



FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5

OSREDNJA TEMA:
ŽENSKE IN ZDRAVILA



VITAMIN D3 Krka

ZAGOTOVITE SI SONCE. PREPROSTO.

- ✓ **EDINI** kot zdravilo brez recepta.
- ✓ **ZAGOTOVI** priporočeni dnevni odmerek vitamina D.
- ✓ **BREZ** konzervansov, barvil in glutena.



www.vitamind3krka.si



VITAMIN D3 Krka vsebuje holekalciferol.

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



ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočever Glavač

GOSTUJOČI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Marjetka Korpar

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 Mravljak
Helena Pavšar
Janez Toni

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

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

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

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

Spoštovani!

Lansko leto smo eno izmed tematik Farmacevtskega vestnika posvetili zdravju moških, tokratna številka pa je posvečena zdravju žensk.

Začetni prispevki obravnavajo hormonska zdravljenja v različnih življenjskih obdobjih žensk, v nadaljevanju pa je predstavljenih nekaj tipičnih ženskih obolenj oz. stanj ter njihovo zdravljenje, podkrepjeno s kliničnimi primeri.

Pri mlajših ženskah je aktualno vprašanje o izbiri primerne kontracepcijske metode, saj ima lahko raba neučinkovite metode za posledico nenačrtovano nosečnost, zdravstveno nesprejemljiva metoda pa lahko povzroči neželene učinke. V reproduktivnem obdobju se ženske lahko soočajo tudi z neplodnostjo. Predstavljeni so najpogostejši vzroki neplodnosti pri ženskah in možnosti zdravljenja. V procesu staranja se nastajanje ženskih spolnih hormonov manjša, kar pogosto spremljajo neprijetni simptomi. Hormonsko nadomestno zdravljenje je v takšnih primerih učinkovito in varno, če pred uvedbo opravimo ustrezne preiskave, upoštevamo indikacije in kontraindikacije ter pacientko po uvedbi zdravljenja ustrezno nadziramo. Hormonska nihanja so tudi pogost vzrok za številne zdravstvene težave, zaradi katerih ženske poiščejo pomoč v lekarni. Na trgu je veliko izdelkov za samozdravljenje teh težav, a je ob iskanju najustrežnejših rešitev dobrodošlo strokovno znanje farmacevtskih strokovnih delavcev v lekarni. V tej številki lahko preberete tudi, kateri so najbolj značilni raki za ženske in kakšni so pristopi pri njihovem zdravljenju. Predstavljeni so tudi primeri iz prakse, vezani na uporabo zdravil med nosečnostjo in dojenjem, zdravljenje okužb urogenitalnega trakta in rakavih obolenj pri ženskah. Bipolarna motnja je enako pogosta pri moških in ženskah, a ker gre za redkeje obravnavano duševno motnjo, smo jo uvrstili med obravnavane teme. V prispevku so opisane klinične značilnosti bipolarnе motnje ter principi zdravljenja. V tej številki lahko preberete tudi o iz-zivih doseganja preskrbljenosti z vitaminom D pri Slovencih.

V zadnjem delu Farmacevtskega vestnika pa tokrat ponujamo še nekaj društvenih vesti. Poročilo o uspešno izvedenem simpoziju in skupščini, na kateri smo izvolili novega predsednika društva prof. dr. Marka Anderluha in druge organe SFD za mandat 2021–23, dodajamo nekaj fotografij s svečane podelitve priznanj Slovenskega farmacevtskega društva in utemeljitve za njihovo podelitev.

Upamo, da boste Farmacevtski vestnik z zanimanjem prebrali, saj boste zagotovo pridobili kakšno koristno informacijo za vaše delo ali vas osebno.

*izr. prof. Mojca Kerec Kos in dr. Marjetka Korpar, gostujoči urednici
prof. dr. Borut Štrukelj, odgovorni urednik*



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 323** Bojana Pinter
Kako izbrati primerno kontracepcijsko metodo
How to choose an eligible contraceptive method
- 337** Vilma Kovač
Vzroki in zdravljenje ženske neplodnosti
Causes and treatment of female infertility
- 342** Marko Mlinarič
Miti in resnice o hormonskem nadomestnem zdravljenju
Myths and truths about hormone replacement therapy
- 348** Simona Borštnar
Rak pri ženskah
Women's cancer
- 354** Katarina Čeranić Ninič
Zdravljenje bipolarnе motnje
Treatment of bipolar disorder
- 360** Metka Tomašič
Zdravila brez recepta in prehranska dopolnila za ženske težave
Over-the-counter medications and dietary supplements for health problems in women
- 368** Igor Pravst, Miša Pfeifer, Katja Žmitek
Izzivi doseganja preskrbljenosti z vitaminom D pri prebivalcih Slovenije
Challenges in achieving adequate vitamin D status in Slovenian population

KRATKI STROKOVNI ČLANKI – SHORT PROFESSIONAL ARTICLES

- 376** Marjeta Rak Namestnik
Zdravljenje z zdravili med nosečnostjo in dojenjem – primeri iz prakse
Drug use during pregnancy and lactation – examples from practice
- 381** Andreja Eberl
Terapija rakavih obolenj pri ženskah (klinična primera)
Cancer therapy in women (clinical cases)
- 387** Nina Kukenberger
Primeri bolnic z okužbami urogenitalnega trakta v zunanji lekarni
Patients with infections of urogenital tract in a community pharmacy

- 395** DRUŠTVENE VESTI

KAKO IZBRATI PRIMERNO KONTRACEPCIJSKO METODO

HOW TO CHOOSE AN ELIGIBLE CONTRACEPTIVE METHOD

AVTORICA / AUTHOR:

izr. prof. Bojana Pinter, dr. med., spec., mag. ekon. in posl. ved

*UKC Ljubljana, Ginekološka klinika,
Štajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bojana.pinter@guest.arnes.si

1 UVOD

Kontracepcija je sestavni del načrtovanja družine. Po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) načrtovanje družine omogoča ljudem, da dosežejo zeleno število otrok in določijo razmik med nosečnostmi. Načrtovanje družine dosežemo z uporabo kontracepcijskih metod, kar hkrati zmanjša potrebo po umetni prekinitvi nosečnosti, in z zdravljenjem neplodnosti (1). Podatki SZO kažejo, da so v svetu štiri od desetih nosečnosti nenačrtovane, večinoma zaradi neuporabe ali opustitve kontracepcije. Medtem ko nenačrtovana nosečnost ne pomeni nujno neželene nosečnosti,

POVZETEK

Izbira kontracepcijske metode je odgovorna odločitev, saj ima lahko raba neučinkovite metode za posledico nenačrtovano nosečnost, zdravstveno nesprejemljiva metoda pa lahko povzroči negativne zdravstvene učinke. Ob izbiri metode je potrebno upoštevati vrednote in preference posameznika oz. para, tako da je raba izbrane kontracepcijske metode pravilna in dosledna ter s tem učinkovita. Tudi z vidika pacientke sta najpomembnejši lastnosti kontracepcijske metode učinkovitost in varnost metode. Pri izbiri primerne kontracepcijske metode sledimo strokovnim merilom primernosti posamezne metode.

KLJUČNE BESEDE:

kombinirana hormonska kontracepcija, progesterogenska peroralna kontracepcija, maternični vložek, nosečnost, dovoljeni splav

ABSTRACT

Choosing a contraceptive method is a responsible decision, as the use of an ineffective method can result in an unplanned pregnancy. However, a medically unacceptable method can cause negative health effects. When choosing a method, it is necessary to consider the values and preferences of the individual or the couple, so that the use of chosen contraceptive method is correct and consistent and thus effective. Also, from the patient's point of view, the most important features of the contraceptive method are the effectiveness and safety of the method. When choosing an eligible contraceptive method, we follow the medical eligibility criteria for contraceptive use.

KEY WORDS:

combined hormonal contraception, progestogen-only pill, intrauterine device, pregnancy, abortion

pa lahko privede do številnih zdravstvenih tveganj za mater in otroka, kot so podhranjenost, določena obolenja, zanamranje ter celo smrt (2). Umrljivost mater je mogoče zmanjšati z rabo kontracepcije, ki omogoča načrtovanje razmika med nosečnostmi in preprečuje neželene nosečnosti. Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev FIGO jasno poudarja, da kontracepcija rešuje življenja (3). Uspešnost preprečevanja neželenih nosečnosti ocenjujemo z razširjenostjo rabe kontracepcije in s stopnjo dovoljene splavnosti. Po podatkih Nacionalne raziskave o zdravju in



zdravstvenem varstvu iz leta 2014 so slovenski pari v rodni dobi, ki so imeli spolne odnose v zadnjih štirih tednih in niso načrtovali nosečnosti, pri zadnjem spolnem odnosu uporabili hormonsko kontracepcijo v 24 %, kondom v 20 %, prekinjen odnos v 9 %, maternični vložek v 9 %, sterilizacijo v 3 %, naravne metode v 3 %, peroralno nujno kontracepcijo v 0,2 % in drugo v 0,2 %, 31 % parov pa ni uporabilo nobene kontracepcije (4). Ob zadovoljivi rabi kontracepcije v Sloveniji v zadnjih desetletjih beležimo stalen upad dovoljene splavnosti, ki je upadla s 40,1/1000 žensk, starih od 15 do 49 let, v letu 1981 na 7,7/1000 žensk, starih od 15 do 49 let, v letu 2019. Ob tem se je rodnost, ki je bila v zadnjih desetletjih najnižja leta 1998 (33,6/1000 žensk, starih od 15 do 49 let), do leta 2019 zvišala na 44,5/1000 žensk, starih od 15 do 49 let (slika 1) (5).

