naj ne bi prejeli, bolniki z majhno aktivnostjo pa naj bi prejeli znižane odmerke teh zdravil. Poleg polimorfizmov v *DPYD*, pa so prediktivni dejavniki za povečano toksičnost fluoropirimidinov tudi določeni polimorfizmi v genu za timidilatno sintetazo (*TYMS*) (18).

4.2 IRINOTEKAN

Z irinotekanom sta povezani dve vrsti diareje, zgodnja in pozna. Zgodnja se prične nekaj ur po aplikaciji irinotekana pri približno 45 % bolnikov in je holinergično povzročena (19). Pogosto jo spremljajo simptomi holinergičnega sindroma, kot so krči, rinitis, solzenje in slinjenje. Trajanje simptomov je kratko, dobro pa jih lahko nadzorujemo z atropinom.

Preglednica 1: Stopnje diareje in kolitisa po klasifikaciji CTCAE v5.0 (10).

Table 1: CTCAE v5.0 grading for diarrhoea and colitis (10).

| Neželeni učinek | Definicija | Stopnja 1 | Stopnja 2 | Stopnja 3 | Stopnja 4 | Stopnja 5 |
|-----------------|---|--|--|---|---|-----------|
| Diareja | Povečanje frekvence odvajanja manj formiranega ali tekočega blata | Povečanje števila odvajanj blata za <4 na dan | Povečanje števila odvajanj blata za 4–6 na dan | Povečanje števila odvajanj blata za >7 na dan | Življenje ogrožajoče posledice; indicirano je urgentno posredovanje | Smrt |
| Kolitis | Vnetje kolona | Asimptomatsko; klinični ali diagnostični znaki | Abdominalna bolečina; sluz ali kri v blatu | Huda abdominalna bolečina; | Življenje ogrožajoče posledice; indicirano je urgentno posredovanje | Smrt |

Pozna diareja ni holinergično povzročena, zanjo pa so odgovorni slabša gibljivost črevesa, sekretorni faktorji in direktni toksičen učinek irinotekana na sluznico črevesa (20). Je nepredvidljiva, ni odvisna od kumulativnega odmerka in se zgodi pri različno visokih odmerkih. Incidenca katekole stopnje diareje je 50 do 88 %, hude (stopnje 3 in 4) pa 9 do 31 %. Mediani čas do nastanka diareje pri odmerjanju irinotekana na tri tedne (350 mg/m²) je 6 dni, pri tedenskem odmerjanju (125 mg/m²) pa 11 dni (21). Pozna diareja je redkejša pri odmerjanju na tri tedne, incidenca holinergičnih simptomov pa pri tedenskem odmerjanju. Drugi dejavniki tveganja za pojav diareje so predhodno obsevanje trebuha ali medenice, hiperlevkocitoza, slabši status zmogljivosti in ženski spol (22).

Uridindifosfat-glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje pri inaktivaciji aktivnega presnovka irinotekana SN-38 v neaktivni glukuronid. Gen *UGT1A1* je zelo polimorfen, variacija UKT1A1*28 pa je povezana z zmanjšano aktivnostjo tega encima. Bolniki, ki imajo homozigotna alela UKT1A1*28, so tako bolj izpostavljeni neželenim učinkom irinotekana, kot sta mielosupresija in diareja (23).

4.3 ZAVIRALCI TIROZINSKIH KINAZ

S CTRD so povezana tudi številna tarčna zdravila, predvsem iz skupine zaviralcev tirozinskih kinaz. Največkrat se z diarejo povezuje zaviralce tirozinskih kinaz, ki zavirajo receptor za epidermalni rastni dejavnik 1 (EGFR), receptor za epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2) in receptor za anaplastično limfomsko kinazo (ALK), pojavi pa se lahko pri vseh zdravilih iz te skupine.

Diareja je značilni neželeni učinek celotne skupine zaviralcev EGFR. Pri bolnikih, ki se zdravijo z erlotinibom ali gefitinibom, se diareja navadno razvije v prvih štirih tednih zdravljenja, pri afatinibu pa v prvem tednu (24). Incidenca diareje pri zaviralcih EGFR je skoraj 90 % (predvsem pri afatinibu), stopnje 3 in 4 pa manj kot 15 %, ki jo navadno dokaj enostavno obvladamo z nefarmakološkimi ukrepi in loperamidom (25). Diareja občasno zahteva prilagoditev odmerjanja, začasno ali trajno prekinitev zdravljenja.

Lapatinib, peroralni zaviralec HER2, povzroča diarejo pri približno 80 % bolnikih, stopnje 3 in 4 pa pri 20 do 30 % (26). Diarejo navadno obvladamo z loperamidom, pri hudih oblikah bolnike hidriramo, nadomeščamo elektrolite, po potrebi pa se zdravljenje lahko prekine. Diareja je izredno pogosta tudi pri neratinibu, drugem peroralnem zaviralcu HER2. Pojavi se skorajda pri vseh zdravljenih bolnikih, huda pa pri 40 % bolnikov (27). Zaradi tega se izjemoma svetuje profilaktično jemanje loperamida prvih osem tednov zdravljenja.

Diareja je bila pogost neželeni učinek tudi pri ceritinibu, peroralnem zaviralcu ALK, predno je prišlo do spremenjenega režima odmerjanja. Zdravilo se je najprej jemalo v odmerku 750 mg na dan na prazen želodec, diareja se je pojavila pri 85 % bolnikov, stopnja 3 in 4 pa pri 5 % (28). Odmerjanje se je kasneje spremenilo na 450 mg na dan s hrano, incidenca diareje pa je padla na 43 %, stopnje 3 in 4 pa v raziskavi niso ugotovili.

4.4 UKREPANJE OB POJAVU S KEMOTERAPIJO IN TARČNIMI ZDRAVILI POVZROČENE DIAREJE

Začetni nefarmakološki ukrepi vključujejo izogibanje hrani in zdravilom, ki bi lahko poslabšali diarejo. Od hrane se svetuje izogibanje mleku in mlečnim izdelkom, začinjeni hrani, alkoholu, napitkom s kofeinom, hrani z visoko vsebnostjo vlaknin ali maščob, od zdravil pa izogibanje odvajalom in zdravilom, ki pospešujejo gibljivost prebavnega trakta (npr. metoklopramid) (14). Izogibati se je potrebno tudi prehranskim dopolnilom, ki bi lahko prispevali k diareji, npr. soku iz povrhnjice listov aloe vere (t. i. lateks iz aloe vere), pegastemu badlju, ginsengu, koencimu Q₁₀, visokim odmerkom vitamina C in zelenemu čaju. Bolnikom se svetuje intenzivna hidracija z raztopinami, ki vsebujejo vodo, soli in sladkor, praviloma se priporoča tudi dieta (npr. BRAT – banane, riž, jabolčna čežana, toast) oz. druga lahko prebavljiva hrana (29).

Poleg nefarmakoloških ukrepov je prvi farmakološki ukrep navadno uvedba loperamida. Pri blažjih oblikah diareje (stopnje 1 ali 2), predvsem če začetni nefarmakološki ukrepi niso učinkoviti, se svetuje začetni odmerek 4 mg, nato pa 2 mg vsake 4 ure ali 2 mg po vsakem tekočem odvajanju, za bolnike z bolj kompliciranimi oblikami diareje (stopnje 3 ali 4) pa se svetuje začetni odmerek 4 mg, nato pa 2 mg vsaki 2 uri (14). Pri zaviralcih tirozinskih kinaz, ki se jih jemlje vsakodnevno, se začasno prekine zdravljenje. Če ob prekinitvi zdravljenja, izvajanju nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov ne pride do izboljšanja, se svetuje uvedba oktreetida v odmerku 100 ali 150 µg na 8 ur, odmerek pa se v primeru slabega odgovora lahko poveča na 500 µg na 8 ur. Uvedba oktreetida, zlasti pri zaviralcih tirozinskih kinaz, je relativno redka. Večina bolnikov z diarejo stopnje 3 ali 4 potrebuje hospitalizacijo za intravenozno nadomeščanje tekočin ter nadzor nad elektrolitskim in kardiovaskularnim statusom. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri nobenem kemoterapevtskem protokolu, z izjemo neratiniba. Prav tako velja

poudariti, da uporaba probiotikov in aktivnega olja, ni ustrezna za zdravljenje te diareje.

5 ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

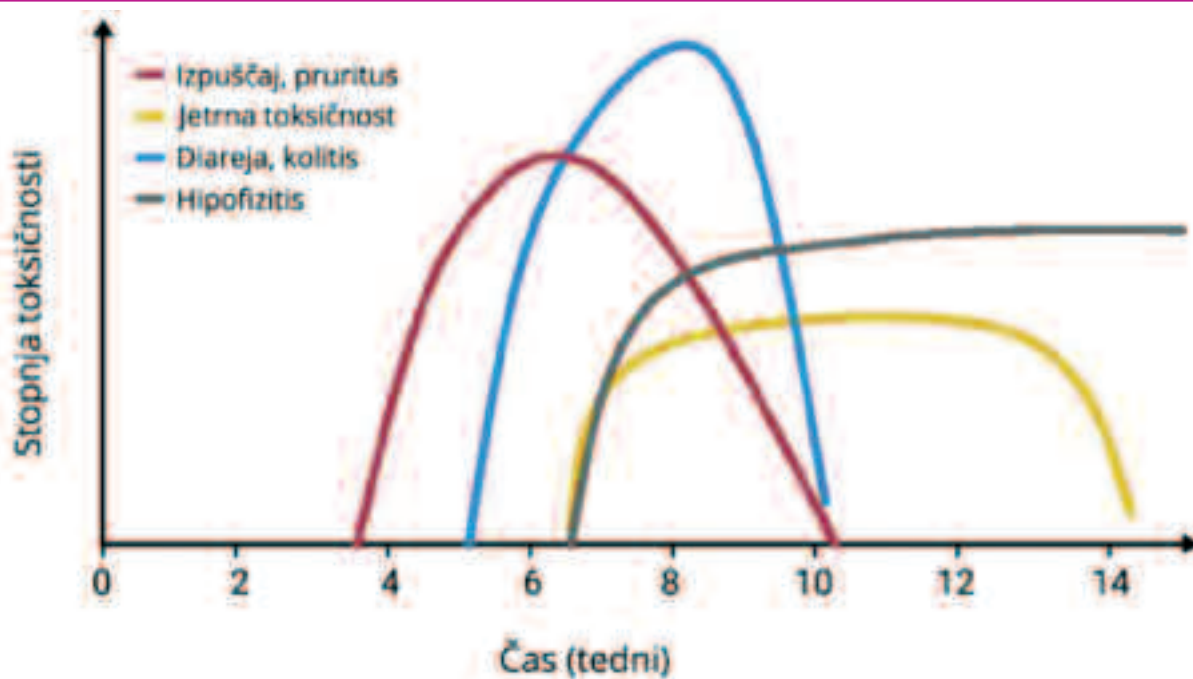
Med IT sodijo zdravila, ki zavrejo kontrolne točke na limfocitih, ki v fazi preoblikovanja imunskega odgovora onemogočijo delovanje imunskih celic proti raku (1). Iz te skupine zdravil poznamo zaviralce citotoksičnega T limfocitnega antigena 4 oz. CTLA-4 (ipilimumab), zaviralce receptorja programirane celične smrti 1 oz. PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) in zaviralce liganda za programirano celično smrt 1 oz. PD-L1 (atezolizumab, durvalumab).

Diareja in kolitis sta pogosta neželena učinka IT, navadno se pojavita po 5-6 tednih zdravljenja (slika 1) (30). Incidenca diareje je višja pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce CTLA-4, v primerjavi z zaviralci PD-1 ali PD-L1. Incidenca katerekoli stopnje diareje pri ipilimumabu je 30 %, stopnje 3 in 4 pa manj kot 10 %, medtem ko je incidenca kolitisa približno 5 % (31). Diareja in kolitis pri zaviralcih PD-1 ali PD-L1 sta precej redkejša, incidenca katerekoli stopnje je okoli 20%,

stopnje 3 in 4 pa manj kot 2 % (32). Večina bolnikov, ki so po prejemu zaviralca CTLA-4 razvili hudo diarejo in kolitis, ob ponovnem zdravljenju z zaviralci PD-1 ali PD-L1 tega neželenega učinka ne razvijejo (33). V tem primeru je odločitev o nadaljevanju zdravljenja z IT načeloma zelo kompleksna in individualna.

5.1 UKREPANJE OB POJAVU DIAREJE IN/ALI KOLITISA OB ZDRAVLJENJU Z IMUNOTERAPIJO

Blažje simptome diareje/kolitisa stopnje 1 se zdravi simptomatsko. Navadno zadostuje jemanje loperamida in ustrezna hidracija, bolniki pa lahko ob pozornem spremljanju nadaljujejo zdravljenje z IT (34, 35). Dolgotrajno jemanje loperamida lahko zakrije simptomatiko in zakasni diagnozo kolitisa, zato je jemanje le tega ob IT nujno v posvetu z onkologom. Pri diareji/kolitisu stopnje 1, ki traja ≥ 14 dni, ali stopnje ≥ 2 , je pred pričetkom zdravljenja z imunosupresivi potrebno izločiti infekcijski vzrok, če je diagnoza kolitisa nejasna, pa se svetuje tudi kolonoskopija. Kolitis je namreč veliko hujši zaplet, s težjim zapletom ob zakasneli diagnozi. V primeru kolitisa stopnje 1, ki traja ≥ 14 dni, ali stopnje 2, se svetuje uvedba peroralnih kortikosteroidov (prednizon v



Slika 1: Čas do pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov (31).

Figure 1: Time to appearance of immune-mediated adverse drug reactions (31).

odmerku 0,5–1 mg/kg/dan ali ekvivalent), v primeru stopnje 3 ali 4 pa se svetujejo parenteralni kortikosteroidi (prednizon v odmerku 1–2 mg/kg/dan ali ekvivalent) (36, 37). Zdravljenje s kortikosteroidi je dolgotrajno, lahko tudi večmesečno, s postopnim zniževanjem odmerkov (38). V kolikor bolniki v dveh ali treh dneh na zdravljenje s kortikosteroidi ne odgovorijo, se svetuje uvedba infliksimaba v standardnem odmerku 5 ali 10 mg/kg vsaka dva tedna. Bolnikom, ki so na to zdravljenje neodzivni, se svetuje uvedba imunosupresivov, npr. mikofenolata ali takrolimusa (38, 39). V kolikor so bolniki imeli neželeni učinek stopnje 1, se ob natančnem spremljanju svetuje nadaljevanje IT (38). V kolikor so imeli neželeni učinek stopnje 2 ali 3, se po izboljšanju neželenega učinka na stopnjo 1 ali manj, lahko razmisli o ponovnem zdravljenju z IT, predvsem če ima bolnik dober odgovor na zdravljenje. V kolikor pa bolnik razvije neželeni učinek stopnje 4, pa navadno IT trajno ukinemo.

6 SKLEP

Diareja je pogost in pričakovani neželeni učinek protitumornih zdravil, zlasti določenih citostatikov in zaviralcev tirozinskih kinaz, pri imunoterapiji pa se diareja pogosto pojavlja v kombinaciji s kolitisom. Nefarmakološki ukrepi vključujejo izogibanje hrani in zdravilom, ki poslabšujejo diarejo, ter ustrezna hidracija, farmakološki pa uvedbo loperamida in parenteralne hidracije. Pri težjih oblikah kolitisa zdravljenje vključuje tudi kortikosteroide in druge imunosupresive. V odvisnosti od uporabljenega protitumornega protokola je potrebno onkološko zdravljenje prilagoditi ali prekiniti. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri zdravljenju s protitumornimi zdravili.

7 LITERATURA

- Čufer T, Knez L, Mrhar A. Sistemsko zdravljenje: osnovni principi. V: Strojani P, Hočevar M, urd. *Onkologija: Učbenik za študente medicine* [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [citirano 2019 Dec 23]. Poglavlje 11. Dostopno na: www.onko-i.si/ucbenik_onkologija
- Jezeršek Novaković B, Pajk B. Sistemsko zdravljenje: neželeni učinki. V: Strojani P, Hočevar M, urd. *Onkologija: Učbenik za študente medicine* [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [citirano 2019 Dec 23]. Poglavlje 12. Dostopno na: www.onko-i.si/ucbenik_onkologija
- Milles SS, Muggia AL, Spiro HM. Colonic histological changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 1962;43:391.
- Ikuno N, Soda H, Watanabe M, Oka M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(24):1876-83.
- Keefe D, Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Mar;2(1):19-21.
- Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, Korpela R, Ollus A, Ikonen M, et al. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;2(8):696-703.
- Abigergeres D, Chabot GG, Armand JP, Hérait P, Gouyette A, Gandia D. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):210.
- Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist*. 2000;5(3):250-9.
- Dranitsaris G, Maroun J, Shah A. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patients who were hospitalized for severe chemotherapy-induced diarrhea. *Can J Gastroenterol*. 2005 Feb;19(2):83-7.
- National Institutes of Health, National Cancer Institute, U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0*; 2017 [updated 2017 Nov 27; cited 2020 Jan 27]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1987;5(10):1559.
- Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. *J Clin Oncol*. 1989;7(10):1419.
- Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. *J Clin Oncol*. 1989;7(10):1419.
- Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2918.
- Diasio RB, Johnson MR. Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2672.
- van Kuilenburg AB, Meisma R, Zonnenberg BA, Zoetekouw L, Baas F, Matsuda K, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res*. 2003;9(12):4363.
- European Medicines Agency [Internet]. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine; 2020 [updated 2020 Apr 30; cited 2020 Sept 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>.



18. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoué F, Lorient MA, Tregouet DA, Landi B, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2004;10(17):5880.
19. Abigergeres D, Chabot GG, Armand JP, Hérait P, Gouyette A, Gandia D. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):210.
20. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2745.
21. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12(8 Suppl 6):72.
22. Centralna baza zdravil [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Irinotekan Accord; 2016 [updated 2019 March; cited 2020 Jan 29]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B1DDB4D055C629ACC12580510082FFAF/\\$File/s-021813.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B1DDB4D055C629ACC12580510082FFAF/$File/s-021813.pdf)
23. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol*. 1997;8(10):1049.
24. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):165. Epub 2004 Nov 22.
25. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327. Epub 2013 Jul 1.
26. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, Greger JG Jr, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4504. Epub 2013 Nov 18.
27. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1688. Epub 2017 Nov 13.
28. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKaege M, Borra G et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2017 Sep;12(9):1357-67.
29. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3rd. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Mar;4(6):375-81; discussion 382-3.
30. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013 May;119(9):1675-82.
31. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711.
32. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020.
33. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2738.
34. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2691-7.
35. Centralna baza zdravil [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Yervoy; 2011 [updated 2020 January; cited 2020 Feb 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_sl.pdf.
36. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019 Feb 26;7(4):405-18.
37. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142.
38. Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of Rechallenge: When to Resume Immunotherapy Following an Immune-Related Adverse Event. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 20;37(30):2714-18.
39. Mir R, Shaw HM, Nathan PD. Mycophenolate mofetil alongside high-dose corticosteroids: optimizing the management of combination immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Melanoma Res*. 2019;29(1):102.

OBRAVNAVA PACIENTA Z DRISKO V LEKARNI

TREATMENT OF A PATIENT WITH DIARRHEA IN A PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Metka Tomašič, mag. farm.

Lekarna Ljubljana,
Komenskega 11, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: metka.tomasic@lekarna-lj.si

1 UVOD

Driska ali diareja je črevesno obolenje, za katerega je značilno tri- ali večkratno odvajanje tekočega blata v enem dnevu. Bolj kot število odvajanj drisko opredeljuje konsistenca blata. Večkratno odvajanje formiranega blata dnevno ne pomeni, da gre za drisko (1, 2). Najpogostejši spremljajoči simptomi driske so krči in bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, napenjanje, lahko pa tudi vročina (3). Glede na čas trajanja drisko delimo na akutno (traja manj kot 2 tedna), vztrajajočo (traja 2 do 4 tedne) in kronično (traja več kot 4 tedne). Akutna driska je največkrat posledica okužbe z mikroorganizmi, kot so bakterije, virusi in paraziti, zastrupitve s hrano, lahko pa je tudi posledica zdravljenja z antibiotiki (4).

POVZETEK

Driska pri pacientih je ena od težav, s katerimi se farmacevtski strokovni delavci v lekarni srečujemo skoraj vsakodnevno. Pacienti si v večini primerov želijo pomagati sami s pomočjo nasveta strokovnjaka in z nakupom izdelkov za samozdravljenje. Obisk zdravnika tako v številnih primerih ni potreben, saj težave običajno izzvenijo v nekaj dneh. Strokovni delavci v lekarni moramo dobro poznati in upoštevati smernice samozdravljenja driske, svetovati nefarmakološke ukrepe in ob sumu na hujšo okužbo ali zaplete pacienta napotiti k zdravniku.

KLJUČNE BESEDE:

driska, peroralna rehidracijska sol, probiotik, racekadotril, samozdravljenje

ABSTRACT

Diarrhea in patients is one of the most common problems that pharmacists face almost daily. In most cases, patients come to the pharmacy to get the advice of a pharmacist and to purchase products for self-medication. In many cases, patients do not have to visit a physician, since problems usually resolve within a few days. Pharmacists should be well aware of and follow the guidelines for self-medication of diarrhea, advise the patients also on the non-pharmacological measures for the ease of diarrhea symptoms, and refer them to a physician when they suspect serious infection or complications.