2 SVETOVANJE KONTRACEPCIJE

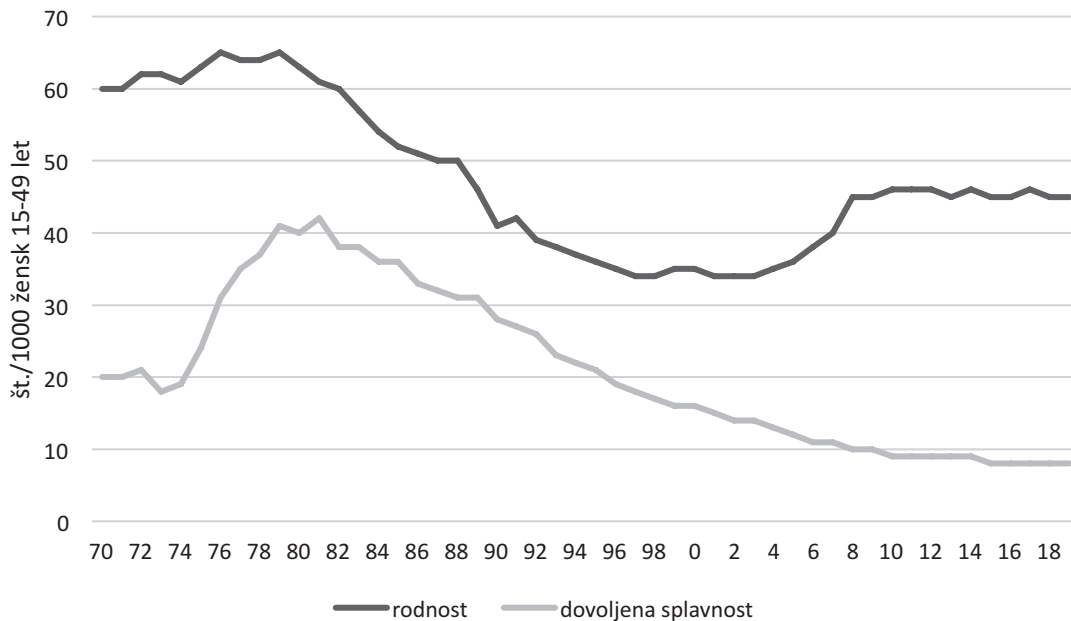
Celovito varovanje spolnega in reproduktivnega zdravja temelji na konceptu, da ima vsak posameznik pravico do lastnega spolnega in reproduktivnega življenja. Zdravstveni delavci posameznikom pomagamo pri preprečevanju ali obvladovanju tveganj, povezanih s spolnostjo in reprodukcijo, tako

da sledimo načelu, da se posameznik svobodno odloča o spolni in reproduktivni izbiri. Izvajalci zdravstvenih storitev lahko posameznikom pomagamo pri odločitvah, tako da jim pomagamo ugotoviti, kaj si želijo oz. kaj hočejo, in jim nato pomagamo, da to dosežejo. To lahko dosežemo z uporabo načel zdravstvene oskrbe, osredotočene na pacienta (6).

Pri svetovanju kontracepcije se vse bolj uveljavlja model skupnega odločanja. V tem modelu zdravstveni delavec, npr. zdravnik, sodeluje s svojim medicinskim znanjem, pacient oz. pacientka pa s svojimi vrednotami in preferencami. Zdravnik in pacientka se skupno odločita za izbiro najboljše in zdravstveno ustrezne kontracepcijske metode, ki ustreza potrebam pacientke (7).

V individualnem posvetu o kontracepciji je potrebno razjasniti vrednote in potrebe pacientke:

- ali si pacientka želi zanositve, če, kdaj,
- kako pomembno je za pacientko, da ne zanosi,
- ali je pacientka zadovoljna s sedanjo metodo kontracepcije, ali želi zamenjavo,
- preference glede pogostosti rabe kontracepcije, ali naj bo raba vezana ali nevezana na spolni odnos, kratko- ali dolgodelujoča kontracepcija,
- preference glede odgovornosti za rabo, ali naj bo pacientka bolj ali manj odgovorna za učinkovito rabo,
- kakšen naj bo želeni učinek kontracepcijske metode na menstruacijske krvavitve,
- kakšno je stališče pacientke do hormonov v kontracepciji (8).



Slika 1: Rodnost in dovoljena splavnost v Sloveniji, 1971–2019 (5).

Figure 1: Fertility and abortion rates in Slovenia, 1971–2019 (5).

Zdravstveno sprejemljivost posamezne kontracepcijske metode ocenjujemo glede na merila primernosti rabe določene metode. SZO redno izdaja priporočila o rabi kontracepcije v obliki meril primernosti pri predpisovanju posameznih kontracepcijskih metod (angl. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*) (9). Na osnovi teh priporočil posamezne države oblikujejo svoja priporočila, npr. Združeno kraljestvo (10), Združene države Amerike (11) in tudi Slovenija. V Sloveniji že imamo priporočila za rabo kombinirane hormonske kontracepcije (12), progestogenske peroralne kontracepcije (13), materničnega vložka (14) in nujne kontracepcije (15), nova verzija slednjih je v potrjevanju.

3 IZBIRA KONTRACENCIJSKE METODE

Izbira kontracepcijske metode je pomembna odločitev. Posledica neučinkovite metode je lahko nenačrtovana nosečnost, medtem ko metoda, ki ni varna, lahko povzroči

resne negativne zdravstvene učinke. Metoda, katere uporaba se ne sklada z življenjskim slogom pacientke (pacientka le-te ne bo uporabljala pravilno in dosledno) bo manj učinkovita. Najboljša kontracepcijska metoda za posameznico oz. par je tista, ki je varna in se lahko uporablja pravilno ter dosledno. Izbira kontracepcije je odvisna od vrednot in preferenc pacientke in od zdravstvenih omejitev posamezne kontracepcijske metode. Katero metodo bo pacientka izbrala, je odvisno od več dejavnikov, najpomembnejši so: učinkovitost, varnost, nekontracepcijske prednosti oziroma koristi metode, osebni dejavniki ter dostopnost metode. Z ustreznim svetovanjem lahko posameznici pomagamo izbrati najprimernejšo kontracepcijsko metodo in vplivamo na motivacijo ter usposobljenost za pravilno uporabo metode (16).

V evropski spletni raziskavi TANCO o pogledih žensk na svetovanje o kontracepciji in rabi kontracepcije so ženske kot najpomembnejše lastnosti kontracepcijske metode navedle učinkovitost metode, sledijo varnost metode (kot npr. nizko tveganje za trombozo), ustreznost glede na življenjski slog ter individualne načrte glede družine in drugo (17).

Preglednica 1: Hitri vodnik po kontracepcijskih metodah (prirejeno po 18).

Table 1: Quick reference guide: contraceptive methods (adapted from 8).

Metoda	Pot uporabe	Časovno obdobje uporabe
< 1 nosečnost na 100 žensk v enem letu rabe		
LNG-IUD	V maternici	3 do 5 let (oz. 6 let) (19)
Cu-UD	V maternici	Do 10 let
Podkožni vsadek	Pod kožo nadlahti	Do 3 leta
Sterilizacija ženske	Kirurško	Stalno
Sterilizacija moškega	Kirurško	Stalno
6–12 nosečnosti na 100 žensk v enem letu rabe		
Depo injekcije	Intramuskularno, podkožno	3 mesece
Komb. peroralna HK	Peroralno	Dnevno
Progestogenska peroralna HK	Peroralno	Dnevno
Vaginalni obroček	Vaginalno	Mesečno
Kožni obliž (HK)	Transdermalno	Tedensko
≥ 18 nosečnosti na 100 žensk v enem letu rabe		
Kondom	Pregrada	S spolnimi odnosi
Diafragma	Pregrada	S spolnimi odnosi
Obdobna vzdržnost	Časovno določena vzdržnost	Dnevno
Metoda laktacijske amenoreje		Polno dojenje, amenoreja, < 6 mesecev
Nujna kontracepcija	Peroralna ali intrauterina	Do 5 dni po nezaščitenem spolnem odnosu

Legenda: LNG-IUD: maternični vložek z levonorgestrelom, Cu-IUD: maternični vložek z bakrom, HK: hormonska kontracepcija

Neželeno nosečnost lahko preprečimo z različnimi kontracepcijskimi metodami, ki so lahko povratne ali reverzibilne, ki nosečnost preprečijo začasno, tj. med samo uporabo metode, ali trajne oziroma nepovratne, kot je sterilizacija. Glede na mehanizem delovanja delimo kontracepcijo na hormonsko kontracepcijo, maternični vložek, pregradno kontracepcijo, obdobjno vzdržnost, prekinjen spolni odnos, metodo laktacijske amenoreje in sterilizacijo. Značilnosti posameznih metod kontracepcije prikazuje preglednica 1 (18).

Med povratnimi metodami kontracepcije sta najbolj učinkoviti metodi maternični vložek in hormonska kontracepcija. Z vidika učinkovitosti in enostavnost rabe se v zadnjih letih vse bolj uveljavlja dolgodelujoča kontracepcija (angl. *Long-Acting Reversible Contraception*; LARC), to sta maternični vložek in podkožni vsadek (17), slednji pri nas ni na voljo. V zbirni tabeli (preglednica 2) so prikazana stanja in kategorije primernosti rabe kombinirane hormonske kontracepcije (kombinirana peroralna kontracepcija ter kontracepcijski kožni obliž in vaginalni obroček, ki sta pomembna izbira za ženske, ki ne prenašajo peroralne hormonske kontracepcije), progestogenske peroralne kontracepcije in materničnega vložka, povzeto po slovenskih smernicah oz. priporočilih za rabo KHK (kombinirane hormonske kontracepcije), POK (progestogenske peroralna kontracepcija) in IUD (materničnega vložka) (12–14). Preglednica je na voljo na spletu (19) in pa tudi v aplikaciji Mediatly Register zdravil, pod Orodja.

Merila primernosti se nanašajo na varnost (neposredna zdravstvena tveganja) rabe določene kontracepcijske metode pri ženskah z določenimi zdravstvenimi tveganji ali ob sočasni rabi določenih zdravil. Na podlagi anamneze, usmerjenega fizikalnega pregleda in, če je potrebno, še dodatnih laboratorijskih preiskav, lahko uporabnico, glede na njeno zdravstveno stanje, razvrstimo v eno od štirih kategorij primernosti rabe določene kontracepcijske metode:

- **Kategorija 1:** Stanje, kjer ni omejitev za uporabo kontracepcijske metode; kontracepcijska metoda **se uporablja v vseh okoliščinah**.
- **Kategorija 2:** Stanje, kjer so prednosti oz. koristi uporabe kontracepcijske metode na splošno večje od teoretičnih ali dokazanih zdravstvenih tveganj; kontracepcijska metoda **se običajno uporablja**.
- **Kategorija 3:** Stanje, kjer je teoretično ali dokazano tveganje običajno večje od prednosti oz. koristi uporabe kontracepcijske metode; **raha** kontracepcijske metode **običajno ni priporočljiva**, razen le izjemoma, če niso na voljo ali niso sprejemljive druge bolj primerne metode.
- **Kategorija 4:** Stanje, kjer uporaba kontracepcijske metode predstavlja nesprejemljivo zdravstveno tveganje; kontracepcijska metoda **se ne uporablja**.

V nekaterih primerih, ob določenih stanjih, sta začetek in nadaljevanje rabe določene kontracepcijske metode razvrščena v različni kategoriji. Npr. če se določeno bolezensko stanje pojavi ob rabi kontracepcijske metode, se lahko nadaljevanje rabe razvrsti v višjo ali nižjo kategorijo.

Preglednica 2: Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe kontracepcije (19).

Table 2: Medical eligibility criteria for contraceptive use (19).

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Osebnosti in reproduktivna zgodovina				
Nosečnost	Se ne uporablja	Se ne uporablja	4	4
Starost	Menarha do < 40 let = 1 ≥ 40 let = 2	Menarha do > 45 let = 1	Menarha do < 20 let = 2 > 20 let = 1	Menarha do < 20 let = 2 > 20 let = 1
Pariteta				
a) ni rodila	1	1	1	1
b) že rodila	1	1	1	1

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Dojenje				
a) < 6 tednov po porodu	4	2		
b) ≥ 6 tednov do < 6 mesecev po porodu (izključno/skoraj izključno dojenje)	3	1		
c) ≥ 6 tednov do < 6 mesecev po porodu (delno dojenje)	2	1		
d) ≥ 6 mesecev po porodu	1	1		
Po porodu (nedoječe matere)				
a) < 21 dni	4	1		
b) ≥ 21 dni do < 6 tednov, če so pridruženi drugi dejavniki tveganja za VTE	3	1		
c) ≥ 21 dni do < 6 tednov, če niso pridruženi drugi dejav. tveganja za VTE	2	1		
d) ≥ 6 tednov	1	1		
Po porodu (ne glede na dojenje, tudi po carskem rezu)				
a) 48 ur do < 4 tedne			3	3
b) ≥ 4 tedne			1	1
c) poporodna sepsa			4	4
Po splavu				
a) 1. trimesečje	1	1	1	1
b) 2. trimesečje	1	1	2	2
c) po septičnem splavu	1	1	4	4
Zunajmaternična nosečnost v preteklosti	1	1	1	1
Kirurški posegi v mali medenici v preteklosti (za carski rez glej poporodna stanja)	1	1	1	1

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Kajenje				
a) starost < 35 let	2	1	1	1
b) starost ≥ 35 let				
- < 15 cigaret na dan	3	1	1	1
- ≥ 15 cigaret na dan	4	1	1	1
- prenehanje kajenja pred < 1 letom	3	1	1	1
- prenehanje kajenja pred ≥ 1 letom	2	1	1	1
Debelost				
a) ITM ≥ 30–34 kg/m ²	2	1	1	1
b) ITM ≥ 35 kg/m ²	3	1	1	1
Srčno-žilne bolezni				
Več dejavnikov tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni	3/4	2	1	2
Povišan krvni tlak				
a) ustrezno zdravljen	3	1	1	1
b) stalno povišan krvni tlak				
- sistolični 140–159 mm Hg ali diastolični 90–94 mm Hg	3	1	1	1
- sistolični ≥ 160 mm Hg ali diastolični ≥ 95 mm Hg	4	1	1	1
c) bolezni arterijskih žil	4	2	1	2
Povišan krvni tlak v nosečnosti v preteklosti (normalen krvni tlak v sedanjosti)	2	1	1	1

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Venska trombembolija (VTE) (GVT in PE)				
a) VTE v preteklosti	4	2	1	2
b) sedanja VTE (na antikoagulantnem zdravljenju)	4	2	1	2
c) VTE v družinski anamnezi				
- sorodnik v 1. kolenu < 45 let	3	1	1	1
- sorodnik v 1. kolenu ≥ 45 let	2	1	1	1
d) večji kirurški poseg				
- z daljšo imobilizacijo	4	2	1	2
- brez daljše imobilizacije	2	1	1	1
e) manjši kirurški poseg brez imobilizacije	1	1	1	1
f) nepomičnost, ki ni v povezavi s kirurškim posegom (npr. odvisnost od invalidskega vozička, izčrpavajoča bolezen)	3	1	1	1
Znane trombogene mutacije (faktor V Leiden, mutacija protrombina, pomanjkanje proteina S, proteina C in antitrombina)	4	2	1	2
Povrhnja venska tromboza				
a) varice	1	1	1	1
b) povrhnji tromboflebitis	2	1	1	1
Ishemična bolezen srca (sedanja ali v preteklosti)	4	Z: 2; N: 3	1	Z: 2; N: 3
Možganska kap (sedanja ali v preteklosti, vključno s TIA)	4	Z: 2; N: 3	1	Z: 2; N: 3
Znana hiperlipidemija	2/3	2	1	2
Bolezen srčnih zaklopk ali prirojena bolezen srca				
a) brez zapletov	2	1	1	1
b) z zapleti	4	1	2	2



Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Nevrološka stanja				
Glavoboli				
a) nemigrenski (blagi, hudi)	Z: 1; N: 2	1	1	1
b) migrena brez avre	Z: 2; N: 3	Z: 1; N: 2	1	2
c) migrena z avro	4	2	1	2
d) migrena z avro v preteklosti (pred ≥ 5 leti)	3	2	1	2
Epilepsija	1	1	1	1
Depresivne motnje				
Depresivne motnje	1	1	1	1
Stanja dojk in rodil				
Krvavitev iz nožnice				
a) neredna, brez močne krvavitve	1	2	1	1
b) močna ali podaljšana krvavitev (redna ali neredna)	1	2	2	Z:1; N: 2
Nepojasnjena krvavitev iz nožnice (sum na resnejšo bolezen, pred izpeljano diagnostiko)	2	2	Z: 4; N: 2	Z: 4; N: 2
Endometrioza	1	1	2	1
Benigni tumorji jajčnika (vključno s cistami)	1	1	1	1
Huda dismenoreja	1	1	2	1
Gestacijska trofoblastna bolezen				
a) upadajoče ali nemerljive vrednosti β-hCG	1	1	1	1
b) perzistentno povišane vrednosti β-hCG ali maligna bolezen	1	1	4	4
Ektropija materničnega vratu	1	1	1	1
Cervikalna intraepitelijska neoplazija	2	1	1	2

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Rak materničnega vratu (pred zdravljenjem)	2	1	Z: 4; N: 2	Z: 4; N: 2
Bolezni dojk				
a) neopredeljena zatrdlina v dojki	Z: 3; N: 2	2	1	2
b) benigna bolezen dojk	1	1	1	1
c) rak dojke v družini	1	1	1	1
d) nosilke mutacij genov, povezanih z rakom dojke (npr. <i>BRCA 1</i>)	3	2	1	2
e) rak dojke				
- sedanji	4	4	1	4
- v preteklosti, brez znakov bolezni v zadnjih 5-ih letih	3	3	1	3
Rak endometrija (pred zdravljenjem)	1	1	Z: 4; N: 2	Z: 4; N: 2
Rak jajčnikov pred zdravljenjem)			Z: 3; N: 2	Z: 3; N: 2
Miomi matrice				
a) brez spremembe oblike maternične votline	1	1	1	1
b) s spremembo oblike maternične votline	1	1	3	3
Anatomske nepravilnosti matrice (prirojene ali pridobljene)				
a) s spremembo oblike maternične votline			3	3
b) brez spremembe oblike maternične votline			2	2
Medenična vnetna bolezen				
a) v preteklosti (brez sedanjega tveganja za SPO)	1	1	1	1
b) sedanja	1	1	Z: 4; N: 2	Z: 4; N: 2



Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Spolno prenosljive okužbe (SPO)				
a) klamidijska okužba (simptomatska ali asimptomatska)	1	1	Z: 4; N: 2	Z: 4; N: 2
b) sedanji gnojni cervicitis ali gonoreja	1	1	Z: 4; N: 2	Z: 4; N: 2
c) druge SPO (razen HIV in hepatitis)	1	1	2	2
d) vaginitis (vključno s <i>Trichomonas vaginalis</i> in bakterijsko vaginozo)	1	1	2	2
e) povečano tveganje za SPO	1	1	2/3	2/3
HIV/AIDS				
Visoko tveganje za okužbo	1	1	2	2
Okužba s HIV				
a) brez antiretrovirusnega zdravljenja	1	1	2	2
b) z antiretrovirusnim zdravljenjem	1-3	1-3	2-2/3	2-2/3
AIDS (z antiretrovirusnim zdravljenjem)	2	2	2	2
Druge okužbe				
Shistosomioza				
brez zapletov ali z jetrno fibrozo (brez ciroze)	1	1	1	1
Tuberkuloza				
a) brez prizadetosti medeničnih organov	1	1	1	1
b) s prizadetostjo medeničnih organov	1	1	Z: 4; N: 3	Z: 4; N: 3
Malaria	1	1	1	1
Endokrina stanja				
Sladkorna bolezen				
a) nosečnostna sladkorna bolezen v preteklosti	1	1	1	1
b) brez žilnih zapletov (od insulina neodvisna ali od insulina odvisna)	2	2	1	2
c) z nefropatijo/ retinopatijo/nevropatijo	3/4	2	1	2
d) pridružene druge žilne bolezni	3/4	2	1	2

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Motnje delovanja ščitnice				
a) golša	1	1	1	1
b) hipotiroza	1	1	1	1
c) hipertiroza	1	1	1	1
Stanja prebavil				
Bolezen žolčnika				
a) simptomatska				
- v preteklosti, zdravljena s holecistektomijo	2	2	1	2
- v preteklosti, zdravljena konzervativno	3	3	1	2
- sedanja	3	2	1	2
b) asimptomatska	2	2	1	2
Holestaza v preteklosti				
a) v nosečnosti	2	1	1	1
b) ob rabi KOK	3	2	1	2
Virusni hepatitis				
a) akutni	Z: 3/4; N: 2	1	1	1
b) nosilka virusa	1	1	1	1
c) kronični	1	1	1	1
Jetrna ciroza				
a) blaga (kompenzirana)	1	1	1	1
b) huda (dekompenzirana)	4	3	1	3
Tumorji jeter				
a) benigni				
- fokalna nodularna hiperplazija	2	2	1	2
- hepatocelularni adenom	4	3	1	3
b) maligni (hepatom)	4	3	1	3
Vnetne črevesne bolezni (Chronova bolezen, ulcerozni kolitis)				
	2	2	1	1

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije				
Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Anemije				
Talasemija	1	1	2	1
Srpastocelična anemija	2	1	2	1
Anemija zaradi pomanjkanja železa	1	1	2	1
Raynaudova bolezen				
a) primarna	1	1	1	1
b) sekundarna				
- brez lupusnih antikoagulantov	2	1	1	1
- z lupusnimi antikoagulanti	4	2	1	2
Revmatične bolezni				
Sistemski eritematozni lupus				
a) prisotna antifosfolipidna protitelesa (ali neznano)	4	3	1	3
b) huda trombocitopenija	2	2	Z: 3; N: 2	2
c) imunosupresivno zdravljenje	2	2	Z: 2; N: 1	2
d) nič od naštetega	2	2	1	2
Presaditev organov				
a) brez zapletov	2	2	2	2
b) z zapleti (odpoved presadka - akutna ali kronična, zavrnitev presadka, vaskulopatija)	4	2	Z: 3; N: 2	Z: 3; N: 2
Interakcije z zdravili				
Antiretrovirusna zdravila				
a) nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze	1	1	Z: 2/3; N: 2	Z: 2/3; N: 2
b) nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze	2	2	Z: 2/3; N: 2	Z: 2/3; N: 2
c) ritonavir - zaviralci proteaz	3	3	Z: 2/3; N: 2	Z: 2/3; N: 2

Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe različnih vrst kontracepcije

Stanja	Kombinirana hormonska kontracepcija (KHK)	Progestogenska peroralna kontracepcija (POK)	Maternični vložek (IUD)	
			z bakrom	z levonorgestrelom
Z = začetek, N = nadaljevanje				
Antiepileptiki				
a) fenitoin, karbamazepin, barbiturati, primidon, topirammat, okskarbazepin	3	3	1	1
b) lamotrigin	3	1	1	1
Protimikrobna zdravila				
a) širokospektralni antibiotiki	1	1	1	1
b) antimikotiki	1	1	1	1
c) antiparazitiki	1	1	1	1
d) rifampicin, rifabutin	3	3	1	1

AIDS – sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti, β -hCG – β -horiogonadotropin. GVT – globoka venska tromboza, HIV – virus humane imunske pomanjkljivosti, ITM – indeks telesne mase, IUD – maternični vložek, KHK – kombinirana hormonska kontracepcija, KOK – kombinirana peroralna kontracepcija, PE – pljučna embolija, POK – progestogenska peroralna kontracepcija, SLE – sistemski eritematozni lupus, SPO – spolno prenosljive okužbe, TIA – tranzitorna ishemična ataka, VTE – venska trombembolija.