KEY WORDS:

diarrhea, oral rehydration salt, probiotic, racecadotril, self-medication

Pri driski je zaradi številnih odvajanj tekočega blata povečana izguba vode in elektrolitov, ki jih sicer izgubimo tudi z bruhanjem, potenjem, uriniranjem in dihanjem. Kadar izgubljene tekočine in elektrolitov ne nadomestimo v zadostni meri, pride do izsušitve organizma ali dehidracije (2). Najboljši pokazatelj dehidracije je odstotek izgube telesne mase. Če je izguba telesne mase manjša od 5 %, ni dehidracije, pri 5 do 10 % govorimo o blagi dehidraciji in pri izgubi večji kot 10 % o zmerni do hudi dehidraciji. Ker pa velikokrat ne poznamo točne vrednosti telesne mase pred nastopom driske, si pomagamo z drugimi pokazatelji, ki so prikazani v preglednici 1 (1, 2). Huda dehidracija je ži-



ALI STE VEDELI?

- Večkratno odvajanje formiranega blata dnevno ne pomeni, da gre za drisko.
- Najpomembnejši ukrep pri zdravljenju driske je nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov.
- Čas samozdravljenja driske je odvisen od starosti pacienta in pri otrocih, starih 3 do 12 mesecev, lahko traja največ en dan, v starosti 1 do 3 let največ 2 dni, pri starejših otrocih in odraslih največ 3 dni.
- Posebna dieta v času driske ni potrebna. Omejiti je priporočljivo le hrano z veliko vlakninami, zelo maščobno, začinjeno hrano, kofein in večje količine mlečnih izdelkov (z izjemo jogurtov).

vljenjsko ogrožajoče stanje, zato je zelo pomembno, da znamo prepoznati že prve znake in simptome dehidracije in paciente napotiti k zdravniku.

2 OBRAVNAVA PACIENTA V LEKARNI

Farmacevtski strokovni delavec v lekarni mora na začetku svetovanja pridobiti nekaj osnovnih in pomembnih informacij o osebi, ki ima drisko. Zanima nas starost osebe, koliko časa traja driska, kakšni so spremljajoči simptomi, morebitna prisotnost krvi v blatu in informacije o zaužitih zdravilih. Samozdravljenje naj poteka le v primeru akutne driske in ni primerno za dojenčke, mlajše od 3 mesecev,

ob spremljajočih resnejših boleznih, kot sta sladkorna bolezen in ledvična odpoved, pri zelo hudi driski (več kot 8 odvajanj večjih volumnov blata dnevno) ter pri znakih hude dehidracije. Prav tako pacienta napotimo k zdravniku ob sumu na hujšo okužbo ali ob zastrupitvi s hrano (1). Čas samozdravljenja je odvisen od starosti pacienta. Pri otrocih, starih od treh mesecev do enega leta, lahko traja največ en dan, v starosti od enega do treh let največ dva dni, pri starejših otrocih in odraslih pa največ tri dni. Prav tako se največ dva do tri dni lahko samozdravijo nosečnice in doječe matere. Pri dlje časa trajajočih težavah svetujemo posvet z zdravnikom (5).

Prva in najpomembnejša naloga pri samozdravljenju driske je preprečitev dehidracije s peroralnimi rehidracijskimi raztopinami. Kot dodatna pomoč za lajšanje driske so na trgu na voljo tudi racekadotril, probiotiki, različni enterosorbenti in zdravilne rastline, ki so podrobneje predstavljeni v nadaljevanju prispevka.

2.1 REHIDRACIJSKE SOLI

Za preprečitev dehidracije uporabljamo peroralne rehidracijske soli, katerih sestava temelji na povprečni elektrolitski sestavi izločenega blata pri driski. Rehidracijske soli vsebujejo 20 g/L glukoze, 3,5 g/L natrijevega klorida, 1,5 g/L kalijevega klorida, 2,9 g/L natrijevega citrata ali 2,5 g/L natrijevega bikarbonata. Praške je pred uporabo potrebno raztopiti v predpisani količini neoporečne pitne vode ter pripravljeno rehidracijsko tekočino zaužiti čim pogosteje v majhnih količinah (odmerjanje naj bo prilagojeno stopnji dehidracije in telesni masi posameznega bolnika). V prvih štirih urah v splošnem priporočamo zaužitje 50 do 100 mL

Preglednica 1: Opredelitev stopnje dehidracije glede na izbrane pokazatelje (1, 2).

Table 1: Definition of the dehydration degree according to selected indicators (1, 2).

| | ni dehidracije | blaga dehidracija | zmerna do huda dehidracija |
|-------------------------|-------------------------|--|-----------------------------------|
| splošen izgled, počutje | normalen | utrujen, razdražljiv na dotik | apatičen, letargičen, nezavesten |
| oči | normalne | rahlo vdrte | globoko vdrte |
| sluznica | vlažna | lepljiva | izsušena |
| solze | prisotne | zmanjšana količina | odsotne |
| napolnjenost kapilar | normalna | upočasnjena | zelo upočasnjena |
| žeja | pije normalno, ni žejen | žejen, veliko pije | pije malo ali ni zmožen piti |
| izločanje urina | normalno | zmanjšano, urin bolj koncentriran, temen | zelo zmanjšano ali prekinjeno |
| dihanje | normalno | normalno ali rahlo pospešeno | pospešeno |

rehidracijske tekočine na kilogram telesne mase, v naslednjih 12 urah pa 10 do 50 mL na kilogram telesne mase. Omenjena priporočila veljajo za otroke in odrasle, pri čemer svetujemo pitje po žlički ali po požirkih. Kadar je prisotno še bruhanje, z uživanjem peroralne rehidracijske tekočine počakamo 5 do 10 min in potem nadaljujemo s pitjem po požirkih na 2 do 3 min. Priporočen odmerek je odvisen od količine izgubljene tekočine in se z njo povečuje. Pri otrocih, mlajših od dveh let, tako običajno znaša 50 do 100 mL po vsakem tekočem odvajanju, dnevna količina pa naj ne preseže 500 mL. Pri otrocih, starih 2 do 10 let, svetujemo 100 do 200 mL po vsakem tekočem odvajanju oz. največ 1000 mL dnevno, pri starejših otrocih in odraslih pa 200 do 400 mL po vsakem tekočem odvajanju (2, 5, 6).

2.2 DRUGI IZDELKI

2.2.1 Probiotiki

Probiotiki so mlečnokislinske bakterije, ki sodelujejo pri vzpostavljanju in vzdrževanju ravnovesja ter delovanju mikroorganizmov v črevesju (7). To so živi mikroorganizmi, ki zaužiti v dovolj velikih količinah, izkazujejo ugoden vpliv na gostitelja. Zanje je značilno, da so nepatogeni, odporni na želodčno kislino in žolč in obstojni v različnih dostavnih sistemih. Delujejo znotraj gastrointestinalnega trakta in vplivajo na presnovne aktivnosti in imunski sistem (3).

Izdelki, ki so dostopni na trgu, se razlikujejo po statusu (zdravilo ali prehransko dopolnilo) in po vrsti ter številu probiotičnih sevov, ki jih vsebujejo. Znano je, da niso vsi probiotiki enako učinkoviti pri različnih vrstah težav. Pri driski sta predvsem pri otrocih najugodnejši vpliv na črevesno floro izkazala *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in gliva *Saccharomyces boulardii*, nekoliko manj od teh dveh, pa vendar več od ostalih, tudi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (8). Številne študije potrjujejo korist jemanja določenih probiotikov, saj je njihova uporaba zmanjšala resnost in trajanje driske v povprečju za 24 ur, prav tako se je za 50 % zmanjšalo tveganje za pojav driske ob jemanju antibiotikov. Čeprav je točen odmerek probiotikov še vedno neznanka, je znano dejstvo, da je učinek povezan s količino zaužite probiotične kulture (npr. za LGG $\geq 10^{10}$ CFU/dan) (1, 9–11). Pri odraslih je študij bistveno manj v primerjavi s številom študij pri otrocih, rezultati študij pa so si nemalokrat nasprotujoči, z izjemo zdravljenja z antibiotiki povzročene driske, pri kateri se uporaba probiotikov priporoča (3).

2.2.2 Racekadotril

V praksi se je kot dobra pomoč pri zdravljenju driske izkazala zdravilna učinkovina racekadotril. Gre za protisekre-

cijsko zdravilo, ki dokazano zmanjšuje število odvajanj in preprečuje izsušitev pri otrocih. Racekadotril je predzdravilo, ki se v telesu pretvori v aktivni metabolit tiorfan, slednji pa zavira encim enkefalinazo v tankem črevesu. Omenjeni encim sodeluje pri razgradnji enkefalinov, ki preprečujejo hipersekrecijo vode in elektrolitov. S tem racekadotril ščiti endogene enkefaline pred encimsko razgradnjo in s tem podaljša njihov učinek v enkefalinergičnih sinapsah v tankem črevesu in tako zmanjša hipersekrecijo. Ima ugoden varnostni profil, brez resnih neželenih učinkov in brez vpliva na gibljivost črevesja. Prav tako ne povzroča bolečin v trebuhu ali sekundarnega zaprtja. V Sloveniji so na trgu 10 mg in 30 mg zrnca za peroralno suspenzijo za dojenčke in otroke ter 100 mg kapsule za odrasle. Kapsule so na voljo brez recepta, medtem ko je za zrnca potreben bel zdravniški recept (12, 13).

2.2.3 Enterosorbenti

Enterosorbenti, ki so bolj znani kot oralni ali črevesni adsorbenti, so snovi, ki po peroralnem zaužitju potujejo skozi prebavni trakt in pri tem nase vežejo različne snovi, sami pa se ne absorbirajo ali metabolizirajo. Izločijo se v nespremenjeni obliki. Omenjeni proces imenujemo enterosorpcija. Med enterosorbente uvrščamo medicinsko oglje, anorganske minerale, polimerne in silicijeve smole (14).

2.2.3.1 Medicinsko oglje

Medicinsko oglje je pri pacientih eden najbolj iskanih preparatov za zdravljenje driske. Gre za farmakološko neaktivno snov z veliko sposobnostjo vezave plinov in strupov, s čimer zmanjša sistemsko absorpcijo teh spojin in poveča njihovo izločanje skozi prebavila. Čeprav je njegova osnovna indikacija zdravljenje oz. lajšanje flatulence (nastajanje plinov v želodcu in črevesju), ga pacienti pogosto uporabljajo za zdravljenje različnih vrst driske, pri katerih njegova uporaba ni povsem smiselna in tudi ne učinkovita. V zdravstvu se medicinsko oglje uporablja pri nenadnih hudih zastropitvah z zdravili ali strupi, pri čemer je pomembno, da se ga zaužije v čim krajšem času po zastropitvi. Uporaba medicinskega oglja pri že nekaj dni trajajočih driskah zato ni smiselna (5, 14).

2.2.3.2 Polimetilsiloksan polihidrat

Polimetilsiloksan polihidrat je peroralni črevesni sorbent (enterosorbent), ki se v črevesju ne absorbira. Nase veže škodljive snovi in toksine in se skupaj z njimi v celotni količini izloči z blatom. Kljub temu, da je za enterosorbente značilna neselektivna adsorpcija, ima polimetilsiloksan po-

lihidrat večjo afiniteto do vezave večjih molekul, kar predstavlja prednost v primerjavi z ostalimi enterosorbenti, ko želimo omejiti neželjeno adsorpcijo manjših molekul, kot so zdravila. Čeprav točen mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen, je njegova učinkovitost potrjena s številnimi kliničnimi študijami (14). V Sloveniji je na trgu medicinski pripomoček s polimetilsiloksan polihidratom, ki se je tudi v praksi izkazal kot dobra pomoč pri samozdravljenju akutne driske.

2.2.3.3 Diosmektit

Diosmektit je naravna glina, ki se enako kot ostali enterosorbenti ne absorbira v črevesju. Adsorbira lahko osemkratno količino vode glede na lastno težo, obenem pa nase veže različne strupe, bakterije in viruse ter s tem preprečuje njihovo prilepljanje na stene črevesja. Zaradi svojih dobrih adsorpcijskih lastnosti se pogosto uporablja pri samozdravljenju driske, vendar je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z ostalimi zdravili, saj lahko zaradi neselektivne adsorpcije zmanjša njihovo učinkovitost (15, 16). Pri nas imamo na voljo preparat diosmektita z dodanimi elektroliti v obliki šumečih tablet, ki je registriran kot medicinski pripomoček.

2.2.3.4 Silicijev gel

Gel silicijeve kisline je prav tako črevesni sorbent, ki nase veže toksine in pline v črevesju ter se skupaj z njimi izloči z blatom. Ko silicijev dioksid zmešamo z vodo, nastane gel, ki lahko adsorbira kisline, ione, strupe, pline in bakterije. Silicijeva kislina je tudi zelo higroskopna in veže vodo v hidrofilna adsorpcijska mesta, zaradi česar ima silicijev gel zelo veliko površino. Potrdili so vezavo stafilokoknega enterotoksina C1 in nekaterih bakterij, kot je *Escherichia coli*, in sicer s kapaciteto podobno medicinskemu oglju (17). V Sloveniji je na trgu silicijev gel, ki je registriran kot medicinski pripomoček in je v praksi dobro uveljavljen.

2.2.4 Zdravilne rastline

Za lajšanje driske uporabljamo predvsem zdravilne rastline, ki vsebujejo čreslovine. Le te tvorijo vezi s proteini na sluznici prebavil, pri čemer nastane zaščitni sloj, ki ublaži vnetje, zmanjša draženje sluznice in zavre peristaltiko črevesja. V praksi se največ uporabljajo posušeni plodovi borovnice, ki jih lahko žvečimo ali pa iz njih pripravimo zdravilni čaj, in posušeni listi čajevca, ki jih poznamo pod imenom pravi ali ruski čaj. Pri obeh je za učinek pomemben način priprave, zato je pri svetovanju pomembno, da paciente s tem seznanimo. Pravi (črni) čaj pripravimo tako, da čajno žličko črnega čaja (približno

2,5 g) prelijemo z vrelo vodo in pustimo 10 minut (če ga uporabljamo kot poživilo, ga pustimo le 2 minuti). Svetujemo pitje dveh do treh skodelic sveže pripravljene čaja dnevno. Pri pripravi čaja iz suhih borovnic pa je pomembno, da 1 do 2 veliki žlici suhih borovnic prelijemo s skodelico (150 mL) hladne vode, segrevamo do vretja in kuhamo 10 min, nato pa še vroč čaj precedimo. Svetujemo pitje do pet skodelic sveže pripravljene in ohlajene čaja dnevno (18). Od drugih zdravilnih rastlin za lajšanje driske uporabljamo tudi koreniko srčne moči, zel gosjega petoprstnika, zel navadne platicice, liste robide in druge (5).

2.2.5 Nefarmakološki ukrepi

Posebna dieta med drisko ni potrebna oz. je celo odsvetovana. Vseeno pa v času driske odsvetujemo uživanje hrane z veliko vlakninami, uživanje zelo mastne in začinjene hrane ter kofeina. Omenjena hrana in kava lahko namreč delujeta blago odvajalno in drisko še poslabšata. Prav tako odsvetujemo tudi pitje gaziranih in zelo sladkih pijač ter večje količine mleka in mlečnih izdelkov z izjemo jogurtov. Poudarek naj bo raje na živilih, ki vsebujejo škrob (krompir, testenine in žitarice (riž, pšenica, oves)), ter kuhani zelenjavi, pri čemer obroki naj ne bodo preobilni. V kolikor upoštevamo načela zdrave prehrane, ni bistvenih omejitev v prehranjevanju v času trajanja driske. Zelo pomembno je preprečiti širjenje driske v primeru okužb. Paciente moramo opozoriti na dosledno umivanje rok in po potrebi tudi razkuževanje rok in prostorov.

3 KLINIČNI PRIMER

Mlajša gospa je prišla v lekarno zaradi moža, ki ima hudo drisko. V zadnjih 24 urah je odvajal več kot 10-krat. V zadnjih desetih dneh je imel že dvakrat enodnevno drisko. Ob zadnjem pojavu driske je pričel z jemanjem probiotika, ki mu ne pomaga. Gospa pove, da je v tem času tudi hči imela drisko. Farmaceutka je svetovala rehidracijski prašek, saj je preprečevanje dehidracije najpomembnejši ukrep pri zdravljenju driske. Hkrati je svetovala 100 mg kapsule racekadotriila (3 × dnevno 1 kapsulo) in nadaljevanje uživanja probiotika. V kolikor težave po treh dneh ne bi izzvenele, je svetovala posvet z zdravnikom. Odločitev se je izkazala za uspešno, saj pacient zaradi izboljšanja ni potreboval zdravniške oskrbe.

4 SKLEP

Pri samozdravljenju je driska eden pogostejših razlogov za obisk lekarne. Farmacevtski strokovni delavci v lekarni moramo v nekaj minutah, ki jih imamo na voljo, prepoznati alarmantne znake in znati presoditi, kdaj samozdravljenje ni primerno. V poplavi izdelkov, ki jih imamo na trgu, moramo sami kritično presoditi primernost in uporabnost teh preparatov pri samozdravljenju, pri tem pa upoštevati, da je vsak pacient edinstven, in ga tako tudi obravnavati. Vedeti moramo, da je nadomeščanje izgubljenih tekočin in elektrolitov in s tem preprečitev dehidracije najpomembnejši ukrep pri obravnavi pacienta z drisko. Obenem kot strokovnjaki ne smemo pozabiti na svetovanje nefarmakoloških ukrepov, ki so marsikdaj bolj učinkoviti kot marsikatero zdravilo.

5 LITERATURA

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):132–152.
2. Organization WH. *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers* [Internet]. World Health Organization; 2005 [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>.
3. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. *ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults*. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):602–622.
4. Lejko Zupanc T. *Zdravljenje infekcijske driske*. *Farm Vestn*. 2018;69(2):107–113.
5. Pisk N. *Samozdravljenje*. 1. izdaja. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011.
6. Ofei SY, Fuchs GJ. *Principles and Practice of Oral Rehydration*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Dec 7;21(12):67.
7. *Linex trde kapsule*. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 22.3.2020.
8. Patro-Gołąb B, Szajewska H. *Systematic Review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update*. *Nutrients*. 2019 Nov 14;11(11).
9. Guandalini S. *Probiotics for prevention and treatment of diarrhea*. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov;45 Suppl:S149–153.
10. Szajewska H, Hojsak I. *Health benefits of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subspecies lactis BB-12 in children*. *Postgrad Med*. 2020 Feb 26;1–11.
11. Ma Y, Yang JY, Peng X, Xiao KY, Xu Q, Wang C. *Which probiotic has the best effect on preventing Clostridium difficile-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis*. *J Dig Dis*. 2020 Feb;21(2):69–80.
12. Pienar C, Benninga MA, Broekaert IJ, Dolinsek J, Mas E, Miele E, et al. *Drugs in Focus: The Use of Racecadotril in Paediatric Gastrointestinal Disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Feb;70(2):162–164.
13. *Hidrasec trde kapsule*. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 22.3.2020.
14. Howell CA, Mikhailovsky SV, Markaryan EN, Khovanov AV. *Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs*. *Sci Rep*. 2019 Apr 4;9(1):1–10.
15. Khediri F, Mrad AI, Azzouz M, Doughi H, Najjar T, Mathieux-Fortunet H, et al. *Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study*. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:783196.
16. Dupont C, Foo JLK, Garnier P, Moore N, Mathieux-Fortunet H, Salazar-Lindo E, et al. *Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea*. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 Apr;7(4):456–462.
17. Uehleke B, Ortiz M, Stange R. *Silicea Gastrointestinal Gel Improves Gastrointestinal Disorders: A Non-Controlled, Pilot Clinical Study*. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 22];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303575/>.
18. Kreft S, Kočevar Glavač N. *Sodobna fitoterapija*, 1. izdaja, Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo, 2013.



KDAJ NAJ SE OSEBA Z BOLEČINAMI V TREBUHU, KI IMAJO IZVOR V PREBAVILIH, ODLOČI ZA OBISK PRI OSEBNEM ZDRAVNIKU?

WHEN SHOULD A PERSON WITH ABDOMINAL PAIN THAT ORIGINATES FROM DIGESTIVE SYSTEM, VISIT A FAMILY DOCTOR?

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. Davorina Petek, dr. med.

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija.

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: davorina.petek@gmail.com

POVZETEK

Bolečina v trebuhu je pogost simptom, ki se največkrat povezuje še z drugimi simptomi, kot so npr. motnje prebave, zgodnja sitost, slabost, napihnjenost v trebuhu, motnje v odvajanju blata. Bolniki se v začetku pogosto zdravijo sami, številni tudi ob nasvetu farmacevta v lekarni. V prispevku so predstavljena najpogostejša bolezenska stanja zgornjih prebavil in črevesja s poudarkom na simptomih, zaradi katerih je potrebno obiskati zdravnika zaradi nadaljnje diagnostike ali predpisa zdravil izven okvira samozdravljenja. Pri odločitvi glede obiska zdravnika so med drugim pomembni jakost in trajanje simptomov, znaki alarma, družinska anamneza, starost, splošni simptomi, kot so povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih in predhodno opravljene preiskave. Namen prispevka je pregledni prikaz simptomov, ki izvirajo iz prebavil, pri katerih je ob morebitnih drugih značilnostih bolnika potreben obisk pri zdravniku družinske medicine.

KLJUČNE BESEDE:

bolečina v trebuhu, dispepsija, bolezni črevesja, zdravnik družinske medicine

ABSTRACT

Abdominal pain is a common symptom, which is frequently associated with other symptoms such as indigestion, early satiety, nausea, bloating in the abdomen, and disturbances in the discharge of faeces. Patients often practice self-medication and self-treatment, while many of them follow the advice of a pharmacist at the pharmacy. The paper briefly presents the characteristics of problems requiring further diagnostics or prescribing medication beyond the scope of self-medication. The intensity and duration of symptoms, signs of alarm, family history, age, general symptoms such as fever, poliarticulargias, and previous tests are important when deciding whether to visit a doctor. The aim of the paper is a review of gastrointestinal symptoms and patient characteristics requiring a visit to a family doctor.

KEY WORDS:

abdominal pain, dyspepsia, bowel diseases, family physician

1 UVOD

Bolečina v trebuhu je zelo pogost simptom, zaradi katerega ljudje obiščejo zdravnika (1, 2). Bolečina lahko izvira iz kateregakoli organa v trebuhu, ali pa je prenesena od drugod (npr. iz hrbtenice). V prispevku se bom usmerila na prebavila. Velikokrat se bolniki ob pojavu težav najprej zdravijo sami z zeliščnimi preparati in z raznimi fizikalnimi metodami, pogosto pa tudi iščejo nasvet v lekarni glede zdravil v prosti prodaji (3, 4). Številne težave so funkcionalnega značaja, torej niso povezane z določeno boleznijo, lahko pa gre za akutno stanje ali začetek kronične bolezni, ki jo je potrebno čimprej odkriti. Kako hitro bolnik poišče pomoč, je odvisno od značaja in predvsem jakosti bolečine oz. spremljajočih težav (5). Bolečina v trebuhu ima lahko zelo različne značilnosti, lahko je akutna, ponavljajoča, stalna, naraščajoča, po karakterju topa, krčevita, pekoča itd.

Akutna bolečina, ki izvira iz prebavil, je lahko posledica vnetega slepiča, divertikulitisa, obstrukcije črevesa, motene prekrvavitve črevesne stene, akutnega virusnega ali bakterijskega gastroenterokolitisa ipd. (6). Ljudje so nanjo pozorni, ker se pojavi na novo, ker je večinoma ne poznajo in ker se v mnogih primerih hitro stopnjuje. Poteki nekaterih akutnih bolezni so ljudem bolj poznani, npr. vnetje slepiča, ki se začne s slabostjo in nelagodjem v epigastriju in nato preseli v desni spodnji kvadrant, druge, npr. prvi pojav divertikulitisa ali motene prekrvavitve črevesne stene, pa so manj poznane med laiki.

Odločitev, kdaj je potreben pregled pri zdravniku, ljudje običajno sprejmejo na podlagi intenzitete težav in lastnega predvidevanja ali strahu, kaj se dogaja (7, 8). Pri bolečini v trebuhu nam sklop simptomov lahko pokaže možno diagnozo in potrebo po nadaljnem ukrepanju. Bolečina je namreč le redko povsem samostojna, ampak se ob tem pojavljajo tudi drugi znaki nelagodja v trebuhu.

Namen prispevka je pregled možnih vzrokov bolečin v trebuhu, ki izvirajo iz prebavil. Predstavljene bodo okoliščine, ko je potrebna nadaljnja diagnostika in zdravljenje bodisi na primarnem ali sekundarnem nivoju.

ALI STE VEDELI?

- Bolečina v zgornjem delu trebuha lahko izvira iz želodca, dvanajstnika, srca, žolčnika, trebušne slinavke, ledvic, delov črevesa, jeter, vranice, lahko pa je mišična bolečina.

2 BOLEČINA, KI IZVIRA IZ ZGORNJIH PREBAVIL

2.1 DISPEPSIJA

Izraz predstavlja skupek težav oz. nelagodja v zgornjem delu trebuha. Bolniki opisujejo bolečino oziroma nelagodje v zgornjem delu trebuha, napihnjenost in hitro sitost po jedi. Lahko opisujejo tudi slabost ali zgago. Večina ne išče zdravniške pomoči in se samozdravi (9), vendar pri 25 % teh oseb obstaja organski vzrok za težave: peptični ulkus zgornjih prebavil, gastroesofagealna refluksna bolezen (GERB), gastritis kot posledica zdravil (na prvem mestu nesteroidni antirevmatiki NSAR) ali pa malignomi. Diagnoza funkcionalne dispepsije se postavi po izključitvi organskih vzrokov težav. Pregled pri zdravniku je potreben, če so težave po 14 dneh samozdravljenja še prisotne ali pa, če so težave hude ali stalne. Čimprejšnji pregled je potreben pri znakih alarma, ki jih predstavljajo: disfagija, nepojasnjeno hujšanje, slabokrvnost, ponavljajoče se bruhanje, bruhanje krvi, odvajanje črnega blata (melena), zapora blata.

2.1.1 Okužba s *Helicobacter pylori*

Pri obravnavi bolečin v trebuhu in dispepsije je potrebno preverjati okužbo s *Helicobacter pylori* (HP). Bakterija, ki se lahko nahaja v sluznici želodca ali dvanajstnika, predstavlja karcinogen 1. reda. Vsi okuženi imajo kronični gastritis, ki lahko poteka brez simptomov, pri 20 % pa se lahko pojavi razjeda želodca ali dvanajstnika, rak želodca ali limfom. Okužba je povezana tudi z nastankom neulkusne dispepsije (10).

ALI STE VEDELI?

- 14 dni pred testiranjem okužbe s *Helicobacter pylori* je potrebno opustiti zaviralce protonske črpalke.

Za potrjevanje okužbe uporabljamo indirektno teste, najpogosteje je to urea dihalni test, lahko pa določamo bakterijo oz. antigen HP v blatu. Seroloških testov v ambulantah družinske medicine ne uporabljamo. Direktno metodo pa predstavlja določitev bakterije z biopsijo želodčne sluznice in hitrim ureaznim testom med ezofagogastroskopijo (EGS). Da se izognemo lažno negativnemu rezultatu, pred diagnostiko oseba 1 mesec ne sme jemati antibiotikov in 14 dni zaviralcev protonske črpalke (ZPČ) (10).



2.1.2 Ukrepanje pri bolniku z dispepsijo

Določitev okužbe s HP in eradikacijsko zdravljenje brez gastroskopije (GSK) je priporočljivo pri (10, 11)

- Mlajšem bolniku (po slovenskih priporočilih je to pod 35 let) z dispepsijo.
- Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili in/ali nesteroidnimi antirevmatiki.
- Pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.
- Pri svojcih 1. reda bolnikov z rakom želodca.

Gastroskopija je pri osebah z znaki dispepsije potrebna v naslednjih primerih (11, 12)

- Pri starejših od 50 (ali 60) let z novonastalimi simptomi. Starost je postavljena pogojno, saj na to odločitev vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. regionalna prevalenca raka želodca, družinska anamneza itd.
- Če se simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne izboljšajo: najprej naredimo 14 dnevni terapevtski poskus z dvojnimi odmerki ZPČ. Če simptomi izginejo ali se močno zmanjšajo, se zdravljenje z ZPČ nadaljuje še 6 tednov.
- Pri znakih alarma: disfagija, nepojasnjeno hujšanje, slabokrvnost, ponavljajoče se bruhanje, gastrointestinalne krvavitve.

ALI STE VEDELI?

- Osebe nad 50 let z novonastalimi simptomi dispepsije se morajo čimprej odločiti za pregled pri osebnem zdravniku.

Zdravljenje okužbe s HP je stopenjsko in je izbrano glede na lokalno občutljivost na antibiotike, pri katerih rezistenca naj ne bi presegla 15 %. Trajanje je podaljšano na 14 dni. Po dveh ali treh neuspešnih eradikacijah se vzameta dve biopsiji za kulturo in antibiogram. Napotitev h gastroenterologu je priporočljiva po dveh neuspešnih eradikacijah (13). Zdravljenje dispepsije z ZPČ zmanjša simptome dispepsije, kar je bilo dokazano v več metaanalizah (12) in to bolj učinkovito kot z antagonistami receptorjev H_2 . Vendar bolniki, pri katerih ZPČ ne pomagajo v zadostni meri, lahko poskusijo tudi zdravljenje z antagonistami receptorjev H_2 . Po potrebi lahko uporabljajo tudi anatacide. Pomembna pa so tudi navodila za zdrav življenjski slog in izogibanje sprožilcem dispepsije.

2.2 GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN

Kar 40 % ljudi v razvitem svetu ima vsaj 1x mesečno, 12 % pa 1x tedensko težave z gastroezofagealnim refluksom

ALI STE VEDELI?

- Pri osebah z znaki dispepsije svetujemo zdravo prehrano, zmanjšanje prekomerne telesne teže in prenehanje kajenja. Odsvetujemo (prekomerno) uživanje kave, alkohola in mastne hrane. Zadnji obrok naj bo več ur pred spanjem.
- Bolniki z dokazano funkcionalno dispepsijo, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z ZPČ, naj poskušajo postopoma zniževati odmere do najnižjega še učinkovitega odmerka.

(14). Gastroezofagealna refluksna bolezen je povezana z debelostjo, pogosta je tudi v zadnjem tromesečju nosečnosti. Nastane zaradi zatekanja želodčne vsebine v požiralnik, kar okvarja njegovo sluznico. Pomembno vlogo ima spodnji požiralnikov sfinkter, ki se pri teh bolnikih sprošča pogosteje in dovoljuje vračanje želodčne vsebine v požiralnik (15). GERB predstavlja skupek več sindromov: ezofagealne in ne-ezofagealne. Pri ezofagealnih sindromih pri nekaterih pacientih ne najdemo poškodbe sluznice požiralnika, pri drugih pa je na endoskopiji ugotovljena poškodba požiralnika. Več kot 60 % ljudi z refluksnimi težavami nima endoskopsko vidne poškodbe požiralnika.

Najpogostejši znaki GERB so (15, 16):

- zgaga – pekoč občutek za prsnico in regurgitacija – zatekanje želodčne vsebine navzgor vse do ust,
- epigastrična bolečina, ki lahko nastopa skupaj z zgago ali pa samostojno,
- prsna bolečina, predvsem ponoči, in je diagnostično nejasna, če ni povezana z zgago.

Ekstrazofagealni znaki GERB:

- kronični kašelj,
- hripavost,
- astma,
- poškodbe zobne sklenine,
- možne povezave še z drugimi boleznimi (faringitis, sinusitis, ponavljajoči otitis media).

Pri hudi in dolgoletni nezdravljeni GERB se lahko razvije Barrettov požiralnik z metaplazijo in displazijo normalnega epitelija požiralnika, ki je dejavnik tveganja za razvoj karcinoma požiralnika. Osnovna preiskava za GERB je EGS, ki pokaže stanje v požiralniku. Nato lahko glede na klinično sliko oz. neuspešno osnovno zdravljenje sledijo funkcionalne preiskave, s katerimi ocenjujemo motiliteto požiralnika, tlake v požiralniku in kislost refluksa ter število oz. trajanje refluksnih epizod (16).

Zdravljenje ob dokazani boleznini poteka z ZPČ (16). Odsvetujejo se zdravila, ki znižujejo tlak v spodnjem požiral-

nikovem sfinktru, to so predvsem beta-adrenergični agonisti, alfa-adrenergični antagonisti, blokatorji kalcijevih kanalčkov, diazepam.

V prehrani odsvetujemo maščobo, čokolado in alkohol. Bolniki naj imajo dostop do zloženek, na katerih so opisana navodila glede življenjskega sloga ali ustreznih strokovnih spletnih informacij.

2.3 GASTROPAREZA

Bolečina v zgornjem abdomnu, povezana z motilitetno motnjo upočasnjene praznjenja želodca, ob kateri je lahko prisotna slabost, bruhanje in občutek hitre sitosti ter spahovanjem. Najpogosteje je posledica sladkorne bolezni, nevroloških stanj ali pa je postinfekcijska (17).

V diagnostiki je potrebno izključiti mehansko zaporo (EGS, CT/MR trebuha), za ugotavljanje motilitetne motnje pa opraviti scintigrafijo želodčnega praznjenja.

V zdravljenju je potreben ustrezen prehranski režim – manjši obroki, malo balastnih snovi in maščob, v začetku tekoča ali pasirana hrana. Za osnovno medikamentozno zdravljenje se uporabljata metoklopramid in domperidon (17).

2.4 GASTRITIS

Gastritis je poškodba želodčne sluznice zaradi vnetja, gastropatija pa predstavlja poškodbo zaradi nevnetnih dejavnikov, kot so NSAR, refluks žolča, alkohol, spremembe zaradi ishemiije, stresa ipd. (18).

Gastritis je lahko akuten ali kroničen. Akutni je največkrat ob okužbi s HP in večinoma prehaja v kronično fazo. Akutni gastritis pa je lahko tudi posledica okužbe z drugimi infekcijskimi povzročitelji (18).

Bolezen ima klinično sliko dispepsije z bolečino, tiščanjem in napetostjo v epigastriju. Diagnoza temelji na histološki sliki, saj je endoskopska slika lahko normalna. Zdravi se s krajšim postenjem, antacidi in spasmolitiki (18).

Akutna erozivna gastropatija je največkrat posledica NSAR, acetilsalicilne kisline, alkohola, žolčnega refluksa, lahko tudi redkejših ogrožujočih stanj, kot npr. sepse (18).

2.5 KRONIČNI GASTRITIS

Klasična slika okužbe s HP je kronični, blago potekajoči pangastritis. Značilna je atrofija žleznega epitela in nadomeščanje le-tega z metaplastičnimi celicami, kar že predstavlja predrakave spremembe. S kronično okužbo s HP, ki sama poteka blago, lahko tudi brez simptomov, pa

je povezan tudi ponavljajoč duodenalni ulkus, lahko pa tudi ulkus želodca. Pri kroničnem gastritisu je pomembna endoskopska ocena ogroženosti za raka želodca. Bolniki s kroničnim atrofičnim pangastritisom potrebujejo reden endoskopski nadzor (18).

Obstaja tudi druga vrsta kroničnega atrofičnega gastritisa, in sicer avtoimunski, kjer imajo bolniki protitelesa proti parietalnim celicam želodca in intrinzičnemu faktorju, kar se kaže z znaki pomanjkanja vitamina B₁₂. Verjetno ima tudi tukaj vlogo okužba s HP, ki pa je v atrofični sluznici ne moremo ugotoviti (18).

Kronične gastropatije pa so posledica delovanja škodljivih dejavnikov na želodčno sluznico, najpogosteje NSAR, alkohola, salicilatov. Tudi tukaj je prisotna klinična slika dispepsije, gastroskopsko je lahko viden erozivni gastritis s krvavitvami (18).

2.6 PEPTIČNI ULKUS

Najznačilnejši simptom je bolečina, lahko pa še napihnjenost, hitra sitost, intoleranca za maščobe in občasno bruhanje.

Bolečina je običajno locirana v epigastriju, lahko tudi v levem ali desnem zgornjem kvadrantu. Pri duodenalnem ulkusu se bolečina pojavi 2 do 5 ur po jedi, na tešče, lahko ponoči, hrana jo omili. Pri želodčnem ulkusu pa je hrana sprožilec bolečine (19).

Peptična razjeda dvanajstnika je 2- do 3-krat pogostejša kot razjeda želodca. Glavna povzročitelja obeh razjed sta okužba s HP in NSAR. Kronični ulkusi so lahko brez bolečin s prvim znakom krvavitve v obliki melene ali hematemeze. Pozni zapleti so tudi stenoze zaradi brazgotinjenja v predelu pilorusa in posledičnim bruhanjem.

Obvezna je določitev HP in eradikacija v primeru okužbe, pri zdravljenju se uporablja tudi ZPČ. Pomembno je prenehanje jemanja NSAR (20).

2.7 RAK ŽELODCA ALI POŽIRALNIKA

Rak želodca ali požiralnika se lahko začne z blažjimi težavami v smislu epigastrične bolečine, ki se sčasoma

ALI STE VEDELI?

- Med zdravila, ki lahko povzročajo dispepsijo, sodijo NSAR, COX-2 selektivni inhibitorji, blokatorji kalcijevih kanalčkov, metilksantini, nadomestki kalija, selektivni inhibitorji privzema serotonina, bisfosfonati, sulfonilsečnine in nekateri antibiotiki (npr. eritromicin) (19).



stopnjuje s pojavom alarmnih znakov (hujšanje, pomanjkanje apetita, anemija, utrujenost, bruhanje). Pomembna je tudi družinska anamneza o raku želodca (19).

2.8 FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

Bolnike z normalnim endoskopskim izvidom obravnavamo glede na klinično sliko in po potrebi naredimo dodatne preiskave (UZ trebuha, druge slikovne preiskave). V odsotnosti druge diagnoze gre za funkcionalno dispepsijo.

Pregled stanj, pri katerih je potreben obisk pri zdravniku ob prisotni dispepsiji ali bolečini v zgornjem delu trebuha, je prikazan na sliki 1.

3 BOLEČINA, KI IZVIRA IZ SPODNJEGA DELA PREBAVIL

Nelagodje v trebuhu bolniki največkrat opisujejo ne le z bolečino ampak občutkom napihnjenosti, motnjami v prebavi (zaprtje, driske) ali kruljenjem v trebuhu. Težave so zelo nespecifične, razlog pa so lahko različne bolj ali manj ogrožujoče bolezni.

Prehodne težave so lahko posledica neustrezne prehrane ali akutnega infekta, so časovno omejene in večinoma zmerne po jakosti.

V nadaljevanju bodo predstavljena najpogostejša stanja, ki povzročajo kronično bolečino, izvirajočo iz spodnjih prebavil.

3.1 PREVZDRAŽNO DEBELO ČREVO (IRITABILNI KOLON)

Pacient ima težave v navalih, intermitentno. Značilen je skupek simptomov: bolečina, napenjanje, krči, slabost, motnje v odvajanju (zaprtje ali driska ali menjaje oboje), po odvajanju običajno nastopi olajšanje. Bolečina je običajno difuzna brez širjenja drugam, najpogostejša lokacija pa je levi spodnji kvadrant oz. spodnji del trebuha. Gre za funkcionalno motnjo, saj pri preiskavah ni najti znakov bolezni, čeprav nekateri opisujejo mikroskopske znake vnetja. Sodobni pristop upošteva biopsihosocialne značilnosti s stopnjskim zdravljenjem na vseh treh področjih (21). Med opozorilne simptome, da lahko gre za neko organsko bolezen, pa sodijo začetek v srednjih/poznih letih, po jakosti stopnjujoči se simptomi, simptomi ponoči, krvavitev, anoreksija, izguba teže, temperatura, neboleča diareja, steatoreja. Razen tega so opozorilni znaki še anemija in družin-

Kdaj naj oseba z dispepsijo oz. bolečino v zgornjem trebuhu obišče osebnega zdravnika?

Če po 14 dneh samozdravljenja ni bolje:

- <35 do 40 let, brez znakov alarma: za določitev HP in eradikacijo

Za diagnostiko – gastrokopijo (5)

- Pri starejših od 50 let z novonastalimi ali dolgotrajnimi simptomi¹.
- Če se simptomi kljub ustreznemu zdravljenju ne izboljšajo
- Za čimprejšnjo diagnostiko - znaki alarma:
 - disfagija,
 - nepojasnjeno hujšanje²,
 - slabokrvnost,
 - ponavljajoče se bruhanje,
 - pomanjkanje apetita,
 - gastrointestinalna krvavitev³

Slika 1: Priporočila, kdaj naj oseba z dispepsijo oz. bolečino v zgornjem delu trebuha obišče zdravnika.

Figure 1: Recommendations when should a person with dyspepsia or upper abdominal pain visit a doctor

¹ Po nekaterih priporočilih pri novonastali dispepsiji po 60 letu, v državah z visoko incidenco raka pa že po 40. letu. Odločitev za preiskavo torej sloni na simptomih, starosti, etnični pripadnosti, družinski anamnezi in regionalni incidenci raka želodca.

² več kot 5 % običajne telesne teže v 6 do 12 mesecih

³ črno blato/melena tak bolnik mora takoj k osebnemu zdravniku ali na urgenco, ker je potrebna nujna gastrokopija

ska anamneza za raka debelega črevesa, ali za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB).

3.2 LAKTOZNA INTOLERANCA IN CELIAKIJA

Gre za motnji v razgradnji laktoze in gliadina in posledično za motnje v absorpciji, bolečine v trebuhu, driske, napenjanje, hujšanje, slabokrvnost. Oboje je vezano na uživanje snovi, ki jih telo ne uspe razgrajevati – laktozo in gliadin.

3.2.1 Laktozna intoleranca

Laktozna intoleranca je posledica motnje v delovanju laktaze, encima, ki razgrajuje laktozo v glukozo in galaktozo in se nahaja v epitelu dvanajstnika. Nivo encima naravno z leti upada. Ob uživanju prehrane z laktozo se pojavijo simptomi mehko blato ali driska, napihnjenost v trebuhu, bolečine, kruljenje in slabost. Laktozna intoleranca je lahko tudi prirojena, lahko pa posledica raznih bolezni črevesa od akutnega gastroenterokolitisa, do KVČB, celiakije, ali posledica obsevanja in kemoterapije. Prevalenca je rasno pogojena. V svetovnem merilu genetsko pogojeno znižanje encimske aktivnosti prizadene 70 % odrasle populacije (22). Simptomi so odvisni od količine zaužite laktoze, preostale encimske aktivnosti in hitrosti pasaže hrane skozi tanko črevo. Simptomi so zelo podobni tistim pri sindromu prevzdražnega črevesa, lahko se obe bolezni pojavljata hkrati.