4 SKLEP

Posameznik se svobodno odloča o spolni in reproduktivni izbiri, zdravstveni delavci pa mu lahko pomagamo pri obvladovanju tveganj, povezanih s spolnostjo in načrtovanjem družine. Pri svetovanju kontracepcije se uveljavlja model skupnega odločanja, kjer se poleg zdravstvenih omejitev posamezne kontracepcijske metode upoštevajo tudi vrednote in preference posameznika, tako da izbrana kontracepcijska metoda ustreza njegovim potrebam. Zdravstveno sprejemljivost posamezne kontracepcijske metode ocenjujemo glede na merila primernosti rabe določene metode, tako da je zdravstveno tveganje ob rabi določene kontracepcijske metode čim manjše.

5 LITERATURA

1. World Health Organization. Family planning/Contraception [internet]. Geneva: World Health Organization. 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
2. World Health Organization. High rates of unintended pregnancies linked to gaps in family planning services: New WHO study [internet]. Geneva: World Health Organization. 2019 [cited 2020 Jan 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/25-10-2019-high-rates-of-unintended-pregnancies-linked-to-gaps-in-family-planning-services-new-who-study>
3. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Family planning is a human right [internet]. London: FIGO. 2018 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/news/family-planning-human-right-0016025>
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). 26. september - Svetovni dan kontracepcije [internet]. Ljubljana: NIJZ. 2020 Sep 25 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/26-september-svetovni-dan-kontracepcije>
5. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). NIJZ podatkovni portal [internet]. Ljubljana: NIJZ. 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px_language=sl&px_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=709745d9-f188-4537-9520-ec9f270cf5d6
6. Cason P, Aiken ARA. Engaging With Unintended Pregnancy Through Patient-Centered Reproductive Goals and Contraceptive Counseling. In: Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Polcar MS, et al, eds. Contraceptive technology. 21st ed. New York, NY: Ayer Company Publishers, Inc., 2018.
7. Rivlin K, Isley MM. Patient-centered Contraceptive Counseling and Prescribing. Clin Obstet Gynecol. 2018 Mar; 61(1): 27–39.

8. Bitzer J, Oppelt PG, Deten A. Evaluation of a patient-centred, needs-based approach to support shared decision making in contraceptive counselling: the COCO study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021 Apr 19; 1–8.
9. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition. [Internet] Geneva: World Health Organization. 2015 [cited 2017 Jun 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf.
10. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. London: Faculty of sexual and reproductive healthcare; 2016:1-175 [cited 2017 Jan 16]. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ukmec-2016/>.
11. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016 Jul 29; 65(3): 1–103.
12. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, Bizjak Ogrinc U. Smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. *Zdrav Vestn*. 2012; 81: 277–288.
13. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T. Slovenske smernice za rabo progestogenske oralne kontracepcije. *Zdrav vestn*. 2012; 81: 355–362.
14. Pinter B, Trojner Bregar A, Imamović Kumalić S. Slovenske smernice za rabo materničnega vložka. *Zdrav vestn*. 2012; 81: 598–601.
15. Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B. Smernice za rabo nujne kontracepcije. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 727–733.
16. Trussell J, Aiken ARA, Micks E, Guthrie KA. Efficacy, Safety, and Personal Considerations. In: Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Policar MS, et al, eds. *Contraceptive technology*. 21st ed. New York, NY: Ayer Company Publishers, Inc., 2018.
17. Merki-Feld GS, Caetano C, Porz TC, Bitzer J. Are there unmet needs in contraceptive counselling and choice? Findings of the European TANCO Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018 Jun;23(3):183-193. doi: 10.1080/13625187.2018.1465546. Epub 2018 May 22. PMID: 29785864.
18. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers* (2018 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2018.
19. Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana. Slovenske smernice: zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe kombinirane hormonske kontracepcije, progestogenske oralne kontracepcije in materničnega vložka [Internet]. Ljubljana: Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana. 2020 [cited 2021 Jun 19]. Available from: <http://www.reprodukcija.si/strokovno/1732-2/>

VZROKI IN ZDRAVLJENJE ŽENSKE NEPLODNOSTI

CAUSES AND TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo

Klinika za ginekologijo in perinatologijo

UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vilma.kovac@ukc-mb.si

1 DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA ŽENSKE NEPLODNOSTI

O neplodnosti govorimo, ko pri paru po enem letu rednih in nezaščitenih spolnih odnosov ne pride do zanositve. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije ima težave z zanositvijo 15 % parov, ki so v reproduktivnem obdobju. Neplodnost prizadene približno 13 % žensk in 10 % moških v svetu. Natančnih podatkov za Slovenijo sicer ni, po ocenah pa je stanje pri nas enako kot v drugih evropskih državah, kjer je neplodnih 10–15 % parov, kar pomeni, da ima težave s plodnostjo vsak šesti do sedmi par. Ženski vzrok neplodnosti je vzrok za izostanek zanositve pri paru v 30 %, moški vzrok v 30 %, pri 20 % parov pa so vzroki za ne-

POVZETEK

Neplodnost je bolezensko stanje, ki ima lahko psihološke, socialne in ekonomske posledice ter prizadene približno 15 % parov, ki so v reproduktivnem obdobju. Med vzroki za neplodnost je ženski vzrok neplodnosti prisoten pri 30–50 % neplodnih parov. Najpogostejša vzroka za neplodnost pri ženskah sta tuboperitonealni vzrok in bolezni, ki vodijo v motnje ovulacije. Sledijo stanja, povezana z endometriozo, uterini vzroki in drugi manj pogosti vzroki. V zadnjih letih postaja vse pomembnejši dejavnik višja starost žensk, ki je posledica prelaganja zanositve na kasnejše reproduktivno obdobje. Vzroke za neplodnost pri ženski vedno poskušamo zdraviti vzročno bodisi z zdravili ali z operativno terapijo. Če vzroka ne uspemo odpraviti ali ga ne odkrijemo, par vključimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo.

KLJUČNE BESEDE:

ženska neplodnost, tuboperitonealni vzrok, motnje ovulacije, endometriozo, zdravljenje

ABSTRACT

Infertility is a medical condition that might have psychological, social and economic consequences and affects about 15 % of couples in the reproductive period. Among the causes of infertility, the female cause is present in 30–50 % of infertile couples. The most common causes of female infertility are tuboperitoneal cause and diseases that lead to ovulation disorders. This is followed by conditions associated with endometriosis, uterine causes and other less common ones. In recent years, the increasing age of women has become an important factor and is a result of the postponement of pregnancy to a later reproductive period. We always try to treat female infertility causally-either with drugs or with surgical therapy. If the cause cannot be eliminated or is not detected, the couple is treated with medically assisted reproductive techniques.

KEY WORDS:

female infertility, tuboperitoneal cause, ovulation disorders, endometriosis, treatment

plodnost ugotovljeni pri obeh partnerjih; pri 15–25 % parov vzroka za neplodnost ne odkrijemo pri nobenem partnerju (1, 2).



2 VZROKI ZA ŽENSKO NEPLODNOST

Vzroki za neplodnost so med posamezniki in pari zelo različni. Lahko jih odkrijemo le pri ženski (**ženska neplodnost**), pri moškem (**moška neplodnost**) ali pri obeh partnerjih (**moška in ženska neplodnost hkrati**). Pri nekaterih parih pa vzroka za neplodnost z ustaljenimi diagnostičnimi metodami ne moremo odkriti, zato ta pojav imenujemo **nepojasnjena neplodnost**.

Najpogostejši vzroki za neplodnost pri ženskah so:

- okvarjenost jajcevodov in zarastline (~ 30 %),
- motnje ovulacije (25–35 %),
- endometrioza in adenomioza (15 %),
- nepravilnosti maternice (6 %),
- višja starost ženske (pozno reprodukativno obdobje).

Na plodnost ženske pomembno vplivajo tudi način življenja in različne navade oziroma razvade. Prenizka ali previsoka telesna teža, pretirano pitje alkohola, kajenje in premalo telesne aktivnosti oziroma rekreacije pomembno znižujejo naravno sposobnost zanositve. Dolgotrajni stres negativno vpliva na spolno moč in pogostost spolnih odnosov, uživanje nedovoljenih substanc ali mamil pa prav tako škodljivo vpliva na nastajanje in kakovost spolnih celic (1, 2).

2.1 OKVARJENI JAJCEVODI (TUBOPERITONEALNA NEPLODNOST)

Moteno delovanje jajcevodov je posledica poškodbe sluznice v notranjosti in nastanka zarastlin v jajcevodih ter ob njih. Tako stanje lahko povzroči celo popolno zaprtje in neprehodnost jajcevodov. Takšne spremembe na jajcevodih in zarastline v mali medenici motijo normalen transport jajčne celice in semenčic skozi jajcevode. Najpogostejši vzrok za takšno okvarjenost jajcevodov je vnetje v mali medenici, ki ga povzročajo spolno prenosljivi povzročitelji, napogosteje *Chlamydia trachomatis* (klamidijska okužba) in *Neisseria gonorrhoe* (gonoreja). Večina žensk, ki imajo klamidijsko okužbo, ne kaže jasnih kliničnih znakov bolezni in nima izrazitejših težav, zato sta prepoznavanje in pravočasno zdravljenje te okužbe otežena, a zelo pomembna. Okvaro jajcevodov lahko povzročijo tudi vnetja, ki se razširijo iz drugih organov v trebušni votlini (npr. vnetje slepiča, vnetna črevesna bolezen, predhodna operacija v mali medenici), in napredovala endometrioza (3).

2.2 MOTNJE OVULACIJE

Ovulacija je posledica natančno usklajenega delovanja osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik in pomeni sprostitve zrele jajčne celice iz jajčnega mešička (folikla) v sredini menstrualnega ciklusa. Vzroki za motnje ovulacije so številni, saj lahko izhajajo iz vseh ravni, ki so vpletene v regulacijo reproduktivne sposobnosti ženske.