3.2.2 Glutenska enteropatija oz. celiakija

Glutenska enteropatija je posledica motnje v presnovi gliadina, ki je frakcija proteina glutena, ki se nahaja v pšenici, rži in ječmenu (23). Celiakija je pri genetsko predisponiranih imunski odgovor na gluten v žitaricah, kar privede do vnetja in sprememb v sluznici tankega črevesa in slabe absorpcije snovi. Bolniki navajajo zelo slabo počutje, utrujenost, hujšanje, drisko, steatorejo in splošno motnjo v absorpciji hranil, čemur sledijo anemija, osteoporoza, lahko nevrološki simptomi, kožne spremembe in hormonske motnje, pri otrocih pa tudi zastoj v rasti. Slaba absorpcija železa, B₁₂ in folne kisline lahko privede do anemije, slaba absorpcija vitamina K pa do nagnjenosti h krvavitvam. Osteopenija in osteoporoza se pojavita zaradi motenj v metabolizmu vitamina D in absorpciji kalcija. Za diagnozo je potrebna histologija več vzorcev duodenalne sluznice. Kot prvi test se svetuje testiranje protiteles IgA TTG – tkivna transglutaminaza in endomizijska IgA (24). Na celiakijo se pomisli pri odraslih s simptomi ali laboratorijskim dokazom malabsorpcije, pri ljudeh z nepojasnjanim dvigom ALT in pri bolnikih s SB tipa 1 (25).

3.3 DIVERTIKULOZA IN DIVERTIKULITIS DEBELEGA ČREVESA

Divertikli so izbokline črevesne stene, ki nastanejo zaradi njene slabosti, ko se notranje plasti izbočijo skozi šibke predele mišične plasti. Pogosteje nastanejo pri ljudeh, ki imajo težavo z zaprtjem. Divertikulitis predstavlja vnetje divertiklov in je eden izmed zapletov. K nastanku divertikulitisa naj bi doprinesla prehrana z nizko vsebnostjo vlaknin in visoko vsebnostjo maščob in rdečega mesa ter debelost. Prav prehrana z veliko vlakninami (verjetno predvsem sadje in zelenjava) ter telesna aktivnost sta torej varovalna dejavnika pred zapleti divertikuloze. Med vsemi bolniki z divertikli jih le 5 % utrpi divertikulitis. Divertikli sami po sebi niso boleči, če se vnamejo, pa lahko predvsem v spodnjem delu trebuha povzročijo precejšnje bolečine, motnje v odvajanju in povišano telesno temperaturo. Tipa se lahko zatrdlina. Dodaten zaplet pri divertikulitisu je perforacija in krvavitev, ki je lahko zelo huda (26, 27).

3.4 KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Predstavnici sta Crohnova bolezen (CB) in ulcerozni kolitis (UK). Prva zajame segmente celotne stene prebavnega trakta od ust do anusa, druga pa je omejena na mukozo debelega črevesa, začne se pri anusu in lahko zajema tudi proksimalne dele debelega črevesa v celotni dolžini. Pri UK je sluznica vnet, vidni so lahko ulkusi, edem in krvavitve, kar privede do izgube tekočine in elektrolitov. Pri CB pa so vneti deli prebavnega trakta, kar lahko privede do zožitev in fistul. Obstaja genetska predispozicija za obe bolezni (28). Sta idiopatski bolezni, povzročeni s spremenjenim imunskim odgovorom na gostiteljevo mikrofloro črevesa.

Za obe bolezni je značilno, da so težave lahko različno izražene (28):

- Ponavljajoče bolečine v trebuhu, krči, pri CB pogosto v predelu desnega spodnjega kvadranta, pri UK pa periumbilikalno ali levo spodaj.
- Driska, ki je lahko sluzasta ali pomešana s krvjo in se pojavlja tudi ponoči.
- Tenezmi, inkontinenca za blato.
- Zaprtje, če je bolezen pri UK omejena na rektum.
- Slabost, bruhanje (pri CB).
- Splošna oslabeledost, hujšanje, bolečine v sklepih, tudi povišana telesna temperatura in znojenje.
- Perianalne fistule in abscesi (pri CB pri 50 % bolnikov).



Simptome se včasih pripisuje iritabilnemu kolonu in se postavitev pravilne diagnoze zavleče za več let ali mesecev. Bolniki s KVČB imajo višjo stopnjo rakave bolezni: bolnik s CB za tanko črevo, bolniki z UK pa so v večjem tveganju za raka DČ. Tveganje posebej naraste po 10 letih bolezni, zato je od takrat potrebna preventivna kolonoskopija. Pogostost kolonoskopije je odvisna od stopnje tveganja oziroma od aktivnosti vnetja, postvnetnih polipov ali displazije, prisotnosti striktur kolona, družinske anamneze raka debelega črevesa (pri sorodniku prvega reda, posebej v starosti pod 50 let) (29).

Za CB pa so značilne remisije in poslabšanja (28).

3.5 RAK DEBELEGA ČREVESA

Invazivni rak kolona je preprečljiva bolezen, ki jo lahko ugotovimo v njegovi predstopnji s pomočjo presejalnih programov. V Sloveniji je dobro utečen presejalni program SVIT (30), s katerim je bilo v letu 2019 presejane 61,3 % povabljenе populacije med 50 in 74 leti. Pri zgodaj odkritem raku ali polipu kot njegovi predstopnji je lahko edini simptom mikroskopska krvavitev iz črevesa. Pri zgodnjem odkrivanju je rak asimptomatska bolezen, če je v napredovalem stadiju, pa so možni simptomi anemija, sprememba v odvajanju, diareja, zatrdlina v trebuhu. Pri mlajših od 50 let je najpogostejši znak bolečina v trebuhu (31). Pri njih je diagnoza pogosto postavljena na podlagi nujnega stanja, čas

med napotitvijo in prvimi simptomi pa je daljši kot pri starejših. Napenjanje v trebuhu in drugi simptomi so lahko posledica tudi drugih rakov v trebuhu, tako trebušne slinavke kot jajčnika.

Na sliki 2 so predstavljeni simptomi, ki izvirajo iz spodnjih prebavil in zaradi katerih je potrebno, da bolnik obiše zdravnika.

4 SKLEP

Bolečina v trebuhu je diagnostično zelo kompleksen simptom. Razen tega gre pogosto za skupek simptomov, kjer se bolečini pridružijo drugi simptomi, kot so slabost, spahovanje, napenjanje, motnje prebave ipd. Poleg možnega izvora v prebavilih lahko težave izvirajo tudi iz drugih organov v trebuhu ali pa so prenešene v trebuh od drugod. Zato je potrebna previdnost pri svetovanju in izvajanju samozdravljenja, posebej, če ni bila opravljena ustrezna diagnostika. Zelo koristno je poznavanje okoliščin in znakov, pri katerih je potreben obisk pri zdravniku, med te pa ne sodijo le simptomi, ampak tudi opazovanje poteka težav pri bolniku samem in ne nazadnje podatki družinske anamneze in morebitnih dednih bolezni.

Kdaj naj oseba s simptomi spodnjih prebavil obiše zdravnika?

- Močna bolečina v trebuhu
- Zmerna bolečina, ki ne preneha ali se stopnjuje
- Bolečina, ki je ne olajša izločanje plinov ali odvajanje blata
- Občutljivost trebuha na dotik
- Bolečina v trebuhu ob povišani telesni temperaturi
- Napetost v trebuhu
- Kri v blatu
- Dolgotrajna slabost in bruhanje
- Izguba teže
- Rumenkasta barva kože oz. slabokrvnost
- Dolgotrajna ali ponavljajoča driska
- Driska ponoči
- Driska s primesjo sluzi
- Urgenca pri odvajanju blata

Slika 2: Simptomi spodnjih prebavil, pri katerih je potreben obisk zdravnika.

Figure 2: Symptoms of the lower gastrointestinal tract requiring a visit to the doctor.

5 LITERATURA

1. Khojah I, Li S, Luo Q, et al. The relative contribution of provider and ED-level factors to variation among the top 15 reasons for ED admission. *Am J Emerg Med.* 2017;35(9):1291–1297.
2. Takeshima T, Kumada M, Mise J, et al. Reasons for encounter and diagnoses of new outpatients at a small community hospital in Japan: an observational study. *Int J Gen Med.* 2014;7:259–269.
3. Niesen CR, Olson DM, Nowdesha KD, Tynsky DA, Loftus CG, Meiers SJ. Enhancing Self-management for Adults With Functional Abdominal Pain: A Registered Nurse-Led Cognitive-Behavioral Therapy Approach. *Gastroenterol Nurs.* 2018;41(4):321–332.
4. Krol N, Muris JW, Schattenberg G, Grol R, Wensing M. Use of prescribed and non-prescribed medication for dyspepsia. *Scand J Prim Health Care.* 2004;22(3):163–167.
5. Raknes G, Hunnskaar S. Reasons for encounter by different levels of urgency in out-of-hours emergency primary health care in Norway: a cross sectional study. *BMC Emerg Med.* 2017;17(1):19.
6. Cervellin G, Mora R, Ticinesi A, et al. Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban Emergency Department: retrospective analysis of 5,340 cases. *Ann Transl Med.* 2016;4(19):362.
7. Llanwarne N, Newbould J, Burt J, Campbell JL, Roland M. Wasting the doctor's time? A video-elicitation interview study with patients in primary care. *Soc Sci Med.* 2017;176:113–122.
8. Mewes R, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H. Lower decision threshold for doctor visits as a predictor of health care use in somatoform disorders and in the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(4):349–355.
9. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466.
10. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn.* 2018;87:176–90.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6–30.
12. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:988.
13. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline. Last updated October 2019. Available on September 5th 2020 at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>
14. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:830.
15. Štabuc B. Gastroezofagealna refluksna bolezen. V *Interna medicina, ur. Košnik M, Štajer D. Medicinska fakulteta Ljubljana, 2018. Str.: 523–528.*
16. Patti MG. Gastroesophageal reflux disease. *Medscape* 2019. Available on 27th March 2020 at <https://emedicine.medscape.com/article/176595-overview>.
17. Siuka D. Gastropareza. V *Interna medicina, ur. Košnik M, Štajer D. Medicinska fakulteta Ljubljana, 2018. Str.: 544–546.*
18. Tepeš B. Gastritis in gastropatije. V *Interna medicina, ur. Košnik M, Štajer D. Medicinska fakulteta Ljubljana, 2018. Str.: 546–450.*
19. Longstreth GF, Lacy BE. Approach to the adult with dyspepsia. Available on September 5th, 2020 on https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia?source=related_link.
20. Vakil NB. Peptic ulcer disease: Clinical manifestations and diagnosis. https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-clinical-manifestations-and-diagnosis?topicRef=20&source=see_link.
21. Sayuk GS, 1, Gyawali CP. Irritable Bowel Syndrome: Modern Concepts and Management Options. *Am J Med* 2015. 128 (8), 817–827.
22. Corgneau M, Scher J, Ritie-Pertusa L, Le DTL, Petit J, Nikolova Yet al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57:3344–3356.
23. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:1731–1743.
24. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015, 148:1175–1186.
25. Goebel SU. Celiac disease (Sprue) guidelines. *Medscape* 2019 <https://emedicine.medscape.com/article/171805-guidelines>. Accessed 27th March, 2020.
26. Shahedi K. Diverticulitis. In: BS Anand Diverticulitis. New York, NY. <https://emedicine.medscape.com/article/173388-overview>. Accessed March 27th, 2020.
27. Di Siena MS, Birk JW. Diverticular Disease: The Old, the New, and the Ever-Changing View. *South Med J.* 2018;111:144–150.
28. Rowe AW. Inflammatory bowel disease. *Medscape* 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>. Accessed March 27th, 2020.
29. Colorectal cancer prevention: colonoscopic surveillance in adults with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. Clinical guideline 2011. Available at September 5th, 2020, on <https://www.nice.org.uk/guidance/cg118/chapter/1-Guidance#people-with-inflammatory-bowel-disease>
30. Letno poročilo o izvajanju programa SVIT v letu 2019. <https://www.program-svit.si/>. Dostopno 27. Marca 2020.
31. Arhi CS, Ziprin P, Bottle A, Burns EM, Aylin P, Darzi A Colorectal cancer patients under the age of 50 experience delays in primary care leading to emergency diagnoses: a population-based study. *Colorectal Dis.* 2019; 21:1270–1278.



SAMOZDRAVLJENJE BOLEČINE V PREBAVNEM TRAKTU

SELF-MEDICATION OF PAIN IN THE DIGESTIVE SYSTEM

AVTOR / AUTHOR:

Nastja Turk, mag. farm.

*Obalne lekarnе Koper
Kidričeva 2, 6000 Koper*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nastja.turk@obalne-lekarne.si

1 UVOD

Prebavni trakt pri človeku tvori sistem organov, ki segajo od ust pa vse do danke. Gre torej za več različnih organov, kjer lahko zaznamo bolečino in to bolečino lajšamo za različne načine. V tem prispevku se bom osredotočila na tiste bolečine v prebavnem traktu, zaradi katerih se bolniki najpogosteje obračajo na farmacevte v lekarnah in pri katerih si lahko pomagajo tudi sami.

2 BOLEČINE V ŽRELU

Boleče in vneto žrelo je najpogosteje posledica virusnega vnetja, ki je vzrok običajnim prehladom. Ta vnetja so obi-

POVZETEK

Ker je prebavni trakt kompleksen sistem in obsega različne organe od ust do zadnjika, so lahko tudi težave, povezane z njim, raznovrstne. Za lajšanje tovrstnih težav se bolniki pogosto obračajo za nasvet na lekarniškega farmacevta. Pri samozdravljenju prevzema bolnik odgovornost za svoje zdravje, farmacevti pa mu lahko ustrezno svetujemo in ga usmerjamo ter tako zmanjšamo tveganje za neustrezno zdravljenje in zaplete. Za lajšanje bolečine v žrelu lahko svetujemo lokalno delujoča zdravila ali sistemske analgetike. Pekočo bolečino pri zgagi si lahko bolniki lajšajo z antacidi ali pantoprazolom. Nikoli ne smemo pozabiti na nefarmakološke ukrepe, ki jih moramo bolnikom svetovati ne glede na to, ali se samozdravljenja poslužujejo. Izjemno pomembno pa je, da farmacevti prepoznamo obseg bolnikovih težav in zaznamo tiste alarmantne znake, simptome in okoliščine, ko moramo bolnika napotiti k zdravniku.

KLJUČNE BESEDE:

samozdravljenje, bolečina, prebavni trakt

ABSTRACT

The digestive system is very complex and involves a variety of organs from the mouth to the anus, and each of them can be associated with various health related problems. To alleviate such problems, patients often refer to community pharmacists for the advice. Pharmacists have a great responsibility in self-medication, as we are the ones who advise and guide the patient. Topically acting medications or systemic analgesics may be advised to relieve sore throat. Patients can relieve the burning pain of heartburn with antacids or pantoprazole. Nevertheless, we should keep in mind that non-pharmacological measures should be the first-choice solution for patients regardless if they use over-the-counter medicines or not. It is extremely important, however, that pharmacists recognize the extent of a patient's problems and detect those alarming signs, symptoms, and circumstances, which indicate the need to refer a patient to a physician.

KEY WORDS:

self-medication, pain, digestive system

ALI STE VEDELI?

- Za virusne okužbe žrela je značilna pekoča bolečina, ki jo pogosto spremljajo izcedek iz nosu, kašelj in hripavost.
- V prebavnem traktu se nahaja približno 200 mL plinov, ki so v večini sestavljeni iz petih različnih plinov – dušika, kisika, ogljikovega dioksida, vodika in metana.

čajno nenevarna in se pozdravijo sama. Z zdravili lajšamo težave, ki jih tako virusno vnetje povzroča. Bolniki opisujejo, da jih boli, peče, praska, imajo suho "grlo" in jih boli pri požiranju. Virusne okužbe zgornjih dihal pogosto spremljajo tudi izcedek iz nosu, kašelj in hripavost. Pomembno je ločiti virusne okužbe zgornjih dihal od bakterijskih okužb. Pri tem si lahko pomagamo s t. i. Centorijevimi kriteriji. Če ima bolnik temperaturo nad 38 °C, ne kašlja, ima otekle in občutljive vratne bezgavke, ima izcedek ali oteklino na mandljih in je star od 3 do 14 let, pridobi po 1 točko za vsakega od navedenih kriterijev. Starost nad 44 let pomeni točko manj. Če je skupno število točk 3–4, je velika verjetnost, da gre za streptokokno angino in je priporočljiv hitri antigenski test, s katerim lahko potrdimo bakterijsko okužbo (1).

Za samozdravljenje bolečine v žrelu imamo na voljo različne pastile, pršila in ustne vode, ki lahko vsebujejo naslednje učinkovine:

- Kalcijev pantotemat – ta se po zaužitju pretvori v pantoensko kislino ali vitamin B₅. To je vodotopen vitamin, potreben za biosintezo koencima A, ki ima ključno vlogo v celični presnovi. Pomemben je za normalno gradnjo in obnovo kože in sluznic (2).
- Antiseptiki – amilmetakrezol, benzalkonijev klorid, cetilpiridinijev klorid, diklorobenzilalkohol, klorheksidin glukonat, krezol, povidon-jod. Antiseptiki delujejo tako, da zavirajo rast in razvoj mikroorganizmov na koži in sluznici. Delujejo baktericidno ali bakteristatično, uničujejo tudi nekatere glive in viruse (3).
- Lokalni anestetiki – lidokain in benzokain. So zdravila, ki na sluznici lokalno zmanjšajo čutno zaznavo in preprečijo občutek bolečine na sluznici. Blokirajo prevajanje impulzov po živcih, med njimi tudi prevajanje po živcih za bolečino, s čimer odpravijo občutek bolečine. Prevajanje po živcu je blokirano, ker je celična membrana živca manj prepustna za natrijeve ione (4).
- Benzidaminijev klorid je molekula z nesteroidno kemijsko strukturo s protivnetnimi in analgetičnimi lastnostmi. Zavira sintezo prostaglandinov in s tem zmanjša lokalne

znake vnetja (kot so: bolečina, rdečina, oteklina, vroč občutek). Ima tudi zmeren lokalni anestetičen učinek (5).

- Flurbiprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo in je derivat propionske kisline. Deluje tako, da zavira sintezo prostaglandinov. Flurbiprofen ima pri človeku močne analgetične, antipiretične in protivnetne lastnosti (6).
- Islandski lišaj vsebuje preko 50 % vodotopnih sluzi, med katerimi sta najpomembnejša polisaharida lihenin in izolihenin. V drogi so tudi aromatske lišajne kisline grenkega okusa, kot so cetrarna in protocetrarna kislina, ter alifatske lišajne kisline (protoliheterinska in usninska kislina). Drogo islandskega lišaja uporabljamo za umirjanje vnete ustne in žrelne sluznice ter pri spremljajočem suhem kašlju. Sluzi zaščitijo sluznico pred draženjem, lišajske kisline pa delujejo blago protimikrobno (7).

Zdravila z zgoraj naštetimi učinkovinami delujejo lokalno, saj jih apliciramo neposredno na boleče mesto (preglednica 1). Njihov učinek nastopi hitro, delujejo pa krajši čas. Sistemska izpostavljenost posamezni učinkovini je majhna, zato so tudi neželeni učinki redki. Kadar je bolečina v žrelu izrazita ali jo spremljajo še drugi znaki virusnega vnetja (npr. povišana telesna temperatura, glavobol, itd.), lahko bolnikom svetujemo tudi sistemske analgetike. Ti se lahko uporabljajo samostojno ali v kombinaciji z lokalno delujočimi zdravili za lajšanje bolečin v žrelu. Odrasli in otroci se lahko samozdravijo s paracetamolom ali ibuprofenom, acetilsalicilna kislina in drugimi nesteroidnimi antirevmatikami (npr. naproksen) pa se lahko za samozdravljenje uporabljajo le nad 12. letom starosti. Nesteroidni antirevmatikami imajo sicer dodatno protivnetno delovanje, a hkrati tudi več kontraindikacij zaradi možnih neželenih učinkov teh zdravil. Ne svetujemo jih bolnikom z želodčnimi težavami ali zgodovino želodčnih težav (GERB, ulkus, krvavitve), pri hudi jetrni ali ledvični okvari, pri hudem srčnem popuščanju, pri občutljivosti za salicilate in druga nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila in v zadnjem trimesečju nosečnosti. V teh primerih svetujemo paracetamol, kjer je kontraindikacija le hujša jetrna insuficienca (Child-Pugh \geq 9) (8, 9). Za samozdravljenje vnetega in bolečega žrela se lahko uporabljajo tudi različne zdravilne rastline ali njihove izvlečke, predvsem list žajblja, islandski lišaj, korenino navadnega sleza, različne vrste ehinacej, zel materine dušice ali timijana. Samozdravljenje lahko traja največ teden dni. Če v tem času ni prišlo do izrazitega izboljšanja, bolnika napotimo k zdravniku. Bolnika moramo napotiti k zdravniku, če:

- gre za otroka, mlajšega od dveh let,
- bolečine in vnetje v žrelu trajajo več kot teden dni (z ali brez samozdravljenja),



Preglednica 1: Zdravila za lokalno samozdravljenje vnetega in bolečega žrela (2, 3, 4, 5, 6).

Table 1: Medicines for local self-medication of sore and inflamed throat (2, 3, 4, 5, 6).

| UČINKOVINE ALI KOMBINACIJE UČINKOVIN | FARM. OBLIKA | ODMERJANJE | POSEBNA OPOZORILA |
|---|-----------------------|--|---|
| 120 mg kalcijevega pantotenata | pastile | nad 12 let: do 3x na dan 1 pastilo | |
| 2 mg klorheksidinijevega glukonata in 0,5 mg lidokainijevega klorida v 1 mL | oralno pršilo | nad 12 let: 3–5 pritiskov 6–10x na dan 6–12 let: 2–3 pritiske 3–5x na dan | Razmak med uporabo in umivanjem zob vsaj 30 min. |
| 5 mg klorheksidinijevega glukonata in 1 mg lidokainijevega klorida v | pastile | nad 12 let: 6–10 pastil dnevno 5–12 let: 3–5 pastil dnevno | |
| 10 mg/mL povidon-joda | raztopina za grgranje | 5 mL zdravila grgrati vsaj 30 sekund 3–4x na dan | Ne smejo uporabljati otroci in osebe, ki niso zmožne nadzorovati refleksa požiranja. |
| 1,2 mg diklorobenzilalkohola, 0,6 mg amilmetakrezola, 5,90 mg levomentola | pastile | nad 6 let: do 6 pastil na dan | |
| 1,5 mg benzidaminijevega klorida, 5 mg cetilpiridinijevega klorida v 1 mL | oralno pršilo | nad 12 let: 1–2 potiska 3–5x na dan 6–12 let: 1 potisk 3–5x na dan | Razmak med uporabo in umivanjem zob vsaj 30 min. Ne z mlekom (zmanjšuje protimikrobno učinkovitost cetilpiridinijevega klorida). |
| 3 mg benzidaminijevega klorida, 1 mg cetilpiridinijevega klorida | pastile | nad 12 let: 3–4 pastile dnevno 6–12 let: 3 pastile na dan | Razmak med uporabo in umivanjem zob vsaj 30 min. Ne z mlekom (zmanjšuje protimikrobno učinkovitost cetilpiridinijevega klorida). |
| 5 mg benzokaina, 1 mg cetilpiridinijevega klorida | pastile | nad 12 let: do 8 pastil na dan 6–12 let: do 4 pastile na dan | Ne z mlekom (zmanjšuje protimikrobno učinkovitost cetilpiridinijevega klorida). |
| 1 mg benzalkonijevega klorida | pastile | nad 12 let: do 8 pastila na dan 10–12 let: do 6 pastila na dan 6–10 let: do 4 pastile na dan | Ne z mlekom (zmanjšuje protimikrobno učinkovitost benzalkonijevega klorida). |
| 0,6 mg amilmetakrezola, 1,2 mg 2,4-diklorobenzilalkohola, | pastile | odrasli: do 12 pastil na dan 6–18 let: do 6 pastil na dan | |



| UČINKOVINE ALI KOMBINACIJE UČINKOVIN | FARM. OBLIKA | ODMERJANJE | POSEBNA OPOZORILA |
|---|-----------------------|---|--|
| 1,5 mg benzidaminijevega klorida v 1 mL | raztopina za grgranje | 15 ml (1 jedilna žlica) nerazredčene raztopine 2–3x na dan grgrati 30 sekund | Ne smejo uporabljati otroci in osebe, ki niso zmožne nadzorovati refleksa požiranja. |
| 1,5 mg benzidaminijevega klorida v 1 mL | oralno pršilo | nad 12 let: 4–8 razprškov 2–6x na dan 6–12 let: 4 razprški 2–6x na dan mlajši od 6 let: 1 razpršek na 4 kg telesne mase; do največ 4 razprške 2–6x na dan | |
| 3 mg benzidaminijevega klorida v 1 mL | oralno pršilo | nad 12 let: 2–4 razprški 2–6x na dan 6–12 let: 2 razprška 2–6x na dan mlajši od 6 let: 1 razpršek na 8 kg telesne mase; do največ 2 razprška 2–6x na dan | |
| 3 mg benzidaminijevega klorida | pastile | odrasli in otroci nad 6 let: do 3 pastile dnevno | |
| 8,75 mg flurbiprofena | pastile | nad 12 let: do 5 pastil na dan | Ne sočasno z acetilsalicilno kislino in drugimi nesteroidnimi antirevmatiki. |

- težava se pojavlja več kot 4x letno, ne glede na letni čas, brez spremljajočih znakov prehlada,
- težave so se ponovile prej kot v enem mesecu po končanem zdravljenju z zdravili,
- je prisotna hripavost dlje kot tri tedne,
- se težave ponavljajo pri kadilcih,
- je prisotna močna nenadna bolečina in težko požiranje,
- bolnik uporablja zdravila, ki so lahko vzrok vnetja ustne sluznice (antibiotiki, pršilniki z glukokortikoidi) (7).

3 BOLEČINE V ŽELODCU

Bolečina, ki izvira iz želodca, je lahko pogosto posledica dispepsije ali gastroezofagealne refluksne bolezni. Dispepsija je skupek težav oziroma nelagodja v zgornjem delu trebuha. Bolniki zaznajo bolečino, napihnjenost, hitro sitost po jedi in/ali slabost.

GERB se razvije, ko vračanje želodčne vsebine v požiralnik povzroča poškodbe sluznice požiralnika in/ali simptome. GERB sodi med najpogostejše kronične bolezni, s prevalenco v zahodnem svetu med 20 in 30 % (3).

Na nastanek GERB-a vplivajo številni dejavniki. Glavna fiziološka prepreka za preprečevanje vračanja želodčne vsebine v požiralnik je spodnji požiralnikov sfinkter (angl. *lower esophageal sphincter* – LES), ki je funkcionalna enota in pomeni povečan tonus gladkih mišic v zadnjih nekaj centimetrih požiralnika. Spodnji požiralnikov sfinkter se sprošča sočasno s sproščanjem zgornjega požiralnikovega sfinktra pri požiranju in spontano. Gastroezofagealni refluks je tako postprandialno fiziološki, značilno je kratkotrajen in asimptomatski. Pri bolnikih z GERB-om je spodnji požiralnikov sfinkter pogosteje ohlapnejši in se pogosteje spontano sprosti (10).

Glavna simptoma pri GERB-u sta občutek pekoče bolečine za prsnico ali zgaga in zatekanje vsebine želodca (kislina in hrane) po požiralniku nazaj do ust, čemur pravimo regurgitacija. Pojavljajo pa se lahko tudi ekstraesofagealni sindromi, kot so: kronični kašelj, laringitis, astma, erozija zob (10, 11).

Če se tipični simptomi dispepsije ali GERB-a pojavljajo prvič pri odrasli osebi, ki je mlajša od 45 let, in ni prisotnih drugih resnejših znakov, lahko takemu bolniku svetujemo samozdravljenje. Bolnika moramo napotiti k zdravniku, če:

- gre za otroke, mlajše od 12 let,
- gre za bolnike, starejše od 45 let, pri katerih so se težave pojavile prvič,

- nosečnice in doječe matere,
- težave so se pojavile nenadoma, brez jasnega vzroka,
- težave trajajo dlje kot 14 dni,
- težave se ponavljajo več kot 3–4x letno,
- težave so se ponovile prej kot v enem mesecu po končanem zdravljenju z zdravili,
- so prisotni drugi alarmantni znaki (težko požiranje, zatičanje hrane v požiralniku, pojav krvi v blatu ali temno, črno blato, izguba telesne teže brez jasnega vzroka, stalno spremljajoče in ponavljajoče se bruhanje, izguba apetita, splošna utrujenost, telesna aktivnost poslabša težave),
- bolnik uporablja zdravila, ki so lahko vzrok težavam (npr. nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina, bisfosfonati, zdravila z železom, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati) (3, 11).

Za samozdravljenje želodčnih težav sta trenutno v Sloveniji na voljo dve skupini zdravil, antacidi in zaviralec protonske črpalke. Poleg zdravil so pomembni tudi nefarmakološki ukrepi, ki lahko pripomorejo k lajšanju želodčnih težav. Bolnikom svetujemo izogibanje hrani, ki lahko sproži težave (kava, čokolada, pikantna hrana, gazirana pijača, mastna hrana), izogibanje hrani vsaj 3 ure pred spanjem, dvignjeno vzglavje ponoči, zlasti, če so težave ponoči, izogibanje velikim obrokom oziroma redne manjše obroke večkrat na dan, zmanjšanje prekomerne telesne teže, izogibanje tesnim oblačilom, opustitev kajenja, izogibanje stresnim dogodkom in izogibanje nesteroidnim antirevmatikom (3, 11, 12).

Antacidi so zdravila, ki vsebujejo magnezijeve, aluminijeve in kalcijeve spojine oziroma njihove kombinacije. Delujejo tako, da nevtralizirajo želodčno kislino in tako zmanjšajo kislost želodčnega soka. Njihov učinek nastopi zelo hitro, že v nekaj minutah, hkrati pa tudi hitro izzveni, saj ne traja več kot nekaj ur. To pomeni, da jih je potrebno jemati večkrat dnevno, najbolje po obrokih in pred spanjem. Pri dolgotrajnejši uporabi višjih odmerkov magnezij vsebujočih antacidov se lahko pojavljata driska in hipermagnezemija, zaužitje večjih količin kalcijevega karbonata pa lahko vodi v hiperkalcemijo, alkalozo in akutno ali kronično odpoved ledvic. Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo lahko pride pri uporabi aluminijevega hidroksida do kopičenja aluminijevih ionov in posledično do nevrotoksičnosti in anemije. Aluminijev hidroksid preprečuje absorpcijo fosfata v črevesju, kar lahko vodi v hipofosfatemijo (12, 13).

Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) so najmočnejši zaviralci izločanja želodčne kisline. Edini predstavnik ZPČ, ki je v Sloveniji registriran tudi za samozdravljenje, je pantoprazol. Pantoprazol je substituiran benzimidazol, ki zavira izločanje

klorovodikove kisline v želodcu. Pantoprazol se v svojo aktivno obliko pretvori v kislem okolju parietalnih celic, kjer zavira encim H^+ , K^+ -ATP-azo, to je končna stopnja pri tvorbi klorovodikove kisline v želodcu. Zaviranje je odvisno od odmerka in vpliva tako na primarno kot na spodbujeno izločanje želodčne kisline. ZPČ so najučinkovitejši, če jih zaužijemo zjutraj na tešče, saj je takrat količina H^+ , K^+ -ATP-az največja (13, 14). Možni neželeni učinki so: povečano tveganje za bakterijske okužbe prebavil, zelo redki subakutni kožni eritematozni lupus, hipomagnezemija, zmanjšana absorpcija kalcija in povečano tveganje za zlome, zmanjšana absorpcija vitamina B_{12} . Ti neželeni učinki se večinoma pojavljajo pri večmesečni ali celo večletni uporabi ZPČ. Samozdravljenje s pantoprazolom svetujemo za največ 14 dni (14, 15).

V Sloveniji je registrirano tudi zdravilo naravnega izvora v obliki peroralnih kapljic, ki vsebuje izvlečke devetih različnih zdravilnih rastlin: obrečni grenik, zdravilni gozdni koren, pravo kamilico, navadno kumino, pegasti badelj, navadno meliso, poprovo meto, krvavi mleček in golostebelni sladki koren. Indicirano je za zdravljenje funkcionalnih in z motiliteto povezanih gastrointestinalnih motenj, kot sta funkcionalna dispepsija in sindrom razdražljivega črevesja ter za podporno simptomatsko zdravljenje gastritisa. Te motnje se večinoma izražajo kot bolečine v želodcu, občutek polnosti, napihnjenost, gastrointestinalni krči, navzea in zgaga. Obrečni grenik (*Iberis amara*) poveča osnovni tonus nestimuliranih ali slabo stimuliranih segmentov, s čimer bi lahko razložili delovanje zdravila na simptome, kot sta občutek polnosti in napihnjenosti. Do relaksacije močno stimuliranih segmentov pride predvsem zaradi spazmolitičnih lastnosti ekstraktov drugih rastlin v zdravilu. Posamezne sestavine zdravila se vežejo na specifične serotoninske, deloma pa tudi na muskarinske in opioidne receptorje. Zvišuje koncentracijo zaščitnih prostaglandinov in mucinov, znižuje koncentracijo za sluznico škodljivih levkotrienov in zavira tvorbo želodčne kisline, s čimer bi lahko razložili delovanje zdravila na simptome, povezane s kislino, kot je na primer zgaga. Ugotovili so še protivnetno delovanje, ki je posledica zaviranja delovanja 5-lipooksigenaze, ter karminativno, antioksidativno in antibakterijsko delovanje. V zgornjem delu želodca (korpus in fundus) so dokazali spazmolitični učinek, v spodnjem delu želodca (antrum) pa prokinetični učinek (16).

V lekarnah imamo na voljo tudi številne izdelke, ki vsebujejo zdravilne rastline ali njihove izvlečke. Za lajšanje želodčnih težav se uporablja npr. cvet prave kamilice, korenina golostebelnega korena, korenina rumenega svišča, zel navadne tavžentrože, korenina navadnega regrata in še bi lahko na-

števali. Med omenjene izdelke sodijo različni galenski izdelki, najpogosteje čaji in peroralne kapljice, vedno več pa je izdelkov, ki so registrirani kot medicinski pripomočki. Ti so v obliki peroralnih suspenzij, gelov ali žvečljivih tablet in lahko poleg zdravilnih rastlin in njihovih izvlečkov vsebujejo tudi alginat, natrijev hidrogenkarbonat, silicijev dioksid in druge sestavine (3).

4 BOLEČINE V ČREVESJU

Bolečine v prebavnem traktu lahko povzročata tudi prevelika količina plinov, kar bolniki opisujejo kot napenjanje, napihnjenost, občutek polnega trebuha ali kruljenja in pretakanja po črevesju. Težave pogosto spremljajo tudi spahovanje.

V prebavnem traktu se nahaja približno 200 mL plinov, ki so v večini sestavljeni iz 5 različnih plinov – dušika (N_2), kisika (O_2), ogljikovega dioksida (CO_2), vodika (H_2) in metana (CH_4). Največji delež plinov vnesemo v telo s požiranjem med hranjenjem, predvsem ko jemo prehitro, lahko pa tudi pri žvečenju žvečilnih gumijev in kajenju. Zrak, ki ga požremo, je glavni vir N_2 in O_2 . V lumnu črevesja se zaužita hrana pod vplivom bakterij razgrajuje in tako nastajajo CO_2 , H_2 in CH_4 . Nekaj plinov prehaja v črevesje tudi iz krvi in obratno. Povečana količina plinov v črevesju je lahko posledica prevelikega požiranja zraka, povečanega nastajanja plinov v črevesju zaradi slabe absorpcije hranil ali slabše absorpcije plinov zaradi obstrukcije (11, 17).

Bolnikom, ki imajo težave z napenjanjem, najprej svetujemo različne nefarmakološke ukrepe. Uživajo naj več obrokov dnevno, ki so manj obilni, hrano naj uživajo počasi in jo dobro prežvečijo, izogibajo naj se obrokom pred spanjem, zmanjšajo vnos težko prebavljive hrane (npr. stročnice, zelje, sladila), izogibajo naj se kavi, gaziranim pijačam, alkoholom, kajenju, mastni hrani in postopoma povečajo vnos vlaknin (11, 17).

Bolniki si lahko težave lajšajo z zdravili, ki vsebujejo aktivno oglje ali simetikon. Aktivno oglje je farmakološko neaktivna snov, ki se ne absorbira iz prebavil. Po peroralni uporabi ima veliko kapaciteto vezave toksinov in plinov, zmanjša sistemsko absorpcijo teh spojin in poveča njihovo izločanje prek prebavil. Bolnik lahko zdravilo jemlje do 7 dni (18).

Simetikon je kemijsko dimetikon z dodatkom silicijevega dioksida. Dimetikon je stabilen, površinsko aktiven polidimetilsiloksan. Ta spremeni površinsko napetost zračnih

mehurčkov v masi hrane in v sluzi prebavil, zato mehurčki razpadejo. Sproščeni plin se tako lahko absorbira skozi črevesno steno in izloči s črevesno peristaltiko. Simetikon deluje zgolj fizikalno, ni vpleten v kemične reakcije in je farmakološko inerten (19).

Tudi mlečnokislinske bakterije lahko z obnovo mikrobiote olajšajo naštetih težave. Bolnikom lahko svetujemo tudi različne pripravke na osnovi zdravilnih rastlin, kot so: navadna melisa, navadna kumina, poprova meta, navadni komarček, vrtni janež.

Samozdravljenje lahko traja največ 7 dni. Če v tem času ne pride do izboljšanja, bolnika napotimo k zdravniku. Bolnik mora obiskati zdravnika, če:

- so se težave pojavile nenadoma brez pravega vzroka ali se nenadoma močno poslabšajo,
- se težave ponavljajo (vsaj 3 dni v mesecu zadnje 3 mesece),
- se težave ponavljajo več kot 3–4-krat letno,
- težave so se ponovile prej kot v enem mesecu po končanem zdravljenju z zdravili,
- so prisotni še drugi simptomi/znaki (ponavljajoče se bruhanje, dolgotrajna driska ali zaprtje, izmenjava driske in zaprtje, izguba telesne teže, kri v blatu ali črno blato, sočasna splošna utrujenost, bolečina v trebuhu neznanega izvora),
- gre za nosečnico ali doječo mater,
- po 7 dneh samozdravljenja ni prišlo do izboljšanja (3, 11).

Pogosta težava so tudi kolike pri dojenčkih, saj se pojavljajo pri 10–40 % dojenčkov. Dojenčkova prebavila se postopoma razvijajo, peristaltika je pospešena, dojenčki lahko med hranjenjem zaužijejo preveč zraka, lahko pa gre tudi za laktozno intoleranco ali intoleranco na mlečne beljakovine. Staršem lahko svetujemo uporabo probiotikov (predvsem *Lactobacillus GG*), peroralne kapljice z laktazo (encim, ki razgrajuje laktozo), kapljice s simetikonom in kapljice, ki vsebujejo izvlečke iz zdravilnih rastlin, kot so: janež, kumina, komarček ali čaje in čajne mešanice iz teh zdravilnih rastlin (20).

Zaprtje bolniki opisujejo kot težavno in lahko tudi boleče odvajanje manjših količin suhega in trdega blata. Pogostost odvajanja blata je pri ljudeh zelo različna in lahko variira od 3-krat dnevno do 3-krat tedensko. Ko se pri posamezniku pojavi zaprtje, postane njegova frekvenca odvajanja redkejša in neredna. Zaprtje lahko spremlja tudi močnejše napenjanje, da se doseže izločanje blata, občutek nepopolne izpraznitve črevesa in napihnjenost. Prvi ukrepi so nefarmakološke narave. Pomembno je redno uživanje hrane, bogate z vlakninami, zadostno uživanje tekočine (odrasli vsaj 2 litra na dan) in zadostno gibanje. Bolniki, ki imajo te-



žave z zaprtjem, morajo tudi redno oditi v toaletni prostor in si vzeti dovolj časa za opravljanje svoje potrebe. Če ti ukrepi ne zadostujejo, imamo v lekarnah na voljo tudi različna odvajalna sredstva.

Odvajala, ki povečujejo volumen blata, delujejo mehansko. Z raztezanjem stene črevesa spodbujajo njegovo motiliteto, hkrati mehčajo blato in omogočajo njegovo lažje drsenje. Med tovrstna odvajala sodijo rastlinska semena, ki vsebujejo sluzi in nabrekajo (npr. indijski trpotec, laneno seme, otrobi).

Osmozna odvajala osmotsko vežejo vodo oziroma povzročajo izločanje vode in elektrolitov iz črevesne stene v

svetlino črevesa. Pri tem povečajo volumen blata in ga mehčajo. Med osmozna odvajala sodijo laktuloza, magnezijev sulfat, makrogoli, manitol, sorbitol in glicerol.

Bisakodil sodi med kontaktna ali stimulatívna odvajala in je derivat difenilmetana. Po hidrolizi v debelem črevesu spodbudi peristaltiko kolona ter pospeši zbiranje vode in posledično elektrolitov v svetlini kolona. Ti učinki spodbudijo iztrebljanje, skrajšajo čas prehoda vsebine in blato zmehčajo. Med kontaktna odvajala spadajo tudi antrakinonski glikozidi, ki jih najdemo v seni (senozidi) in krhliki (frangulozidi). V tankem črevesu se ne absorbirajo. Bakterije v debelem črevesu jih pretvorijo v aktivni presnovek, ki spodbuja gi-

Preglednica 2: Učinkovine in zdravilne rastline za samozdravljenje zaprtja (3, 22).