Najpogostejši vzrok za odsotnost ali redke ovulacije je **sindrom policističnih jajčnikov (PCOS)**. Zaradi nepravilnega izločanja gonadoliberina (GnRH) iz hipotalamusa in posledično gonadotropinov LH (luteinizirajoči hormon) ter FSH (folikel stimulirajoči hormon) iz hipofize ne pride do rasti in dozorevanja jajčnih foliklov, kar vodi v motnje in/ali odsotnost ovulacij. Nepravilno potekajo tudi procesi sinteze hormonov v jajčniku, saj je pri tem zvišana sinteza moških spolnih hormonov oziroma androgenov. Pri mnogih ženskah so prisotne tudi metabolične nepravilnosti, kot sta slabša odzivnost tkiv na hormon inzulin in njegova povišana vrednost v krvi. Pri PCOS je jajčnik običajno povečan in ima debelejšo ovojnico, v kateri pa so številni majhni, do 10 mm veliki folikli. Pri klinični sliki, ki se lahko od ženske do ženske razlikuje, opazimo odsotnost ali izostanke menstruacij, pojavi se lahko redka menstruacija (oligomenoreja), poraščenost po moškem tipu (hirsutizem), akne, plešavost in debelost. PCOS je verjetno genetsko pogojen, saj se v določenih družinah pojavlja pogosteje (4).

Prolaktin je hormon, ki ga izloča hipofiza in ki ima pomembno vlogo pri spolni ter reproduktivni funkciji ženske in moškega. **Povišana vrednost prolaktina (hiperprolaktinemija)** povzroča motnje v menstrualnem ciklusu in odsotnost ovulacij, saj negativno vpliva na izločanje GnRH, FSH in LH. Najpogostejši vzroki za povišano vrednost prolaktina v krvi so benigni tumorji hipofize, ki izločajo prolaktin, ter jemanje nekaterih zdravil ali bolezni ščitnice (5).

Dolgotrajen stres in izrazita ter hitra izguba telesne teže privedeta do nepravilnega izločanja GnRH iz hipotalamusa, kar povzroča motnje menstrualnega ciklusa in odsotnost ovulacij.

Prezgodnja odpoved delovanja jajčnikov je sindrom, ki pomeni izgubo aktivnosti jajčnika pred 40. letom (prezgodnja menopavza). Jajčnik je izčrpan, pojavijo se motnje menstrualnega ciklusa (amenoreja, oligomenoreja), poviša se serumska vrednost gonadotropinov (FSH, LH) in zniža se serumska vrednost estradiola (6).

2.3 STAROST ŽENSKE

Eden od dejavnikov, ki v zadnjih desetletjih pomembno prispevajo k neplodnosti, je prelaganje zanositve na kas-

nejše obdobje. S starostjo ženske njena plodnost pada in je po 35. letu skoraj polovico slabša kot pri 25. letih. Vzrok leži v jajčniku, saj se število foliklov in kakovost jajčnih celic zaradi številnih dejavnikov z leti zmanjšujeta, te spremembe pa po 35. letu postanejo še izrazitejše. Dejavniki, ki dodatno pospešujejo propadanje foliklov, so: kajenje, kemoterapija, radioterapija in avtoimune bolezni.

Ženska ima po 35. letu že manj jajčnih celic, ki so tudi manj kakovostne (zmanjšana rezerva jajčnika), kar povečuje tveganje za spontani splav in rojstvo otrok s kromosomskimi nepravilnostmi. Čeprav je menstrualni cikel v tem obdobju lahko še reden, obstaja možnost nerednih ovulacij in zmanjšane plodnosti (7).

2.4 ENDOMETRIOZA

Endometrioza je stanje, pri katerem se maternična sluznica (endometrij) nahaja zunaj maternične votline, npr. na jajčnikih, jajcevodih, potrebušnici (peritoneju) male medenice, na sečnem mehurju ali v njem in na črevesju, včasih pa se vrašča tudi globoko v maternično steno (adenomioza). V žariščih endometrioze potekajo podobne ciklične spremembe kot v maternični sluznici. Endometrioza lahko povzroča bolečine v predelu male medenice in neplodnost. Bolečina je lahko stalno prisotna (kronična pelvična bolečina) ali pa je povezana z menstrualnim ciklusom (dismenoreja) in spolnimi odnosi (disparevnija). Nekatere obolenje ženske pa nimajo nikakršnih težav, zato endometrioza pri njih odkrijemo naključno.

Mehanizem vpliva endometrioze na plodnost še ni v celoti pojasnjen, odvisen pa je od razširjenosti oziroma stadija endometrioze. Še vedno ni povsem trdnih dokazov o negativnem vplivu zgodnjih stadijev na plodnost ženske. Po za zdaj še nepotrjeni teoriji naj bi se iz endometriotičnih žarišč sproščale aktivne substance, ki naj bi s procesom vnetja negativno vplivale na razvoj foliklov, oploditev in ugnezditev zarodkov. Napredovala endometrioza povzroča tvorbo zarastlin in okvarjenost jajcevodov, moteno pa je tudi sproščanje jajčnih celic iz jajčnika. Neplodnost pa lahko nastane tudi zaradi prezgodnjega zmanjšanja števila jajčnih foliklov (po operaciji endometrioze) in njihovega nepravilnega razvoja ter zmanjšane oploditvene sposobnosti jajčnih celic (8).

2.5 NEPRAVILNOSTI MATERNICE

Stanja, ki spreminjajo obliko maternične votline, so lahko prirojena (npr. maternična pregrada) ali pridobljena (miomi ali zarastline v maternični votlini) in lahko vodijo k motnjam vgnezditve, ki se kažejo kot spontani splavi ali neplodnost. Raziskave potrjujejo, da nekatere razvojne nepravilnosti

maternice pomembno negativno vplivajo na donositev in povzročajo porodniške zaplete, lahko pa tudi zmanjšajo sposobnost spontane zanositve. Najpogostejša prirojena nepravilnost maternice je pregrada v maternični votlini (septum uteri), pri kateri je tveganje za spontani splav pomembno povečano (9).

Miomi so benigni tumorji miometrija, ki se pojavljajo pri 20–50 % žensk v reproduktivnem obdobju. Podsluznični in verjetno tudi večji miomi, ki ležijo v steni maternice, negativno vplivajo na sposobnost spontane zanositve pri ženskah, na uspešnost postopkov *in vitro* fertilizacije (IVF) in večajo tveganje za spontane splave (10, 11).

Zarastline v maternični votlini lahko delno ali popolnoma zaprejo maternično votlino, kar lahko privede do šibkih menstrualnih krvavitev (hipomenoreje), izostankov menstruacij (amenoreje) in zmanjšane plodnosti.

3 ZDRAVLJENJE ŽENSKÉ NEPLODNOSTI

Pri obravnavi neplodnega para je pomembno, da par obravnavamo kot celoto. Ko odkrijemo vzroke za neplodnost, jih vedno poskušamo ciljano odpraviti in s tem paru povečati možnost za zanositev po naravni poti. Paru svetujemo tudi določene spremembe v načinu življenja, ki lahko izboljšajo naravno plodnost, kot so prenehanje kajenja, prekomernega uživanja kofeina, pitja alkohola, zmanjšanje prekomerne telesne teže, spremembe prehrabnih navad, vključitev telesne aktivnosti in svetovanje o pogostosti spolnih odnosov. Če ne pride do zanositve v obdobju od 6 do 12 mesecev (odvisno od vzroka) ali če vzroka za neplodnost ne uspemo odpraviti ali ga ne odkrijemo, zdravljenje nadaljujemo ali pa par takoj vključimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP).

Neplodnost zdravimo z zdravili, operativnimi posegi ali s postopki OBMP. Izbira zdravljenja je odvisna od številnih dejavnikov. Trudimo se izbrati obliko zdravljenja, ki je za par najprimernejša ter najbolj varna in sprejemljiva.

3.1 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Pri PCOS, pri katerem gre za neplodnost zaradi motenj ovulacije, sprožamo ovulacijo z različnimi zdravili. Medikamentozno zdravljenje pričnemo z **letrozolom** (aromatizni inhibitor), ki je bolj učinkovit v primerjavi s **klomifen citratom**, saj zagotavlja pomembno višjo kumulativno stopnjo



ovulacij, stopnjo živorojenih otrok in manj dvoplodnih nosečnosti. Če po šestih mesecih zdravljenja ne pride do zanositve ali če z letrozolom ne uspemo zagotoviti ovulacije, lahko nadaljujemo s spodbujanjem ovulacije z nizkimi odmerki **gonadotropinov** (FSH). Pri pacientkah s PCOS, ki imajo prekomerno telesno težo, pride v poštev tudi sočasno jemanje **metformina** (12).

Pri hiperprolaktinemiji znižujemo vrednost prolaktina z **bromokriptinom** ali s **kabergolinom** (agonisti dopamina na dopaminskih receptorjih D2) (5).

Pri drugih motnjah ovulacije, kjer gre za hipogonadotropni hipogonadizem zaradi večje izgube teže (anoreksija, bulimija) ali gre za prirojene motnje (hipopituitarizem), priporočamo spodbujanje ovulacije z injkcijami **gonadotropinov**, če z drugimi ukrepi pred tem ne odpravimo vzroka za osnovno motnjo (13).

Neželeni učinki letrozola so pri zdravljenju motenj ovulacij pri ženskah s PCOS redki, saj je zdravljenje kratko in traja le pet dni v mesecu ter največ tri do šest mesecev. V klinični praksi se pri pacientkah najpogosteje pojavljata utrujenost in omotica (12–22 %), možne pa so tudi boleče ovulacije, ki se kažejo kot bolečine v spodnjem delu trebuha, ki nastopijo običajno sedem dni po zdravljenju in spontano izzvenijo (14).

Neželeni učinki zdravljenja s klomifen citratom so redki in blagi ter so posledica odtegnitve estrogenov. Pacientke najpogosteje tožijo za vročinskimi valovi (10–20 %), občutljivostjo in napetostjo v spodnjem delu trebuha (5 %) in napetostjo dojk (2 %). Glavobol in motnje vida sta možna, a redka neželena učinka (1,5 %), ki tudi spontano izzvenita po prenehanju zdravljenja (15).

Neželeni učinki rabe gonadotropinov, o katerih najpogosteje poročajo, so glavobol, bolečina, oteklina in rdečina na mestu injiciranja ter bolečine v spodnjem delu trebuha zaradi rasti jajčnih foliklov. Hujši zapleti, npr. trombembolizem, so zelo redki (<1/10.000).

Zelo pogosti (>1/10) neželeni učinki zdravljenja z metforminom so slabost, siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki se pojavijo ob začetku zdravljenja in kasneje običajno izzvenijo. Zelo redek neželen učinek (<1/10.000) je pojav laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva hospitalizacijo (16).

Med pogoste neželene učinke zdravljenja hiperprolaktinemije z dopaminskimi agonisti sodijo slabost, bruhanje, zaspanost in omotičnost. Slabost je pogostejša pri zdravljenju z bromokriptinom v primerjavi s karbergolinom, pojavlja se na začetku zdravljenja in je odvisna od odmerka zdravila. Pojavnost neželenih učinkov zmanjšamo, če zdravljenje pričnemo z nižjimi odmerki in če zdravilo vzamemo med jedjo ali takoj po njej, v klinični praksi pa svetujemo jemanje zdravila zvečer pred spanjem (17).