Table 2: Active substances and medical plants used for self-medication of constipation (3, 22).

| UČINKOVINA/ ZDRAVILNA RASTLINA | ODMERJANJE ZA ODRASLE | ZAČETEK DELOVANJA | STAROST BOLNIKA PRI SAMOZDRAVLJENJU | OPOZORILA |
|---|---|--|--|--|
| indijski trpotec | do 3,5 g vlaknin dnevno | 12–72 ur | od 12. leta dalje | sočasno piti dovolj tekočine |
| laneno seme | 1/2 do 1 veliko žličico semen | 18–24 ur | od 6. leta dalje | sočasno piti dovolj tekočine |
| laktuloza | 5–15 mL (otroci) 15–45 mL dnevno (odrasli) | 24–48 ur; če zaužijemo zjutraj na tešče 15–30 mL razredčeno z 2 dcL vode, soka, čaja, nastopi učinek v dveh urah | od 2. leta starosti (mlajši po posvetu z zdravnikom) | sočasno piti dovolj tekočine. |
| makrogol | 8,5 do 34 gramov v 200 mL tekočine | 1–4 dni | od 2. leta starosti | |
| glicerol | 1 svečko (za otroke oz. za odrasle) na dan | 15–30 minut | od 2. leta starosti (mlajši otroci po nasvetu zdravnika) | |
| magnezijev sulfat | 5 (otroci) –15 g raztopiti v 2 dcL vode 1x dnevno | 0,5–3 ure | od 6. leta starosti | previdnost pri ledvični insuficienci in motnjah elektrolitskega ravnovesja |
| bisakodil | 1–2 tableti dnevno 1 svečka dnevno | 6–12 ur 10–30 minut | od 12. let dalje (od 4–12 let po nasvetu zdravnika) | |
| sena | 1 tableto ali čajno žličko čaja na dan | 6–12 ur | od 12. leta dalje | |
| natrijev hidrogenkarbonat/ natrijev dihidrogenfosfat | 1 svečko (za otroke oz. za odrasle) na dan | 15–30 minut | od 2. leta starosti (mlajši otroci po nasvetu zdravnika) | |

bljivost v debelem črevesu, zavira absorpcijo vode in elektrolitov v epitelne celice debelega črevesa in spodbuja njihovo izločanje v svetlino črevesa.

Kombinacija natrijevega hidrogenkarbonata in natrijevega dihidrogenfosfata deluje s fizično indukcijo refleksa za izpraznitev črevesa, ki jo povzroči sproščanje ogljikovega dioksida ob stiku svečke z vlago.

Bolniki se lahko samozdravijo največ 14 dni. Bolnik mora obiskati zdravnika, če:

- gre za otroke, mlajše od 2 let,
- nosečnost, dojenje,
- težave so se pojavile nenadoma brez jasnega vzroka,
- so prisotni alarmantni znaki (nenadno izgubljanje telesne mase, sum na zaporo črevesa, bruhanje, kri v blatu, izmenjava zaprtja in driske, močni krči ali bolečine, povišana telesna temperatura),
- kljub samozdravljenju in upoštevanju spremenjenih prehranskih in življenjskih navad težave vztrajajo,
- uporablja zdravila, ki so lahko vzrok zaprtja (npr. zdravila z železom, opioidi, antiparkinsoniki itd.) (3).

Bolečine lahko povzročata tudi driska. Drisko definiramo kot tri ali več odvajanj tekočega blata v 24 urah s prisotnim vsaj enim dodatnim simptomom (trebušni krči, boleče napenjanje, slabost, bruhanje, nujnost pri odvajanju blata). O akutni driski govorimo, če težave tajajo manj kot dva tedna, o vztrajajoči (perzistentni) driski, če težave trajajo 2–4 tedne in o kronični driski, če težave trajajo več kot štiri tedne. Prvi in najpomembnejši ukrep je zagotavljanje ustrezne hidracije. V ta namen se uporabljajo peroralne rehidracijske soli, ki vsebujejo natrijeve in kalijeve soli v kombinaciji z glukozo (22, 24).

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki imajo ob zaužitju zadostne količine ugoden vpliv na gostitelja. Mehanizmi delovanja probiotikov še niso popolnoma poznani. Vemo pa, da probiotiki zavirajo rast in vezavo patogenih bakterij na epiteljske stene črevesa, izboljšajo barierno funkcijo črevesa in modulirajo imunski sistem. Uživanje probiotikov je zato priporočljivo tako pri driski (predvsem *Lactobacillus GG* in *Saccaromyces boulardii*) kot pri napenjanju in zaprtju (predvsem *Bifidobacterium*) (21, 22, 24).

Racekadotril je predzdravilo, ki mora hidrolizirati v aktivni presnovek tiorfan. Tiorfan zavira enkefalinazo, celičnomembransko peptidazo, prisotno v različnih tkivih, predvsem v epiteliju tankega črevesa. Racekadotril je črevesna protisekrecijska učinkovina. V črevesu zmanjša hipersekrecijo vode in elektrolitov in ne vpliva na bazalno sekrecijsko aktivnost. Primeren je za samozdravljenje driske pri odraslih (25).

Za lajšanje težav pri driski imamo na voljo tudi različne medicinske pripomočke. Ti vsebujejo predvsem snovi, ki imajo

veliko sposobnost absorpcije, kot so glina ali polimetilsiloksan. Če je driska posledica zastrupitve s hrano, se v praksi pogosto uporablja medicinsko oglje. Svetujemo lahko tudi pripravke iz zdravnih rastlin, ki vsebujejo črešlovine. Mednje spadajo posušeni plodovi borovnice, listi čajevca, zel navadne plahtice, listi robide in še druge.

Bolnika moramo napotiti k zdravniku, če:

- gre za otroka, mlajšega od 3 mesecev,
- traja dlje kot 3 dni,
- se pojavi krvava driska,
- so prisotni krči in hude bolečine,
- se pojavi znaki dehidracije,
- če traja samozdravljenje pri odraslih več kot 2–3 dni, pri otrocih od 3 mesecev do 1 leta dlje kot 1 dan ali pri starostnikih dlje kot 2 dni (3).

5 SKLEP

Ker je prebavni sistem kompleksen in obsega različne organe, so lahko tudi težave, povezane z njim, raznovrstne. Za lajšanje tovrstnih težav se bolniki pogosto obračajo po nasvet na lekarniškega farmacevta. Najpogosteje želijo nasvete za lajšanje bolečine v žrelu, lajšanje pekoče bolečine ob zgagi ali težav pri napenjanju. Pri samozdravljenju nosimo farmacevti veliko odgovornost, saj smo velikokrat mi tisti, ki bolniku svetujemo in ga usmerjamo. Zato je izjemnega pomena, da prepoznamo obseg bolnikovih težav in zaznamo tiste alarmantne znake, simptome in okoliščine, ko moramo bolnika napotiti k zdravniku.

6 LITERATURA

1. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T: Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: Suppl 1: 1–27.
2. Centralna baza zdravil. Panthol tablete smpc. Dostopano maja 2020. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CDD9D0F19636EA09C12579C2003F60B1/\\$File/s-300203.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CDD9D0F19636EA09C12579C2003F60B1/$File/s-300203.pdf).
3. Pisk N. Samozdravljenje-priročnik za bolnike. Slovensko farmacevtsko društvo. Ljubljana 2011. 189–201.
4. Centralna baza zdravil. Septolete plus smpc. Dostopano maja 2020.



- [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F34FCF4EB7076689C12579C2003F6775/\\$File/s-018498.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F34FCF4EB7076689C12579C2003F6775/$File/s-018498.pdf).
5. Centralna baza zdravil. Septabene pastile smpc. Dostopano maja 2020.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/939A4FFE81DB0547C1257F0D00052E03/\\$File/s-300233.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/939A4FFE81DB0547C1257F0D00052E03/$File/s-300233.pdf).
 6. Centralna baza zdravil. Strepfen smpc. Dostopano maja 2020.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7107299FEF3D133CC12579EC0020015C/\\$File/s-023535.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7107299FEF3D133CC12579EC0020015C/$File/s-023535.pdf).
 7. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija – z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Slovensko farmacevtsko društvo. Ljubljana 2013. 158–161.
 8. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE smernice.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085>. Dostopano maja 2020.
 9. Stead W. Symptomatic treatment of acute pharyngitis in adults. UptoDate. Dostopano maja 2020.
<https://www.uptodate.com/contents/symptomatic-treatment-of-acute-pharyngitis-in-adults>.
 10. Košnik M et al. Pljuča in prebavila: zbornik sestanka. Ljubljana, Domus Medica, 9. maj 2019. Združenje pnevmologov Slovenije. Ljubljana 2019.
 11. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(7):567–578.
 12. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults.
<https://www.uptodate.com/contents/antiulcer-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-side-effects>. UptoDate. Dostopano maj 2020.
 13. Vakil NB: Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects. UpToDate. Dostopano maja 2020. <https://www.uptodate.com/contents/antiulcer-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-side-effects>.
 14. Centralna baza zdravil. Nolpaza control smpc. Dostopano maj 2020:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E907B0179EC65EE7C12579EC002004FD/\\$File/s-022708.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E907B0179EC65EE7C12579EC002004FD/$File/s-022708.pdf).
 15. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UptoDate. Dostopano maja 2020:
<https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>.
 16. Centralna baza zdravil. Iberogast peroralne kapljice smpc. Dostopano maja 2020.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7D5A88C0E5DB73A3C12579C2003F661D/\\$File/s-300202.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7D5A88C0E5DB73A3C12579C2003F661D/$File/s-300202.pdf).
 17. Abraczinskas D. Overview of intestinal gas and bloating. UptoDate. Dostopano maja 2020.
<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-intestinal-gas-and-bloating>.
 18. Centralna baza zdravil. Carbo medicinalis 150mg disperzibilne tablete smpc. Dostopano maja 2020.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C530089190326C23C12579C2003F4BC5/\\$File/s-022431.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C530089190326C23C12579C2003F4BC5/$File/s-022431.pdf).
 19. Centralna baza zdravil. Sab simplex 80mg žvečljive tablete. Dostopano maja 2020.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/81868F1AB195F181C12579C2003F4ADE/\\$File/s-022423.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/81868F1AB195F181C12579C2003F4ADE/$File/s-022423.pdf).
 20. Johnson JD, Cocker K, Chang E: Infantile colic: recognition and treatment. *Am Fam Physician*. 2015; 92(7): 577–582.
 21. Barfour Sartor R. Probiotics for gastrointestinal disease. UptoDate. Dostopano 10.9.2020. <https://www.uptodate.com/contents/probiotics-for-gastrointestinal-diseases>.
 22. Satich SC Rao: Constipation in the older adult. UptoDate. Dostopano 19.9.2020.
<https://www.uptodate.com/contents/constipation-in-the-older-adult?search=constipation>
 23. Guarino et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:132–152.
 24. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:602–622.
 25. Centralna baza zdravil. Hidrasec smpc. Dostopano 11.9.2020.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2A6F8AA044214E0EC1257A460082E9D2/\\$File/s-019338.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2A6F8AA044214E0EC1257A460082E9D2/$File/s-019338.pdf).

VLOGA ENTERALNE PREHRANE V SODOBNI KLINIČNI OBRAVNAVI POSEBNIH SKUPIN BOLNIKOV

THE ROLE OF ENTERAL NUTRITION IN THE TREATMENT OF SPECIFIC PATIENT GROUPS

AVTOR / AUTHOR:

Andrea Šetina, mag. farm.

Dolenjske lekarnе,

Kandijska cesta 1, 8000 Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrea.setina@dolenjske-lekarne.si

POVZETEK

Proteinska podhranjenost za bolnika predstavlja tveganje za slabšo prognozo, slabši izid zdravljenja in večjo smrtnost. Težava je pogosta, saj je v bolnišnici že ob hospitalizaciji 30 do 40 % bolnikov podhranjenih. Glavni vzrok podhranjenosti kroničnih bolnikov je poleg pomanjkanja apetita in malabsorpcije akutno in kronično vnetje s kaheksijo (rak, kronična ledvična bolezen, kronična vnetna črevesna bolezen). Ko zaradi vnetnih procesov in povečanega katabolizma v telesu z običajno prehrano ne uspemo zadovoljiti energijskih potreb bolnika, je potrebna ustrezna in pravočasna prehranska intervencija. Z izbiro ustrezne prehranske formule za posameznega bolnika se lahko povečata mišična masa in moč, hkrati pa se zmanjšajo število zapletov in neželenih učinkov zdravljenja, čas hospitalizacije in stroški zdravljenja. Standardne polimerične prehranske formule se za različne skupine bolnikov razlikujejo glede na sestavo, energijsko vrednost, gostoto, vsebnost elektrolitov in osmolarnost. Za bolnike, ki imajo izrazito malabsorpcijo ali ne prenašajo proteinov, so primerne oligomerične formule s peptidi ali elementarne formule z aminokislinami. Prispevek obravnava vlogo različnih prehranskih formul v klinični prehrani specifičnih skupin bolnikov.

KLJUČNE BESEDE:

enteralna prehrana, kaheksija, polimerične formule, oligomerične formule, klinična prehrana

ABSTRACT

Protein-energy undernutrition poses a great risk for worse prognosis, treatment results and mortality. 30-40 % of hospitalized patients is already showing signs of undernutrition. Main cause of undernutrition in patients with chronic diseases is loss of appetite, malabsorption and acute or chronic inflammation characterized by cachexia (cancer, chronic kidney disease, inflammatory bowel disease). When energy requirements are not met by regular food intake due to inflammation-born increased catabolism, a prompt corresponding nutrition intervention is required to increase both muscle and fat mass. Moreover, nutritional support results in lower incidence of complications and treatment side effects as well as decreased hospitalization time and costs of treat-



ment. Standard formulas are intended for various groups of patients thus differing in composition, energy value, density, electrolyte concentration and osmolarity, while patients with severe malabsorption or protein intolerance benefit from oligomeric formulas containing peptides and elemental formulas containing amino acids. This article tackles the role of different oral nutritional supplements in clinical nutrition of specific patient groups.

KEY WORDS:

enteral nutrition, cachexia, polymeric formulas, oligomeric formulas, clinical nutrition

ALI STE VEDELI?

- V svetovnem merilu se srečujemo še z dvema tipoma podhranjenosti. Pri podhranjenosti tipa »marazem« (gr. *marasmus* – slaboten) zaradi zmanjšane energijskega vnosa pride do upada telesne mase z zmanjšanjem mišičnega in maščobnega tkiva, kar se odraža z zmanjšanim obsegom nadlakti in kožne gube. Poleg pomanjkanja beljakovin je navadno prisotno tudi pomanjkanje drugih hranil, podobno kot pri kroničnih vnetnih boleznih. Za podhranjenost tipa »kvašiorkor« (v ganskem dialektu *kwashiorkor* pomeni rdeči deček oziroma deček z rdečimi lasmi, kar je posledica depigmentacije las) je značilen zmanjšan vnos beljakovin. Gre za razmeroma pogost pojav v zahodni Afriki in drugih tropskih predelih, zanj pa so dovzetni predvsem majhni otroci po prenehanju dojenja. Kljub izgubi mišične mase je telesna teža lahko ohranjena na račun edemov, običajno pa kvašiorkor spremljajo tudi splošno pomanjkanje hranil, zamaščenost jeter in zastoj v rasti. Možna je kombinacija obeh tipov podhranjenosti.

1 UVOD

Zdrava in uravnotežena prehrana je osnova za zdrav način življenja. Medtem ko v razvitem svetu opažamo trend naraščanja prekomerno prehranjenih in debelih posameznikov, države v razvoju še vedno pestita lakota in podhranjenost. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO, *World Health Organization*) ocenjuje, da je lakota v letu 2018 pri-

zadela več kot 820 milijonov ljudi po vsem svetu, med katerimi so predvsem prebivalci južne Azije, Afrike in Latinske Amerike. Kljub izobilju razvitega sveta pa se tudi v evropskih državah srečujemo s pojmom podhranjenosti, ki se pojavlja predvsem pri hospitaliziranih in kroničnih bolnikih, ki zaradi bolezni ne morejo zaužiti ali absorbirati ustreznih količin hranilnih snovi, kar je povezano z večjo smrtnostjo. V zadnjih tridesetih letih smo razvili več učinkovitih pristopov, kako takšnim bolnikom zagotoviti zadosten vnos hranil s prehransko podporo v obliki prehranskih formul, ki se aplicirajo peroralno ali enteralno (1, 2).

2 PREHRANSKA PODPORA PRI PODHRANJENOSTI ZARADI BOLEZNI

Podhranjenost (angl. *undernutrition*) je definirana kot nezadosten vnos energije in hranil, kar se odraža na posameznikovem slabšem splošnem zdravstvenem stanju (1, 3). V evropskih državah se s podhranjenostjo najpogosteje srečujemo pri hospitaliziranih bolnikih, podatki pa kažejo, da je v bolnišnici že ob hospitalizaciji 30 do 40 % bolnikov podhranjenih (4, 5). Podhranjenost se pojavi zaradi pomanjkanja apetita, malabsorpcije ali akutnega (poškodbe, opekline, okužbe, sepsa) in kroničnega vnetja (rak, kronična ledvična bolezen, kronična vnetna črevesna bolezen ter AIDS (sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti) in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Vnetje v telesu pospeši katabolne procese oziroma razgradnjo glikogena, proteinov in maščobnih zalog ter sproži stresno aktivacijo nevroendokrinega sistema, kar se kaže s porastom hormonov kortizola, glukagona, ravnega hormona in noreadrenalina, kar poslabša inzulinsko rezistenco, edeme, hiperglikemijo in celjenje ran (1, 5, 6). Posebej ogroženi za razvoj podhranjenosti so otroci, starostniki, imunokompromitirani, kronični in onkološki bolniki ter posamezniki, ki so prestali več operacij zapored. Kriterij za blago podhranjenost je znižanje telesne mase (TM) za več kot 5 % v zadnjih 3 mesecih ob 75 % vnosu hrane (1, 5, 6, 7). Multifaktorski sindrom, ki je povezan s široko paleto kroničnih vnetnih bolezni, kot so rak ali okužba s HIV, imenujemo kaheksija (gr. slabo stanje).

Zaradi akutnih ali kroničnih vnetnih katabolnih procesov v telesu se povečajo energijske potrebe bolnika. Dnevne potrebe po energiji za aktivne osebe v povprečju znašajo 30 do 35 kcal/kg TM/dan, dnevne potrebe po proteinih pa 0,8 g proteinov/kg TM/dan. Višje potrebe po proteinih

imajo bolniki z akutnimi ali kroničnimi boleznimi in starostniki (5, 7). Za vse posameznike, ki z običajno prehrano ne zadostijo lastnim energijskim potrebam, je indicirana enteralna prehrana. Izraz zajema vse oblike prehranske podpore z živili za posebne zdravstvene namene (5, 7, 8). Številne študije, na podlagi katerih so zasnovane Smernice in priporočila Evropskega združenja za klinično prehrano (ESPEN, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), potrjujejo, da ustrezna in pravočasna prehranska intervencija, s katero se povečata mišična masa in moč, doprinese k manjšemu številu zapletov, skrajšanemu času hospitalizacije in okrevanja ter zmanjšanju neželenih učinkov in stroškov zdravljenja (5, 6). Največji učinek dosežemo, če prehransko podporo uvedemo že pred obsežno izgubo telesne mase, ko je bolnik v stanju prekaheksije, oziroma ko je v zadnjih šestih mesecih izgubil manj kot 5 % telesne mase (5).

3 PREHRANSKE FORMULE

Pripravke za prehransko podporo uvrščamo med **živila za posebne zdravstvene namene**, ki so razvrščena na pozitivno listo (P100 ali P70) ali vmesno listo (V) in jih lahko pooblaščen zdravnik predpiše na zeleni receptni obrazec v breme obveznega in dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Ceno živil za posebne zdravstvene namene, ki imajo določeno najvišjo priznano vrednost, krije zdravstveno zavarovanje le do najvišje priznane vrednosti, preostanek pa mora odrasel bolnik doplačati, kar za marsikoga predstavlja finančno breme (9, 10).

Prehranske formule se uporabljajo za primarno zdravljenje bolezni ali kot sekundarna terapija z namenom izboljšanja prehranskega statusa. Prehranske formule morajo imeti ustrezno gostoto, elektrolitsko sestavo, energijsko vrednost in osmolarnost, na voljo pa so v obliki napitkov, past, ploščic, prahu, kremnih pripravkov in drugih pripravkov (6, 12). Med **standardne (polimerične) prehranske formule** prištevamo visokokalorične oziroma visokoenergijske formule in specialne formule za določeno skupino bolnikov (z večjim deležem proteinov, lipidov) (1, 6, 7). Energijska vrednost v standardnih polimeričnih formulah s kompleksnimi molekulami je v povprečju 1 kcal/ml (12). Navadno so izoosmolarne (288-315 mOsm/kg vode), vendar pa osmolarnost lahko naraste v visokoenergijskih formulah (več kot 1,2 kcal/ml) ali v formulah s povečano vsebnostjo proteinov

ALI STE VEDELI?

- ITM ali indeks telesne mase (*Body Mass Index*, BMI), ki ga izračunamo po enačbi $ITM = TM / (TV)^2$ (TM, *telesna masa*; TV, *telesna višina*), ne podaja ocene deleža skeletnih mišic in maščobnega tkiva, zato ni zanesljiv za ljudi z velikim deležem mišične mase, edemi in dehidrirane bolnike. Za njih je bolj primeren izračun idealne telesne mase po naslednjih enačbah: idealna TM (moški) = 48 kg + 1,06 (za vsak cm nad 152 cm) ter idealna TM (ženske) = 45 kg + 0,905 (za vsak cm nad 152 cm). Pri posameznikih z izredno visokim ali nizkim ITM izračunamo prirejeno idealno TM: Prirejena idealna TM = 0,25 x (TM – idealna TM) +/- idealna TM.
- Bazalni metabolizem posameznika (energijske potrebe v mirovanju) je po definiciji količina toplote, ki jo telo proizvede na enoto časa, ko je organizem v mirovanju. Pri zdravih običajno znaša 60 do 72 kcal/h, pri sedečem delu se poveča za faktor 1,3, ob težkem delu pa za faktor 1,6 za ženske in za faktor 1,7 za moške. V primeru večjih opeklin se energijske potrebe povečajo za faktor 2,1.