3.2 OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Kirurške posege pri neplodnosti izvajamo z **laparoskopskim, laparotomijskim ali histeroskopskim** pristopom. Z laparoskopskim posegom lahko odstranujemo:

- zarastline v mali medenici, okrog jajcevodov in jajčnikov ter
- odpravimo neprehodnost jajcevodov in jih poskušamo obnoviti.

Uspešnost operativnih postopkov, katerih namen je povrniti normalno anatomijo in prehodnost jajcevodov, je različna. Odvisna je od tipa in mesta operacije, obsežnosti patološkega procesa in od centra kjer se poseg izvaja (18).

Laparoskopsko lahko odstranujemo tudi miome, endometriome in druga žarišča endometrioze. Kirurški poseg z laparotomijo pride v poštev pri odstranitvi večjega števila miomov ali večjih miomov ter pri napredovali endometriozii in neuspelem laparoskopskem kirurškem posegu.

Pri pacientkah s PCOS, pri katerih nam z zdravili ni uspelo sprožiti ovulacije, lahko opravimo laparoskopsko "navrtanje" (angl. *drilling*) jajčnikov, ki ga izvajamo z električno iglo. S tem posegom povzročimo zmanjšanje tkiva, ki proizvaja androgene hormone. Padec androgenov in LH v krvi ima za posledico dvig FSH, kar pa je le eden od mehanizmov delovanja navrtanja jajčnikov (12).

S histeroskopskim posegom uspešno odstranimo prirojene in pridobljene nepravilnosti v maternični votlini. Poseg lahko poteka v splošni narkozi ali brez nje, kar je odvisno predvsem od velikosti in obsežnosti patološkega procesa. Z njim odstranimo maternično pregrado, podsluznične miome maternice, polipe maternične sluznice in zarastline znotraj maternične votline (18).

3.3 POSTOPKI OPLODITVE Z BIOMEDICINSKO POMOČJO

Med postopki OBMP ločimo znotrajtelesno oploditev, to je vnos semenčic v maternično votlino (**intrauterina inseminacija – IUI**), in zunajtelesno oploditev (**in vitro fertilizacija – IVF**), pri kateri opravimo združitve jajčnih celic s semenčicami zunaj telesa ženske – v laboratoriju (*in vitro*) in nato tako nastale zarodke prenašamo v maternico.

IUI je med postopki OBMP najmanj invazivna metoda in je zato metoda prve izbire pred prehodom na zunajtelesno oploditev. Primerna je pri zdravljenju nepojasnjene neplodnosti, pri blagih oblikah endometrioze in blagi obliki moške neplodnosti. Uspešnost IUI se giblje med 10–15 % na ciklus, večplodnih nosečnosti pa je ob strogih kriterijih glede števila rastočih foliklov med 13–20 %. Dejavniki, ki pomembno ugodno vplivajo na uspešnost IUI, so nižja starost bolnice, krajše trajanje neplodnosti in prehodnost obeh jajcevodov.

IVF je postopek pri katerem pri ženski z eksogenimi gona-dotropini spodbujamo rast večjega števila jajčnih foliklov, ki jih nato punktiramo in pridobimo na ta način jajčne celice. Le-te nato oplodimo s semenom partnerja *in vitro*, tako pridobljene zarodke (enega ali dva) pa nato vstavimo v maternično votlino.

Postopke zunajtelesne oploditve običajno priporočamo, ko so vse druge metode zdravljenja izčrpane ali neuspešne. Metoda IVF pa je metoda prvega izbora pri težjem tubo-peritonealnem vzroku neplodnosti in pri pacientkah v poz-nem reproduktivnem obdobju. Pri sočasni težki obliki mo-ške neplodnosti uporabimo različico ICSI (angl. *Intracytoplasmic Sperm Injection*), pri kateri zagotovimo oploditev z neposrednim vnosom semenčice v citoplazmo jajčne celice. Stopnja zanositve na postopek zunajtelesne oploditve (IVF, ICSI) se povprečno giblje med 25–35 % in je odvisna predvsem od starosti ženske in rezerve jajčnikov (19).

4 ZAKLJUČEK

Neplodnost lahko predstavlja veliko psihološko in socialno breme za par, kar moramo pri obravnavi upoštevati. Soo-čanje z neplodnostjo je običajno težavno in je odvisno od lastne sposobnosti premagovanja ovir in od pomoči oko-lice. Zdravljenje je lahko dolgotrajno in nemalokrat zahteva tudi strokovno psihološko podporo. Ženski vzrok neplod-nosti predstavlja pomemben delež med vzroki za neplod-nost pri parih. Če vzrokov za neplodnost ne uspemo od-praviti, par vključimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo, s katerimi paru omogočimo zanositev in rojstvo otroka, čeprav vzroka ne odpravimo.

5 LITERATURA

1. WHO. *Sexual and reproductive care. Multiple definition of infertility*. Available on: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1
2. National Institute of Health and Clinical Excellence. *Assesment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 2013*.
3. Reljič M. *Pelvična bolečina*. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 113–119.
4. Kovač V, Geršak K. *Sindrom policističnih jajčnikov*. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 42–48.
5. Pfeifer M. *Bolezni endokrinih žlez. Prolaktinomi in hiperprolaktinemija*. In: Košnik M, Mrtevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 871–877.
6. ESHRE POI Guideline Development Group. *Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*. ESHRE, 2015.
7. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. *Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences*. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 465–493.
8. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. *Management of women with endometriosis; Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*. ESHRE, 2013.
9. ASRM pages. *Uterine septum: a guideline*. *Fertil & Steril* 2016; 106 (3): 530–540.
10. Pritts EA, Parker WH in Olive DL. *Fibriods and infertility: an updated systematic review of the evidence*. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1215–1223.
11. Campo S, Campo V in Benagiano G. *Ademomyosis and infertility*. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 35–46.
12. Centre for Research Excellence in PCOS, ESHRE, ASRM, Monach University. *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*. ESHRE, 2018.
13. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M et al. *Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017; 102:1413–1139.
14. Casper RF and Mitwally MFM. *Ovulation induction with letrozole*. Available on: https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole?search=letrozole%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=3~69&usage_type=default&display_rank=2
15. Seli E and Arici A. *Ovulation induction with clomiphene citrate*. Available on: https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate?search=clomiphene%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=2~61&usage_type=default&display_rank=1
16. Barbieri RL and Ehrmann DA. *Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome*. Available on: https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome?search=metformin&source=search_result&selectedTitle=6~148&usage_type=default&display_rank=3
17. Snyder PJ. *Management of hyperprolactinemia*. Available on: https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperprolactinemia?search=bromocriptin%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=2~68&usage_type=default&display_rank=1
18. Tomažević T. *Operativno zdravljenje ženske neplodnosti*. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 188–195.
19. Kovačič B. *Oploditev z biomedicinsko pomočjo – laboratorijski del*. In: Takač I, Geršak K in sod. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor, Medicinska fakulteta; 2016. p. 196–205.



MITI IN RESNICE O HORMONSKEM NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU

MYTHS AND TRUTHS ABOUT HORMONE REPLACEMENT THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Marko Mlinarič, dr. med., spec.

Ginekološka ambulanta,

Cesta zmage 1, 1410 Zagorje ob Savi

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: info@ginekoloska-ambulanta.si

1 DEMOGRAFSKI PODATKI

Leta 2020 je bilo v Sloveniji 2.095.861 prebivalcev, od tega 49,9 % žensk. Žensk, starejših od 50 let, je bilo 44,4 % ženske, oziroma 22,2 % celotne populacije. Zaskrbljujoče je staranje prebivalstva, saj se je od leta 2009 odstotek žensk, starejših od 50 let, v populaciji vseh žensk povečal za 5,0 %, moških, starejših od 50 let, v populaciji vseh moških pa celo za 5,3 % (1). Leta 2018 je bila pričakovana življenjska doba ob rojstvu 84,4 let za ženske in 78,5 let za moške (2). Navedeni podatki kažejo, da se večja delež starejše populacije (slika 1), hkrati pa tudi ženske velik del svojega življenja preživijo v obdobju po menopavzi. Število prebivalcev, starejših od 65 let, se v Sloveniji hitreje povečuje v primerjavi z Evropo (3). Nedvomno to pomeni, da menopavzna medicina postaja vse pomembnejši del zdravstva.

POVZETEK

V procesu staranja pride pri ženskah do usihanja delovanja jajčnika in zato je produkcija ženskih spolnih hormonov vse manjša, postopno jih jajčnik preneha izdelovati. Zaradi pomanjkanja hormonov se pojavijo neprijetni simptomi, ki vključujejo med drugim neredne menstrualne cikle, ki nazadnje pripeljejo do izgube menstruacije, vročinske oblike, motnje razpoloženja in spomina, suhost nožnice in boleče spolne odnose ter uhajanje urina. Dalj časa trajajoče pomanjkanje hormonov pa predvsem dvigne tveganje za srčno-žilna obolenja in posledično ishemične kapi ter osteoporozo. Nujno je prepoznati pacientke, ki imajo težave ali so ogrožene za razvoj bolezni. Ponudimo jim lahko hormonsko nadomestno zdravljenje, ki je izjemno učinkovito in varno, če pred uvedbo opravimo ustrezne preiskave, upoštevamo indikacije in kontraindikacije ter pacientko po uvedbi zdravljenja ustrezno nadziramo. S tem se zmanjša tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni in osteoporoze ter pomembno izboljša počutje, spolna funkcija in znaki urogenitalnega sindroma ter tako pomembno izboljša kvaliteto življenja.

KLJUČNE BESEDE:

menopavza, menopavzna medicina, multidisciplinarna obravnava, hormonsko nadomestno zdravljenje

ABSTRACT

During ageing, the production of female sex hormones by ovaries gradually decreases until it ends altogether. Hormone deficiency provokes unpleasant symptoms which may include irregular menstrual cycles finally resulting in amenorrhea, as well as mood swings and memory problems, vasomotor symptoms, vaginal dryness, dyspareunia and urinary incontinence. Long lasting hormone deficiency heightens the risk of cardiovascular diseases, the risk for ischemic stroke and osteoporosis. It is necessary to identify patients with problems and with higher risk for these diseases. We can offer them hormone replacement therapy, which is extremely efficient and safe way of treatment, provided it is implemented in a correct manner. We should carefully select patients suitable for therapy, perform necessary exams before starting it, use it according

to indications and contraindications and monitor patients closely during the process. With therapy we not only reduce the risk for cardiovascular diseases, ischemic stroke and osteoporosis, but also greatly improve general well-being, sexual function, as well as the signs and symptoms of urogenital atrophy and quality of life.