(več kot 20 %), lipidov (več kot 40 %) in vlaknin (12). Standardne formule so brez glutena, laktoze, holesterola in purinov. Sestavljajo jih kompleksni ogljikovi hidrati (v deležu 50–55 %), kot je npr. škrob iz koruze, mlečni in sojini proteini (v deležu 15–20 %) ter srednje- in dolgoverižni trigliceridi (v deležu do 30 %), ki jih pridobivajo iz v prvem primeru kokosovega, v drugem pa iz rastlinskega in ribjega olja. **Oligomerične oziroma semielementarne formule** vsebujejo glukozo in njene polimere, hidrolizirane peptide in dipeptide ter srednjeverižne trigliceride (MCT, *medium chain triglycerides*), ki za oksidacijo ne potrebujejo karnitina in se zato lažje absorbirajo kot dolgoverižni (LCT, *long chain triglycerides*) (5, 8, 13). Sestavine oligomeričnih formul se absorbirajo v zgornjem delu tankega črevesa, zato se uporabljajo pri bolnikih z malasorpcijo, disfunkcijo pankreasa ali črevesja in kronično drisko. **Elementarne formule**, ki vsebujejo osnovne gradnike oziroma aminokisljine (AK), enostavne sladkorje in MCT, so se kot najbolj uporabne izkazale pri določenih presnovnih boleznih in alergiji na proteine. Navadno so manj priljubljene zaradi slabega okusa in uvrstitve v višji cenovni razred, zaradi višje osmolarnosti pa lahko povzročajo slabost in drisko (6, 7). Pregled prehranskih formul, ki so trenutno dostopne na slovenskem trgu, je razviden iz preglednicah 1, 2 in 3.



Preglednica 1: Pregled polimeričnih prehranskih formul, ki so dostopne na slovenskem trgu.

Table 1: Polymeric oral nutritional supplements available in Slovenia.

| Vrsta polimerične prehranske formule | Energijska vrednost | Indikacija | Primeri (viri) |
|---|---------------------------------------|--|------------------|
| standardna | 1 kcal/ml, 288–315 mOsm/kg vode | grozeča ali obstoječa podhranjenost ali motnje hranjenja | (14, 15) |
| z vlakninami | 1 kcal/ml | uravnavanje krvnega sladkorja | (14, 16) |
| visokokalorična | 1,5 kcal/ml | podhranjenost | (14, 15, 16, 17) |
| visokokalorična z vlakninami | 1,5 kcal/ml | podhranjenost, zaprtje | (16) |
| visokokalorična proteinska | 1,2–1,6 kcal/ml | proteinska podhranjenost, mišična šibkost | (14, 15, 16, 18) |
| visokokalorična proteinska z dodatkom imunomodulatorjev | 1,2–1,5 kcal/ml | onkološki bolniki | (14, 15, 16, 19) |
| visokokalorična proteinska z vlakninami | 1,2–2 kcal/ml (povprečno 1,5 kcal/ml) | proteinska podhranjenost, mišična šibkost, zaprtje | (14, 15) |
| proteinska | 1,3 kcal/ml | proteinska podhranjenost, rane, preležanine, opekline | (15, 16) |
| kompletna prehrana | 1 kcal/ml | kompletna prehrana za enteralno hranjenje (omogoča dnevni vnos 1000–1200 kcal/1000 ml) | (14, 15) |

Preglednica 2: Pregled specialnih polimeričnih prehranskih formul, ki so dostopne na slovenskem trgu.

Table 2: Special polymeric oral nutritional supplements available in Slovenia.

| Vrsta specialne polimerične prehranske formule | Energijska vrednost | Indikacija | Primeri (viri) |
|--|---------------------|---------------------------------|----------------|
| visokokalorična ↓ ogljikovi hidrati ↑ maščobe | 1,5 kcal/ml | pljučni bolniki | (14) |
| visokokalorična z vlakninami ↓ elektroliti (Na, K, fosfat) ↓ proteini koncentrirana | 1,8–2 kcal/ml | preddializni ledvični bolniki | (14, 15, 18) |
| visokokalorična proteinska z vlakninami elektroliti (Na, K, fosfat) koncentrirana | 1,5–2 kcal/ml | ledvični bolniki na hemodializi | (14, 16, 18) |

Prehranske formule se s pomočjo različnih dodatkov prilagajajo potrebam različnih skupin bolnikov. Formule, ki vsebujejo **probiotike** (bifidobakterije, mlečnokislinske bakterije), **prebiotike**, kot so fruktooligosaharidi, oligofruktoza in inulin, ter netopne **vlaknine**, pozitivno učinkujejo na prebavo, zmanjšajo incidenco driske in odpravljajo težave z zaprtjem, ki se pojavljajo pri iritabilnem črevesju in drugih črevesnih boleznih (14–16, 25). Topne vlaknine pripomorejo k izboljšanju glikemične kontrole. Nobena vrsta vlaknin pa ni primerna za bolnike z akutnim vnetjem in stenozo

črevesja, sindromom kratkega črevesja ali po operaciji črevesja (5).

Poseben pomen imajo formule z dodatki specifičnih hranil, kot so nukleotidi, omega-3 maščobne kisline, arginin, glutamin in beta-hidroksi-beta-metil-butirat (beta-HMB), ki določenim skupinam bolnikov omogočajo hitrejše okrevanje in pridobivanje mišične mase. Uživanje **nukleotidov** je koristno za regeneracijo imunskega sistema, dodatek **omega-3 maščobnih kislin** (EPA, eikozapentanojska kislina in DHA, dokozaheksanojska kislina) pa zmanjša pri-

sotnost vnetnih molekul (26, 27). Omega-6 maščobne kisline so zaradi vpliva na povečano agregacijo trombocitov kontraindicirane pri opeklinah, sepsi in srčni ishemiji (5, 13).

Arginin je aminokislina, ki aktivira makrofage, uravnava izločanje inzulina in ravnega hormona ter poveča prisotnost dušikovega oksida, ki je pomemben vazodilatator (5, 28). Nadomeščanje arginina v dnevnom odmerku 30 g prinaša korist bolnikom, ki so prestali operacijo ali težjo poškodbo. Glede na razhajajoče se študije ostaja uporaba arginina odsvetovana v primeru sepse, ker obstaja zaradi okrepljene vazodilatacije nevarnost hemodinamske nestabilnosti (26, 28).

Glutamin je aminokislina, ki predstavlja hranilo za hitro deleče se celice črevesja in imunskega sistema (5, 29). Učinek povečane mišične mase je koristen za bolnike s hudimi opekljami, poškodbami in večjimi ranami (diabetične rane, preležanine). Glutamin navadno dodajamo v dnevnom odmerku vsaj 15 g, in sicer v 2–3 odmerkih (0,2–0,5 g/kg TM), v obliki prahu (5, 15, 29).

Beta-HMB je metabolit levcina, ki preko signalne poti mTOR poveča sintezo proteinov v skeletnih mišicah, sam dodatek proteinov pa še dodatno okrepi učinek pridobivanja mišične mase, ki se navadno pokaže v treh mesecih. Jemanje beta-HMB v odmerku dvakrat dnevno po 1,5 g skrajša čas hospitalizacije in zmanjša smrtnost pri bolnikih s KOPB, koristen pa naj bi bil tudi pri srčnem popuščanju, po miokardnem infarktu in po operaciji kolka (30, 31).

Dodatki, kot so arginin, glutamin in beta-HMB, so priljubljeni tudi med zdravo populacijo, in sicer predvsem pri športnikih. Za športnike je tako optimalno 45 minut po vadbi zaužiti (visokokaloričen) proteinski napitek z dodatkom glutamina in arginina, ker sestavine pospešijo regeneracijo mišic, beta-HMB pa naj bi še dodatno povečal mišično moč zgornjega dela telesa (32, 33).

Zaradi povečanih energijskih potreb in potreb po proteinih, vitaminih in mineralih, občutljivosti na hiperosmolarnost formul ter nezrelosti ledvic in drugih organov potrebujejo otroci prehrano s prilagojeno sestavo in ustreznim razmerjem ogljikovih hidratov, maščob, proteinov, elektrolitov in mikrohranil (5, 34). **Pediatrične formule** vsebujejo mlečne proteine (kazein, sirotka), MCT ter aminokislina, pogosto pa imajo dodane še prebiotike (fruktooligosaharidi) in probiotike, omega maščobne kisline ter nukleotide (5, 35). Pediatrične prehranske formule so primerne za otroke, ki z običajnim hranjenjem ne zadostijo prehranskim potrebam, torej za otroke, ki so utrpeli večje poškodbe ali prestali operacijo, zaostajajo v rasti in razvoju, imajo ledvično, jetrno, srčno, pljučno ali maligno bolezen ter bolezen živčevja in prebavnega trakta, kot je Crohnova bolezen. Čeprav so standardne formule namenjene odraslim bolnikom, jih po priporočilu zdravnika lahko uporabljajo tudi otroci od šestega leta starosti dalje. Le v izjemnih primerih zdravnik svetuje uporabo formule za odrasle v prilagojenem odmerku tudi mlajšim otrokom (5). Podhranjenost otrok, ki jo opredelimo z vrednostjo ITM nižjo od 15. percentila, je povezana z večjo smrtnostjo in zastojem v rasti (5, 36).

Preglednica 3: Pregled drugih prehranskih formul, ki so dostopne na slovenskem trgu.

Table 3: Other oral nutritional supplements available in Slovenia.

| Vrsta prehranske formule | Energijska vrednost | Indikacija | Primeri (viri) |
|---|--|---|------------------------------|
| oligomerična z MCT | 1 kcal/ml | malabsorpcija | (14, 15, 16) |
| elementarna | cca. 0,7 kcal/ml (kot običajne mlečne formule) | alergija na mlečne proteine, elementarna prehrana za dojenčke | (20, 21) |
| Specifične prehranske formule in uporaba | | | |
| arginin, glutamin, beta-HMB: opekljne, rane; esencialne AK: sarkopenija; visokokalorične, koncentrirane formule, z razvejanimi AK, MCT in vlakninami: odpoved jeter; glutamin: kronične vnetne bolezni, kirurški posegi; ketogena dieta z veliko maščob: epilepsija; AO, vitamini D, E, K, A in minerali: cistična fibroza, insuficienca pankreasa, holestatična bolezen jeter; visokokalorična pediatrična prehranska formula: Crohnova bolezen pri otrocih; pediatrična prehranska formula z razvejanimi AK: holestatična bolezen jeter pri otrocih; hidrolizat kazeina: alergija na mlečne proteine; AK, MCT: alergija na mlečne proteine, malabsorpcija maščob; prehranska formula brez fenilalanina: fenilketonurija; prehranska formula brez metionina: homocistinurija | | | (15, 16, 18, 20, 22, 23, 24) |

4 KLINIČNA PREHRANA POSAMEZNIH SKUPIN BOLNIKOV

Pri določanju ustrezne klinične prehrane bolnika se uporabljajo smernice ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), ki obravnavajo prehransko podporo specifičnih bolnikov in bolezenskih stanj, kot je razvidno iz preglednice 4. Uživanje prehranske formule je svetovano pri večjih **kirurških posegih** v abdominalni votlini in presaditvi organa, saj na ta način dosežemo manjšo pojavnost okužb, večorganskih odpovedi, krajši čas hospitalizacije in manjšo smrtnost. Ob že prisotnih znakih podhranjenosti se priporoča, da poskusimo že 10 do 14 dni pred operacijo z visokokaloričnimi proteinskimi formulami popraviti prehranski status bolnika. V kolikor je potrebno predoperativno stradanje, bolnik lahko 12 ur pred posegom zaužije prehransko formulo (800 ml) in to ponovi še 2–4 ure pred operacijo (400 ml) (5, 37). Pri **onkoloških bolnikih**, ki uživajo visokokalorične formule s proteini in imunomodulatorji, se upočasni pojav kaheksije, hkrati pa so tudi manj pogosti neželeni učinki zdravljenja. Glede na literaturo dodatek prehranskih formul izboljša prehranski status in prenašanje zdravljenja pri bolnikih na obsevanju, ne pa tudi pri tistih, ki se zdravijo s kemoterapijo (5, 38).

Visokokalorične formule s proteini so primerne za vse, ki izgubljajo na mišični masi, predvsem pa za bolnike s **cistično fibrozo, ledvične bolnike na hemodializi in jetrne bolnike na peritonealni dializi ter bolnike z okužbo HIV** (5, 39, 40). Pri slednjih prehranska podpora, posebej v akutni fazi, zmanjša neželene učinke zdravil in izboljša gastrointestinalno simptomatiko. Tudi pri drugih resnih in dolgotrajnih **okužbah**, ki prizadenejo prehranski status bolnika, kot je tuberkuloza, je priporočljivo s formulami zaužiti dodatnih 600–900 kcal/dan (5, 40). Pri **kroničnih ranah in opeklinah** je pomembna zadostna hidracija ter uživanje proteinskih formul z glutaminom, mikrohranili in beta-HMB (41, 42). Koristni učinki prehranske podpore niso bili dokazani za srčne bolnike z izraženo kaheksijo (5). Medtem ko je pri bolnikih na hemodializi, podobno kot pri akutni ledvični odpovedi, prioriteto preprečevanje proteinske podhranjenosti in nadomeščanje mikrohranil, so za **predializne bolnike** s kronično ledvično boleznijo in omejitvijo uživanja tekočin primerne specialne koncentrirane prehranske formule, ki omogočajo hipoproteinsko dieto z nižjim vnosom elektrolitov (natrij, kalij, fosfat). Pri ledvični bolezni imajo vlaknine kardioprotektivni učinek (5, 13, 43, 44).

Bolniki z **jetrno cirozo, alkoholnim hepatitisom in akutno jetrno odpovedjo** imajo povečane energijske potrebe, hipokalorična prehrana pa je koristna za debele bolnike z zamaščenimi jetri (5, 45). Bolezen jeter z ascitesom zahteva solno dieto, zato so primerne slabo palatibilne formule slabega okusa z nizko vsebnostjo natrija. Pri kronični jetrni encefalopatiji je zaradi povečane koncentracije amonijaka v krvi priporočeno uživanje **razvejanih aminokislin (branched-chained amino acids, BCAA)**. BCAA oziroma levcin, izolevcin in valin so kompetitivni inhibitorji aromatskih aminokislin oziroma tirozina, zato izboljšajo encefalopatijo (5, 6).

Bolnikom s **KOPB** se tradicionalno priporoča dieta z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov na račun povečanih maščob, saj se na ta način zmanjša obremenitev pljuč z ogljikovim dioksidom. Ker je 25 do 40 % takšnih bolnikov podhranjenih, dosežemo povečano moč skeletnih in dihalnih mišic predvsem z uživanjem visokokaloričnih proteinskih formul ob zmerno povečani telesni aktivnosti, dodatno korist pa zelo verjetno prinašajo pripravki z glutaminom in beta-HMB (5, 7, 46, 47).

Za **sladkorne bolnike** so najbolj primerne formule, ki vsebujejo kompleksne ogljikove hidrate z nizkim glikemičnim indeksom, topne vlaknine, fruktozo namesto saharoze in mononenasičene maščobne kisline. Specifične formule diabetikom omogočajo boljši nadzor krvnega sladkorja in zmanjšajo incidenco okužb kritično bolnih bolnikov (5, 48). Formule, ki zadostijo specifičnim zahtevam ketogene maščobne diete z omejenim vnosom ogljikovih hidratov, so namenjene nevrološkim bolnikom z rezistentno **epilepsijo** (13). Malabsorpcija je skupna značilnost širokega spektra bolezni prebavnega trakta, ki lahko privede do podhranjenosti, pri otrocih pa tudi do zastoja v rasti. **Crohnovo bolezen**, ki je sistemska vnetna bolezen gastrointestinalnega trakta, pogosto spremljajo elektrolitsko neravnovesje in hipovitaminoze zaradi driske in steatoreje (5, 49). Značilno je pomanjkanje železa zaradi krvavitev ter folata in vitamina B₁₂, kar je med drugim lahko posledica jemanja protivnetnih zdravil, kot sta sulfasalazin in metotreksat. Prehranske formule pri bolnikih z vnetnimi črevesnimi boleznimi zmanjšajo neželene učinke zdravil, zmanjšajo črevesno prepustnost in omogočajo črevesni počitek. Smiselno je izbrati visokokalorične proteinske formule, ki omogočajo optimalno absorpcijo potrebnih hranil ob zagonu bolezni, izboljšajo prehranski status, bolnikom na dolgotrajni protivnetni terapiji s steroidi pa pomagajo vzdrževati remisijo bolezni. Oligomerične formule se uporabljajo le izjemoma, če bolnik ne prenaša polimernih (5, 50, 51). Pri **sindromu kratkega črevesa** pridejo v poštev prehranske formule v vzdrževalni (stabilizacijski)

fazi, saj z njimi zmanjšamo incidenco driske ter izboljšamo adaptacijo preostalega črevesa, za ulcerozni kolitis pa korist prehranske podpore ni dokazana (5, 50, 52). Motena absorpcija hranilnih snovi se pojavi tudi zaradi **vnetja trebušne slinavke**. Osnovni ukrep ob akutnem pankreatitisu je čajna pavza oziroma nekajdnevno stradanje, nato pa postopno uvajanje hrane (žolčna dieta z omejitvijo vnosa maščob) (5, 7, 53). Kronični pankreatitis ne zahteva nizkomaščobne diete, razen če se pojavi steatoreja. Zaradi terapevtskega dodajanja pankreatičnih encimov je odsvetovano uživanje vlaknin, ki vežejo encime in zmanjšajo njihovo učinkovitost, kar je potrebno upoštevati pri izbiri pre-

hranske formule (5, 53, 54). Prehranska podpora zmanjša obolenost in smrtnost **starostnikov**, predvsem če imajo preležanine oziroma razjede zaradi pritiska, če so prestali večjo ortopedsko operacijo (npr. zlom kolka), ali če so podhranjeni. Do podhranjenosti lahko pride tudi zaradi na videz banalnih težav z zobovjem, motoriko, disfagijo, okušanjem in vonjanjem (5, 55). Zaradi znižanega bazalnega metabolizma so nagnjeni k sarkopeniji, ki je definirana kot nehotena izguba skeletne mišične mase in mišične moči, ki se pojavlja izključno pri starostnikih. Bolnikom, ki imajo težave s požiranjem prehranskih formul, hrane in tekočine na splošno, so lahko v pomoč zgoščevalci hrane (1, 5).

Preglednica 4: Klinična prehrana specifičnih skupin bolnikov.