KEY WORDS:

menopause, menopausal medicine, multidisciplinary treatment, hormone replacement therapy

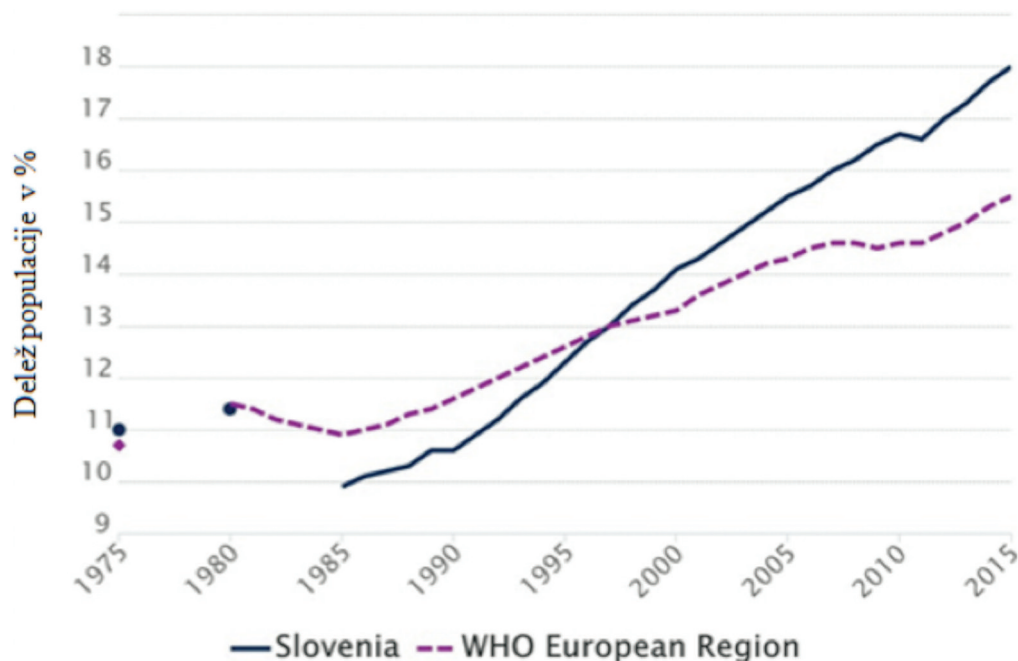
ALI STE VEDELI?

- Na dan 1. 7. 2019 je bilo prvič več moških prebivalcev Slovenije kot žensk.
- Pred objavo Wilsonove knjige »*Feminine forewer*« je bila menopavza tabu, o kateri se ni govorilo in je bilo malo raziskav tega pomembnega obdobja v življenju žensk.

progo istega leta objavil članek s precej čustvenim naslovom »*The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave*«. V njem pomenopavzo označi kot bolezen pomanjkanja, podobno kot diabetes, le da gre v prvem primeru za pomanjkanje estrogena (8). Članek povzema takratna sodobna dognanja o fizioloških spremembah in posledicah na zdravje in počutje žensk, ki nastanejo z usihanjem in kasneje prenehanjem delovanja jajčnika. Za težave ponuja tudi rešitev – estrogeno hormonsko zdravljenje. Še več, avtor trdi, da odrekanje hormonskega zdravljenja žensk ne prikrajša zgolj za zdravje, ampak tudi za njihovo »ženskost«, spolnost in mladost. Takrat še niso vedeli, da so vročinski oblivi, neredne menstruacije, spremembe razpoloženja, urogenitalni sindrom in pozne posledice, kot so kardiovaskularne bolezni in

2 ZGODOVINSKO OZADJE

Hormonsko zdravljenje ni iznajdba sodobnega časa, ampak nas spremlja že zelo dolgo. Že davnega leta 1932 sta Allen in Doisy prvič izolirala ovarijski hormon (4) in le nekaj let zatem je bil na voljo prvi preparat z estrogenom (5, 6). Doba *hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ)* se najverjetneje prične z objavo članka ameriškega ginekologa Wilsona in sodelavcev leta 1963 (7). Wilson je skupaj s so-



Slika 1: Delež populacije (%), stare 65 let in več, v Sloveniji in Evropi v obdobju od 1975 do 2015 (3).

Figure 1: Percentage of population over 65 years of age in Slovenia and Europe between 1975 and 2015 (3).



osteoporoza med seboj povezane z istim vzrokom – pešanjem in nato prenehanjem ovarijske funkcije. Zato so se zdravniki posameznih problemov lotevali izolirano. Zdravljenje s hormoni je bilo v tistih časih bolj izjema in so ga uporabljali le endokrinologi in ginekologi, drugi pa ga niso bili vešči oziroma ga niso poznali. Nasploh je bila menopavza tabu, o katerem se ni veliko govorilo (9).

Z objavo knjige »*Feminine forewer*«, ki jo je napisal Wilson in je izšla leta 1966, se je z možnostjo hormonskega zdravljenja in ohranjanja večne mladosti seznanila širša strokovna in predvsem laična javnost (10). Raziskave iz tistega časa so pokazale, da so ženske iz držav, kjer je knjiga izšla, bile bolj informirane o možnosti hormonskega zdravljenja in so ga tudi pogosteje zahtevale (11).

Nedvomno so bili to prelomni dogodki, ki so dvignili zanimanje za obdobje menopavze, pospešili raziskave s tega področja in povečali znanje o fizioloških in patofizioloških procesih ter ponudili razne režime hormonskega in ostalega podpornega zdravljenja.

Pred Wilsonovim člankom se je zdravljenje s hormoni uporabljalo redko. S popularizacijo se je veliko predpisoval predvsem estrogen. Porast števila primerov endometrijskega karcinoma je v 70. letih vzpodbudil študije, ki so vzročno povezale uporabo estrogena z endometrijskim karcinomom. Ne glede na to pa zaradi vseh pozitivnih učinkov niso odsvetovali uporabe estrogena, ampak so priporočali dodatek progesterona, da se zaščiti endometrij (12, 13).

Sledilo je obdobje, ko se je estrogen uporabljal samo za zdravljenje pri ženskah, ki niso imele maternice, pri drugih pa je bilo zdravljenje kombinirano. Še v 90. letih so ginekologi vsem ženskam ponudili oziroma predpisali HNZ v obdobju perimenopavze (sedaj menopavzni prehod) za preprečitev nastanka klimakteričnih težav in zmanjšanje možnosti nastanka kardiovaskularnih bolezni in osteoporoze.

Prelomnica je bila objava članka v medicinski reviji JAMA leta 2002 o predčasno zaključeni študiji Women's Health Initiative (WHI), v kateri so proučevali dolgoročne pozitivne učinke kombiniranega hormonskega zdravljenja v Ameriki. V zaključku so zapisali, da je tveganje za zaplete pri vseh zdravljenih ženskah preseglo koristne učinke in zato naj se kombinirana oblika hormonskega zdravljenja ne bi predpisovala za preprečevanje kardiovaskularnih obolenj (14). Članek je imel velik vpliv in predpisovanje hormonskega zdravljenja se je zelo zmanjšalo. V naslednjih letih so številna strokovna srečanja in številni strokovni članki podrobno analizirali celotno študijo, protokole in statistično analizo, uporabljeno pri analizi podatkov, dobljenih v študiji in pri članku, objavljenem v reviji JAMA. Narejenih naj bi bilo več napak in zato priporočila o neuporabi hormonov v zdra-

ALI STE VEDELI?

- Hormonsko nadomestno zdravljenje je ob upoštevanju indikacij, kontraindikacij in protokolov spremljanja varno in učinkovito ter pomembno vpliva na obolevnost in kvaliteto življenja. Pomembna pa je individualna obravnava in prilagoditev zdravljenja vsaki pacientki.
- Ustrezna kombinacija hormonskega nadomestnega zdravljenja ščiti endometrij pred razvojem raka in nerakavih obolenj.
- Hormonsko nadomestno zdravljenje ugodno vpliva na krvi tlak, telesno težo, urejenost sladkorne bolezni, kostno gostoto, dviguje pa incidenco raka dojke, zato morajo imeti pacientke redne kontrole.
- Pred uvedbo hormonskega nadomestnega zdravljenja je nujen obisk ginekologa, ki naredi ustrezne preiskave za izključitev hormonsko odzivnih neoplazem.
- Lokalna hormonska terapija za ublažitev urogenitalnega sindroma je varna tudi v poznih letih pri pacientkah, ki nimajo kontraindikacij (npr. prebolel rak dojke, materničnega telesa in podobno).

vljenju niso bila ustrezna. Žal nikoli ne bomo vedeli, koliko pacientk z zmernimi ali hudimi težavami je utrpelo resno škodo na zdravju, ker so jim zaradi teh dogodkov odrekli zdravljenje s hormoni (15, 16).

Podrobnejše analize podatkov, dobljenih v študiji WHI in tudi drugih študijah, so pokazale, da je pri mlajših pacientkah (v obdobju menopavznega prehoda in v prvih letih po menopavzi) HNZ varno. Z zdravljenjem je potrebno pričeti čim bolj zgodaj oziroma v prvih 10. letih po menopavzi oziroma ne po 60. letu starosti. Izjema je lokalno hormonsko zdravljenje z vaginalno aplikacijo. Podobno kot opaževalne študije pred študijo WHI se je tudi v študiji WHI in tudi v kasnejših pokazalo, da ima HNZ zaščitni učinek pred srčno-žilnimi obolenji in znižuje smrtnost, trombotični zapleti so redki, incidenca raka na dojki, povzročena s hormonskim zdravljenjem, je nizka oziroma se v prvih 7. letih uporabe kombiniranega HZ ne zvišuje. Pri pacientkah, ki so imele narejeno histerektomijo in so prejemale le HNZ z estrogenom, pa je bila incidenca v primerjavi z nezdravljeno populacijo celo nižja (16).

Danes je ključna individualna obravnava vsake pacientke, zdravljenje je prilagojeno tako njenim težavam, morebitnim dejavnikom tveganja, spremljajočim obolenjem in pacientkinim željam. Pred uvedbo naredimo ustrezne preiskave in izberemo vrsto zdravljenja, po uvedbi zdravljenja pa pacientko spremljamo v skladu s protokoli.

3 TERMINOLOGIJA

Naravna menopavza nastopi po postopni izgubi folikularne aktivnosti jajčnika, s tem preneha menstrualna aktivnost in plodnost in jo lahko določimo retrogradno po 12. mesecih. Povprečna starost ob nastopu menopavze je v Evropi med 50. in 51. letom starosti (17). Sam izraz menopavza pomeni zadnjo menstruacijo in ga je leta 1816 uvedel De Gardanne – *La menespausie* (18).

Če menopavza nastopi pred 45. letom, govorimo o zgodnji, če pred 40. letom pa o prezgodnji menopavzi. Poleg naravne menopavze je možna tudi umetna (iatrogena), nastopi pa kot posledica operacije, kemoterapije ali radioterapije. Do nedavnega smo uporabljali izraze, kot so: perimenopavza, predmenopavza, menopavza in pomenopavza, klimakterij ter klimakterični sindrom. Leta 2012 so eksperti določili novo, številčno klasifikacijo reproduktivnih obdobij v življenju žensk, ki so prikazani v preglednici 1 (19). Največja sprememba je verjetno izraz menopavzni prehod, ki opisuje obdobje od postopnega prenehanja ovarijske funkcije do nastopa menopavze in lahko traja različno dolgo.

4 PREISKAVE PRED UVEDBO HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA, KONTRAINDIKACIJE IN VRSTE ZDRAVLJENJA

HNZ predpisujemo v skladu z indikacijami in kontraindikacijami glede na zdravilo, ki ga pacientki predpišemo in

so zapisana v Povzetku temeljnih značilnosti zdravila. Obisk v ambulanti se začne s pogovorom, med katerim opredelimo težave, ki pacientko motijo, in poiščemo morebitne dejavnike tveganja, če jih ima. Sledi klinični in ginekološki pregled, ki ga dopolnimo z vaginalno ultrazvočno preiskavo z oceno stanja na maternici in jajčnikih. Izmerimo telesno težo in krvni tlak ter izračunamo indeks telesne mase. Ocenimo tveganje za tromboembolične zaplete. Pacientko napotimo na mamografijo za izključitev benignih sprememb oziroma malignoma na dojkah, če je mlajša od 50 let oziroma sta minili več kot dve leti od prejšnje mamografije. Posebne laboratorijske preiskave niso potrebne (20). V primeru, da ima pacientka pridružene bolezni, se je smiselno povezati z njenim družinskim zdravnikom ali ustreznim specialistom – multidisciplinarna obravnava.

Glavne kontraindikacije za uvedbo systemskega HNZ so maligna obolenja, predvsem rak dojk in drugi hormonsko odvisni raki, nepojasnjene krvavitve iz genitalnega trakta, povečano tveganje za tromboembolična obolenja oziroma aktivna tromboza, pljučna embolija, srčna ali možganska kap, kronična obolenja jeter, porfirija. Za lokalno zdravljenje v teh primerih velja velika previdnost, ni pa absolutno kontraindicirano (21).

HNZ lahko uporabljamo v obliki lokalne terapije (vaginalna aplikacija), estrogenskega zdravljenja pri ženskah brez maternice in kombiniranega zdravljenja pri ženskah, ki maternico imajo, saj je nujna zaščita endometrija. Trajanje zdravljenja je odvisna od indikacije. Običajno ni daljše od 5 let, saj se na ta način zmanjša tveganje za neželene učinke. V redkih primerih in pod povečanim nadzorom pa jo predpisujemo do 10 let (21).

Preglednica 1: Klasifikacija po Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW) (19).

Table 1: Classification according to Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW) (19).

Stopnja		-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2
Terminologija	M e n a r h a	reproduktivno obdobje			menopavzni prehod		m e n s t r u a l n i c i k l i	pomenopavza	
		zgodnje	vrh	pozno	zgodnji	pozen		zgodnja	pozna
Trajanje		različno			različno	1 - 3 leta		leta	doživljenjsko
Menstrualni cikel		nereden do reden	reden	reden, kasneje varira	zaporedni cikli: dolžina varira več kot 7 dni	intervali amenoreje daljši od 60 dni		ne obstaja	
Št. antralnih foliklov				nizko	nizko	nizko		zelo nizko	
Simptomi						vazomotorni simptomi verjetni		vazomotorni simptomi zelo verjetni	napredovali simptomi urogenitalne atrofije



5 VPLIV HNZ NA TEŽAVE V OBDOBJU MENOPAVZNEGA PREHODA IN PO MENOPAVZI

Neredni menstrualni ciklusi najprej pripeljejo pacientko v ginekološko ambulanto. Izostankom menstruacij sledijo prepogoste krvavitve, ki so lahko le v sledovih ali pa obilne s koagulii. Brez ustreznega zdravljenja lahko pacientka postane slabokrvna ali pa na sluznici maternice nastanejo patološke spremembe, ki zahtevajo invazivno diagnostiko ali terapijo. Ustrezno HNZ ima dokazano zaščitni učinek na endometriji (21). Z nastopom menopavze menstruacij ni več in je pri vsaki krvavitvi iz nožnice nujen obisk ginekološke ambulante.

Vročinski oblivi, nespečnost ter motnje spomina in razpoloženja so zelo moteči in bistveno vplivajo na kvaliteto življenja. Pacientka zaradi njih običajno ni zaskrbljena, jo pa močno ovirajo pri vsakodnevnem delu in življenju. HNZ je zelo učinkovito. V primeru večjih psihičnih težav pa sami hormoni niso zadosti, saj lahko celo poslabšajo občutek depresije in anksioznosti in jih je potrebno kombinirati z antidepresivi (22, 23). HNZ na izboljšanje spomina ne vpliva (24).

Urogenitalni sindrom in težave v spolnosti prav tako pomembno vplivajo na kvaliteto življenja. Po lokalnem hormonskem zdravljenju pride v kratkem času do izboljšanja občutka suhe nožnice, urinske inkontinence (vseh oblik) ter spolne funkcije, ne vpliva pa na različne stopnje zdrsa ali izpada genitalnih organov (25). Pri pacientkah, ki so se zdravile zaradi raka dojke ali drugih ginekoloških rakov in imajo hude težave, odsvetujemo tudi lokalno hormonsko zdravljenje oziroma je dovoljeno le v izjemnih primerih za kratek čas po presoji in pod kontrolo lečečega onkologa. Varneje lahko težave v takih primerih omilimo z lasersko terapijo, ki ni kontraindicirana (26).

Srčno-žilna obolenja, kot so: visok krvni tlak, srčna in možganska kap, so pomemben vzrok smrtnosti. HNZ na ta obolenja ugodno vpliva. Potrebno jih je dati mlajšim pacientkam v obdobju prvih 10 let po menopavzi oziroma pred 60. letom (27). Ob jemanju se približno 2–3x poveča tveganje za venske tromboze in trombembolije, če se jemlje terapija per os, če pa uporabljamo parenteralno obliko (npr. obliži), incidenca ni zvečana (28).

HNZ ima ugoden učinek tudi na **metabolni sindrom, sladkorno bolezen in osteoporozo**. In vse to so bolezni, ki negativno vplivajo na naše zdravje šele po daljšem času in se mogoče pacientke prav zato ne zavedajo njihove pomembnosti (29).

O raku dojke je bilo nekaj napisanega že v prejšnjih odstavkih. Pri upoštevanju pravila, da pacientki pred uvedbo

hormonskega zdravljenja naredimo mamografijo, v skladu s priporočili, je predpisovanje varno. Incidenca se po uvedbi hormonskega zdravljenja le malo poveča, kadar HNZ uporabljamo do 5 let. Najnižja je pri estrogenski terapiji in terapiji s tibolonom, višja pri kombinirani estrogensko-gestagenski terapiji, odvisna pa je od trajanja jemanja. Kmalu po prenehanju jemanja se spusti na raven pred uporabo HNZ (15, 16). Nove študije so pokazale, da naj bi bilo pri pacientkah, ki začnejo uporabljati HNZ v starosti 50 let in ga uporabljajo pet let, novih primerov raka dojke v starosti 59–60 let približno 1 na 200 pacientk, če uporabljajo le estrogen, 1 na 70 pacientk, če uporabljajo estrogen in intermitentno gestagen, ter 1 na 50 pacientk, če jemljejo kombinirano obliko HNZ (30, 31). Študije govorijo o incidenci novih primerov raka in ne govorijo o preživetju ter pogosto ne upoštevajo drugih dejavnikov tveganja, ki so zelo pomembni in vključujejo prekomerno telesno težo in uživanje alkohola. Pri njihovi interpretaciji je treba biti previden (32).

Pomembno vlogo imajo tudi farmacevti in strokovni delavci v lekarnah, saj se nanje pogosto obračajo pacientke, ki si želijo pomoč pri izbiri pravega zdravila brez recepta ali prehranskega dopolnila za njihove težave in ne razmišljajo o obisku ginekologa. Pomembno je, da jih v primeru, ko ob tem izvejo, da imajo zelo močne ali prepogoste menstruacije ali krvavitev po dolgem izostanku, usmerijo v ginekološko ambulanto.

V Slovenskem menopavznem društvu smo pripravili Strokovna priporočila o menopavzni medicini 2021, v katerih smo zbrali najsodobnejše poglede na področje menopavzne medicine in področje hormonskega zdravljenja (29). Dostopna so tudi na spletni strani zdravniške zbornice.

6 ZAKLJUČEK

HNZ je varno in učinkovito, če upoštevamo načelo »pravi pacientki, v skladu z indikacijami, kontraindikacijami in ustreznim nadzorom«. Uspešno lajša težave, ki so moteče in slabšajo kvaliteto življenja, prav tako pa ugodno vpliva na bolezni, ki na dolgi rok ogrožajo življenje.

7 LITERATURA

1. Statistični urad Republike Slovenije. Podatkovna baza SiStat [Internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2021 [cited 2021 June 30]. Available from <http://pxweb.stat.si/>

2. Eurostat. *Your key to European Statistics* [Internet]. [cited 2021 June 30]. Available from <http://ec.europa.eu/eurostat/>
3. World Health Organisation. *European Health Information Gateway* [Internet]. Copenhagen: World Health Organisation; 2021 [cited 2021 July 18]. Available from <https://gateway.euro.who.int>
4. Doisy EA, Ralls JO, Allen E, Johnston CG. The extraction and some properties of an ovarian hormone. *JBC*. 1924 Oct; 61(3): 711–727.
5. Zondek B. Cited by Rolleston HD. *The endocrine organs in health and disease, with a historical review*. London: Oxford University Press, 1936.
6. Laqueur E, Hart PC, Jongh SE de, Wijsenbeek JA. *Over de bereiding, de chemische en farmacologische eigenschappen van het hormoon van den oestriscen cyclus. Verslagen van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen, afd. Natuurkunde*, 1925; 34: 1270–1280.
7. Wilson RA, Brevetti RE, Wilson TA. Specific procedures for the elimination of the menopause. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1963 Feb; 71(1): 110–121.
8. Wilson RA, Wilson TA. The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. *J Am Geriatr Soc*. 1963 Apr; 11(4): 347–362.
9. Van Keep PA. The history and rationale of hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1990 Sep; 12(3), 163–170.
10. Wilson RA. *Feminine forever*. London: W.H. Allen, 1966. 192 p.
11. Cyran W. Estrogen replacement therapy and publicity. In: Lauritzen C, van Keep PA, editors. *Ageing and estrogens*. 2nd ed. Basel: Karger; 1973, 152–159.
12. Greenblatt RB, Stoddard LD. The estrogen--cancer controversy. *J Am Geriatr Soc*. 1978 Jan; 26(1): 1–8.
13. Jelovsek FR, Hammond CB, Woodard BH, et al. Risk of exogenous estrogen therapy and endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 May 1;137(1): 85–91.
14. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA*. 2002 Jul; 288(3): 321–333.
15. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May; 98(5): 1771–1780.
16. Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Naftolin F. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinician's view. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul; 142: 4–11.
17. Fugiel J, Ignasiak Z, Skrzek A, Sławińska T. Evaluation of