Table 4: Clinical nutrition for specific patient groups.

| Bolezensko stanje (vir) | Energijske potrebe (kcal/kg TM/dan) | Beljakovinske potrebe (g proteinov /kg TM/dan) | Prehranska priporočila | Prehranske formule |
|--|---|---|---|--|
| Zdravi, aktivni (1, 5) | 30–35; višji ITM: 40–45 | 0,8 g Višji ITM: 1,5–3 | Sredozemska dieta: 20–30 % proteinov, 30–40 % maščob in 40 % kompleksnih OH | / |
| Maligno obolenje (5, 38) | 25–35 | 1,2–2 | omega-3 MK (EPA) | Polimerične: visokokalorične proteinske imunomodulatorji |
| Intenzivno zdravljenje (5) | 20–25 | 1,2–1,5 | omega-3 MK AO glutamin | Parenteralni/enteralni način hranjenja |
| Rane, opekline (41, 42) | >30 | 1,5–2 | glutamin vitamini, Zn, Cu, Se | Polimerične: proteinske |
| Vnetna črevesna bolezen (5, 49, 50, 51) | | | | |
| Crohnova bolezen | Aktivni: 30–35 Neaktivni: 20–25 Otroci: 25–30 | 1–1,5 | Fe, Zn folat vitamin B12 | Polimerične (oligomerične) brez vlaknin |
| Vnetje trebušne slinavke (5, 7, 53, 54) | | | | |
| Akutni pankreatitis | 15–20 | 1,2–1,5 | Čajna pavza in ↓ maščobe encimi (analgetik) | Polimerične standardne ALI oligomerične (brez vlaknin) |
| Kronični pankreatitis | 35 | 1–1,5 | ↓ maščobe (ob steatoreji) vodotopni vitamini vitamin A, D, E K Zn, Mg, Fe, Se MCT encimi zaviralci protonske črpalke | Polimerične standardne ALI oligomerične (brez vlaknin) |



| Bolezno stanje (viri) | Energijske potrebe (kcal/kg TM/dan) | Beljakovinske potrebe (g proteinov /kg TM/dan) | Prehranska priporočila | Prehranske formule |
|--|-------------------------------------|--|---|--|
| Ledvična bolezen (5, 13, 43, 44) | | | | |
| akutna odpoved ledvic | 25–30 | <1,7 | proteini elektroliti | polimerične: (visokokalorične proteinske) ALI specifične za ledvične bolnike na HD |
| kronično ledvično popuščanje | >25 | 0,6–0,8 | ↓ proteini vlaknine omega-3 MK ↓ elektroliti: Na: 1,8–2,5 g/dan K: 1500–2000 mg/dan fosfat: 600–1000 mg/dan | polimerične: specifične za bolnike z ledvičnim popuščanjem |
| hemodializa (HD)/ peritonealna dializa (PD) | 30–35 | 1,2–1,4 (1,2–1,5 pri PD) | proteini (↑ pri PD) vlaknine vodotopni vitamini (↑ pri PD), vitamin D Zn: 15 mg/dan Se: 50–70 mcg/dan elektroliti: Na: 1,8–2,5 g/dan K: 2000–2500 mg/dan fosfat: 800–1000 mg/dan omejitev tekočine: 1 L + V(urina) | polimerične: visokokalorične proteinske ALI specifične za ledvične bolnike na HD/bolnike na PD |
| jetrna bolezen (5, 6, 13, 45) | 25–30 | 1–1,2 | BCAA vitamin A, E AO MCT probiotiki ↓ sol | polimerične |
| zamaščena jetra, ↑ ITM | 25 | 2–2,5 | | |
| ciroza, presaditev | 30–35 | 1,2–1,5 | | |
| sladkorna bolezen (5, 48) | 30–35 | 0,6 | ↓ glikemični indeks OH vlaknine ↓ sol mononenasičene MK omega-3 MK | polimerične z vlakninami |
| pljučna bolezen (5, 7, 46, 47) | >30 | 1,2–1,5 | glutamin, beta-HMB Ca, Mg vitamini B, D omega-3 MK | polimerične: ↓ OH, ↑ maščobe, ↑ proteini |

| Boleznsko stanje (vir) | Energijske potrebe (kcal/kg TM/dan) | Beljakovinske potrebe (g proteinov /kg TM/dan) | Prehranska priporočila | Prehranske formule |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|---|
| cistična fibroza (39) | 35–45 | 1,5 | Na Fe, Zn, Ca vitamin A, D, E, K folat (zaviralci protonske črpalke/H ² -antagonisti, encimi) | polimerične: visokokalorične, proteinske (brez vlaknin) |
| HIV in druge okužbe (5, 40) | 30–35 | 1,2–1,5 | MCT glutamin, arginin, beta-HMB | polimerične: proteinske |
| starostniki (1, 5, 55) | 30–32 | 0,8–1 | proteini arginin, glutamin, beta-HMB | polimerične: proteinske |

Okrajšave: AO – antioksidanti, BCAA – razvejane aminokisljine, beta-HMB – beta-hidroksi-beta-metilbutirat, MCT – srednjeveržni trigliceridi, MK – maščobne kisline, OH – ogljikovi hidrati

5 PRIMER IZ PRAKSE

36-letni moški, rekreativni športnik, pride v lekarno po napitek za prehransko podporo zaradi poslabšanja Crohnove bolezni z izraženo izgubo telesne mase, čemur je pripomogla neaktivnost po nedavni operaciji kolena. Bolnik pove, da mu je pred nekaj tedni specialist že predpisal sulfasalazin, ki naj bi ga v predpisanem odmerku jemal do izboljšanja, iz zgodovine izdanih zdravil na zdravstveni kartici pa razberem, da sočasno jemlje tudi esomeprazol in pankreatične encime. Skupaj z bolnikom ugotoviva, da se predpisani napitek nekoliko razlikuje od tistega, ki ga je pred nekaj dnevi kupil v lekarni. Farmacevt mu je za hitrejšo okrevanje, izboljšanje prebavnih težav zaradi tekočega odvajanja blata ter povrnitev izgubljene mišične mase zaradi mirovanja po kirurškem posegu predlagal napitek z dodatkom vlaknin. Bolniku pojasnim, da je predpisani napitek brez vlaknin bolj primeren za bolnike, ki jemljejo prebavne encime, ker vlaknine zmanjšajo učinek encimov. Hkrati poudarim, da je zelo pomembno, da visokokalorični proteinski napitek uporablja vsaj štiri tedne. Na tak način bo hitreje povrnil telesno in mišično maso in nadomestil vsa potrebna mikrohranila s poudarkom na železu, vitaminu B₁₂ in folatu, saj sulfasalazin zmanjša njegovo absorpcijo. Napitke izdam v celotni količini, 60 napitkov, v treh različnih okusih ter

opozorim na doplačilo. Bolniku razložim, da mora napitek zaužiti dvakrat dnevno, počasi, po požirkih, da se izogne draženju prebavil zaradi višje osmolarnosti pripravka ter dodam, da je napitek uporaben še 24 ur po odprtju in da ponavadi najbolje tekne, če je ohlajen. Na koncu svetujem, naj v bodoče farmacevta oziroma farmacevtskega tehničarja pred nakupom zdravila, živila za posebne prehranske namene ali prehranskega dopolnila najprej v celoti seznanijo s svojim zdravstvenim stanjem in farmakoterapijo.

6 SKLEP

Podhranjenost, za katero je značilna neželena izguba mišične in maščobne mase, za bolnika predstavlja tveganje za slabšo prognozo, izid zdravljenja in večjo smrtnost. Neugodnim posledicam podhranjenosti so izpostavljene predvsem ogrožene skupine bolnikov, kot so otroci, starostniki, imunokompromitirani, kronični in onkološki bolniki ter posamezniki, ki so prestali več operacij zapored, zato je pomembno, da jih čim prej prepoznamo. Za učinkovito in pravočasno uvedbo ustrezne prehranske podpore je potrebno multidisciplinarno sodelovanje med zdravstvenimi strokovnjaki, med katerimi imamo pomembno vlogo tudi farmacevti. Lekarniški farmacevt je lahko bolniku v pomoč

pri izbiri ustrezne prehranske formule in razlagi koristnih zdravstvenih posledic prehranske intervencije, kar prinaša korist za vse deležnike zdravstvenega sistema.

7 LITERATURA

- Košnik M, Štajer D. *Interna medicina*, 5. Izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta. Slovensko zdravniško društvo. Buča; 2018. Klinična prehrana (Poglavje 12, Štabuc B.): 1517–1548.
- World hunger is still not going down after three years and obesity is still growing – UN report. WHO [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/15-07-2019-world-hunger-is-still-not-going-down-after-three-years-and-obesity-is-still-growing-un-report>
- Maleta K. Undernutrition. *Malawi Medical Journal*. 2006. 18(4):189–205.
- Pearce CB, Duncan HD. Enteral feeding. Nasogastric, nasojejunal, percutaneous endoscopic gastrostomy, or jejunostomy: its indications and limitations. *Postgrad Med J* 2002;78:198–204.
- Cerović O, Sedej I, Knap B, Kompan L, Lainščak M, Lavrinec J et al. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. 1. izdaja. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2008.
- Mičetić-Turk D. *Klinična prehrana. Izbrana poglavja*. Maribor: Visoka zdravstvena šola; 2005.
- Pokorn D. *Dietetika*. 1. izdaja. Ljubljana: DZS; 1999.
- Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006;25:180–186.
- Pravilnik o razvrščanju živil za posebne zdravstvene namene na listo (Uradni list RS, št. 110/10 in 4/20).
- Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene. ZZZS [Internet]. [cited 2020 Feb 16]. Available from: https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portal/azos/zdravila_zivil_a/zdravila_in_zivila/
- Veljavna klasifikacija ATC. JAZMP [Internet]. [cited 2020 Feb 16]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/atchum-klasifikacija/veljavna-klasifikacija-atc/>
- Best C. *Nutrition. A Handbook for Nurses*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2008.
- Forbes A, Valentini L. Approach to Oral and Enteral Nutrition in Adults. Module 8.4. *Formulae for Enteral Nutrition*. ESPEN. [Internet]. 2016. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <http://www.lllnutrition.com/mod/lll/TOPI8/m84.pdf>
- Product Guides. Abbott Nutrition. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://abbottnutrition.com/product-handbook-landing>
- Products. Fresenius-Kabi. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.fresenius-kabi.com/ie/products/>
- Adults Tube Feeds. Nutricia Advanced Medical Nutrition. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <http://www.nutriciamedical.co.nz/adult/tube-feeds/nutrition>
- Nutrition Drinks for Kids. Pediasure. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://pediasure.com/nutrition-drinks-for-kids>
- Products, Standard Diets. MetaX. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.metax.org/EN/Products/>
- Our Products. Medifood. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <http://medifoodinternational.com/medidrink-plus-for-healthcare>
- Katalog izdelkov. Novalac. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.novalac.si/katalog-izdelkov/izdelek/podrobnosti/>
- Our Products. Nutricia Neocate. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.neocate.com/shop/hypoallergenic-formula-and-products/>
- Abound Overview. Abound. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://abound.net/Overview/>
- DEKASvitamins.com. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://dekasvitamins.com/product/dekas-plus-liquid-cystic-fibrosis-vitamins/>
- Aptamil izdelki. Aptacub. [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.aptaclub.si/izdelki/Pages/Default.aspx>
- Kamarul Zaman M, Chin K-F, Rai V, Majid HA. Fibre and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroentero*. 2015;21(17):5372–5381.
- Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition*. 1998;14(2):165–172.
- Koekkoek WAC, Panteleon V, van Zanten ARH. Current Evidence on Omega-3 Fatty Acids in Enteral Nutrition in the Critically ill – a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019;59:56–68.
- Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, Kiraly L, Martindale RG. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *J Nutr*. 2016;146(12):2594S–2600S.
- van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19:294.
- Nakamura K, Kihata A, Naraba H, Kanda N, Takahashi Y, Sonoo T et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Complex on Muscle Volume Loss in Critically Ill Patients: A Randomized Control Trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(2):205–212.
- Sanz-Pariz A, Camprubi-Robles M, Lopez-Pedrosa JM, Pereira SL, Rueda R, Ballesteros-Pomar MD et al. Role Of Oral Nutritional Supplements Enriched With B-Hydroxy-B-Methylbutyrate In Maintaining Muscle Function And Improving Clinical Outcomes In Various Clinical Settings. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(6):664–675.
- Rotovnik KN. 2. kongres klinične prehrane in presnovne podpore – zbornik. [Internet]. 2013. [cited 2020 Mar 05]. Available from: <http://klinicnaprehrana.si/wp-content/uploads/2014/03/Kongres-klinicne-prehrane-ponatis.pdf>
- Mullin GE. Nutrition Supplement for Athletes: Potential Application to Malnutrition. *Nutr Clin Pract*. 2014 Feb;29(1):146–147.
- Gregory K. Update on Nutrition for Preterm and Full-Term Infants. *JOGNN*. Vol. 34, Number 1. 98–108.
- Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. 2016 May11;8(5):279.
- Wiedermann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hirche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of

- malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:759–768.
37. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;36:623–650.
 38. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;36(1):11–48.
 39. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;35(3):557–577.
 40. Ockenga J, Grimbleb R, Jonkers-Schuitmac C, Macalland D, Melchiorre J-C, Sauerwein HP et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Wasting in HIV and other chronic infectious diseases. *Clin Nutr ESPEN.* 2006;25:319–329.
 41. Saghaleini SH, Dehghan K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care.* 2018;22(4):283–289.
 42. Rousseau A-F, Losser M-R, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr.* 2013Aug;32(4):497–502.
 43. Cano N, Fiaccadorib E, Tesinskyc P, Toigod G, Druml W et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):295–310.
 44. Sabatino A, Regolisti G, Gandolfini I, Delsante M, Fani F, Gregorini MC et al. Diet and enteral nutrition in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a review focusing on fat, fiber and protein intake. *J Nephrol.* 2017;30(6):743–754.
 45. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019Apr;38(2):485–521.
 46. Anker SD, Johnb M, Pedersenc PU, Ragusod C, Ciccoirae M, Dardai E et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and Pulmonology. *Clin Nutr.* 2006;25:311–318.
 47. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis.* 2019Oct;11(Suppl 17):S2230–S2237.
 48. Dardai E. Basics in clinical nutrition: Nutritional support in the diabetic patient. *E-SPEN, Eur J Clin Nutr.* 2009;4:e304–e307.
 49. Mustafa A., Day A. S. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease. *Intest Res.* 2019;17(2):171–176.
 50. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006Apr;25(2):260–274.
 51. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):321–347.
 52. Kim SJ, Kim BR, Lee SM, Kong HJ, Shin CS. Nutritional Support Process for a Patient with Short Bowel Syndrome in Conjunction with Panperitonitis: A Case Report. *Clin Nutr Res.* 2013;2:149–153.
 53. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznaric Z, Lobo DN et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020Mar;39(3):612–631.
 54. Ockenga J. Nutrition in Pancreatic Diseases. Module 14.2. Nutritional Support in Chronic Pancreatitis. ESPEN 2007.
 55. Burgos R, Breton I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition.* 2018;37:354–396.



PETA IZDAJA FORMULARIUMA SLOVENICUMA (FS 5.0)

Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke je 27. avgusta 2020 izdala peto izdajo FORMULARIUMA SLOVENICUMA (FS 5.0), ki vsebuje doslej prevedena besedila in monografije iz desete izdaje Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 10th Ed.) ter prvega in drugega dodatka k deseti izdaji Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 10.1 - 10.2).

Formularium Slovenicum, dodatek k Evropski farmakopeji, je na področju standardov kakovosti zdravil najpomembnejša slovenska publikacija, ki vsebuje prevode Evropske farmakopeje in dodatne vsebine, pomembne za slovensko farmacevtsko stroko. FS bo letos dopolnil 22 let od prvega izida v juniju 1998. Pripravljajo ga priznani strokovnjaki z različnih področij farmacevtskih dejavnosti, svoje ustvarjalno delo pa so razširili in podprli tudi s strokovnjaki z drugih sorodnih dejavnosti.

Letos je delovna skupina pripravila zahtevne prevode analiznih metod in postopkov, ki prinašajo teoretične osnove metod in opise inštrumentov za fizikalne in fizikalno kemijske preskuse ter za farmacevtsko tehnološke postopke. Vsebina prevodov, objavljenih v poglavju V. Splošna poglavja Ph. Eur. se povezuje z nekaterimi vsebinami s področja kemije, fizike, elektrotehnike, optike in drugih tehničnih strok.

Objavljen je nov, zelo zahteven prevod farmacevtsko tehnološkega postopka 2.9.3. Preskus sproščanja iz trdnih farmacevtskih oblik.

V FS 5.0 je povzeto tudi na novo urejeno poglavje o vsebnikih in materialih za njihovo izdelavo (3.), ki je objavljeno v deseti izdaji Evropske farmakopeje. Dodano je novo podpoglavje 3.3., ki vsebuje posebne medicinske pripomočke: vsebnike za človeško kri in krvne sestavine ter materiale za njihovo izdelavo, komplete za transfuzijo ter materiale za njihovo izdelavo, in brizge. V podpoglavju Vsebniki (3.2.) je spremenjen angleški naziv, ki označuje pred posegom zaščiten vsebnik: izraz »tamper-proof container« je spre-

menjen v »tamper-evident container«. Slovenski prevod (»pred posegom zaščiten vsebnik«) ostaja enak, saj se definicija ni spremenila: pred posegom zaščiten vsebnik je zaprt vsebnik, opremljen z elementom, ki razkrije, ali je bil vsebnik že odprt. Sprememba termina se v angleškem izvirniku odraža predvsem v monografijah za farmacevtske oblike.

Poglavje XV. Nacionalne monografije vsebuje posodobljen seznam nacionalnih monografij, ki so veljavne v Republiki Sloveniji. Na novo je objavljena monografija za standardiziran ekstrakt cveta konoplje, ki smo jo povzeli po Nemški farmakopeji (DAB). Skupaj s prevodom monografije za cvet konoplje, ki je bil v FS objavljen leta 2017, monografiji predstavljata standarda kakovosti za vhodne snovi za magistralna zdravila iz konoplje v RS.

V brezplačnih vsebinah FS je objavljen Angleško-slovenski slovar s področja regulative zdravil, ki je zelo uporaben tako za imetnike dovoljenja za promet z zdravilom kot tudi za širšo slovensko strokovno javnost. Slovar bomo vseskozi urejali in dopolnjevali, zato vas vabimo k sodelovanju s strokovnimi predlogi ali mnenji o objavljenih prevodih. Priporombe in izboljšave, prosimo, pošljite na e-poštni naslov **PhEur-NPA@jazmp.si**.

Do FS dostopate na spletnem naslovu **www.formularium.si**. Publikacijo lahko naročite tako, da izpolnite spletni obrazec za naročanje na naslovu **https://www.formularium.si/cenik-in-narocilo/**.

HEMOROIDI?

Krvavitev 

Bolečina 

Srbenje 

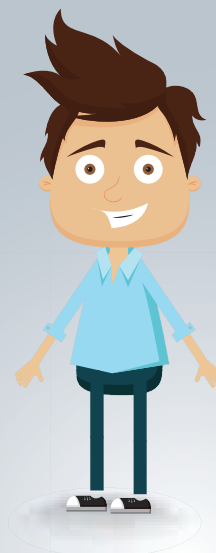


detralex®

mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija
(diosmin / flavonoidi, izraženi kot hesperidin)



 LAHK TNO, brez
hemoroidov!



DETRALEX, kombinacija flavonoidov, je venoaktivno zdravilo, ki s protivnetnim delovanjem učinkovito **premaguje težave s hemoroidi**.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA DETRALEX

SESTAVA*: Ena filmsko obložena tableta zdravila **DETRALEX filmsko obložene tablete** vsebuje 500 mg mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije, ki ustreza 450 mg diosmina (90 %) in 50 mg flavonoidov, izraženih kot hesperidin (10 %). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE***: zdravljenje simptomov kronične bolezni ven, limfedema in akutnega hemoroidalnega sindroma pri odraslih. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE***: *Kronična bolezen ven*: jemljemo po eno tableto dvakrat na dan. Zdravljenje naj traja več mesecev ali celo let. *Limfedem*: Jemljemo po eno do dve tableti trikrat na dan. Potrebno je dolgotrajno zdravljenje, učinek pa nastopi po nekaj mesecih rednega jemanja zdravila. *Akutni hemoroidalni sindrom*: prve štiri dni jemljemo po dve tableti trikrat na dan, naslednje tri dni pa po dve tableti dvakrat na dan. **KONTRAINDIKACIJE***: preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI***: Pri bolnikih z akutnim hemoroidalnim sindromom jemanje tega zdravila ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Če simptomi ne izginejo hitro, opravimo proktološki pregled in ponovno določimo zdravljenje. Pri bolnikih z motnjami venskega obtoka je zdravljenje najbolj koristno ob sočasnem pravilno uravnoteženem načinu življenja. Potrebna je posebna pozornost, če med zdravljenjem pride do poslabšanja bolezni, ki se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdline, hujše bolečine, kožne razjede, ali pri pojavu neznačilnih znakov, kot je na primer nenadno otekanje ene ali obeh nog. Zdravilo ni učinkovito pri oteklinah v spodnjem delu nog, ki so nastale zaradi bolezni srca, ledvic ali jeter. **INTERAKCIJE***: V obdobju trženja zdravila niso poročali o nobenem klinično pomembnem medsebojnem delovanju z drugimi zdravili. **PLODNOST.* NOSEČNOST, DOJENJE***: Uporabi zdravila Detralex se je treba izogibati. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV***: Detralex ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **NEŽELENI UČINKI***: Pogosti: diareja, dispepsija, navzea, bruhanje. Občasni: kolitis. Redki: omotica, glavobol, občutek slabosti, izpuščaj, pruritus, urtikarija. Neznana pogostnost: bolečina v trebuhu, izolirani edem obraza, ustnic ali vek; izjemoma Quinckejev edem. **PREVELIKO ODMERJANJE***: Neželeni dogodki, o katerih so najpogosteje poročali pri prevelikem odmerjanju, so dogodki v prebavilih (kot so diareja, navzea, bolečina v trebuhu) in kožni dogodki (kot sta pruritus in izpuščaj). Obvladovanje prevelikega odmerjanja naj vključuje zdravljenje kliničnih simptomov. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI***: Detralex je venotonik in vaskuloprotektiv. Detralex izboljša hemodinamično delovanje: zviša tonus ven in poveča odtok krvi iz perifernih tkiv ter tako zmanjša otekleline. V mikrocirkulaciji Detralex poveča odpornost kapilar in tako zmanjša možnost hujših poškodb kapilar in nevarnost krvavitve. Pri akutnem hemoroidalnem sindromu pospeši zdravljenje lokalnega vnetja, skrajša trajanje in jakost bolečine, skrajša čas krvavenja iz hemoroidov in zmanjša pogostnost zapletov. **PAKIRANJE***: Škatla s 30, 36, 60, 120 ali 180 tabletami v pretisnih omotih. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA**: Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**: 23. 9. 2019. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet: Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel.: 01/563 48 11. www.serviersi



POGASI ZGAGO!



RefluSTAT

ANTIREFLUKSNA PERORALNA SUSPENZIJA

Za dodatne informacije preberite navodila za uporabo izdelka ali se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

REFERENCE:

1. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Jun;14(6):669-90. **2.** Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Iiritano E, Bilardi C, Savarino E, Mansi C, Savarino V. A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci.* 2006 Nov;51(11):1904-9.

Zastopnik in distributer: JADRAN -
GALENSKI LABORATORIJ d.o.o., Litostrojska cesta 46A,
1000 Ljubljana, e-mail: info@jgl.si

Medicinski pripomoček.

Datum priprave informacij: september 2020.



VITAMIN D3 Krka

ZAGOTOVITE SI SONCE

ENKRAT
NA DAN

DOVOLJ VITAMINA D,
DA BO SONCE VEDNO
NA VAŠI STRANI.

- ✓ Za preprečevanje pomanjkanja vitamina D
- ✓ Edini kot zdravilo brez recepta



www.vitamind3krka.si

 KRKA

PRED UPORABO NATANČNO PREBERITE NAVODILO!
O TVEGANJU IN NEŽELENIH UČINKIH SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM ALI S FARMACEVTOM.

NOVO



Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

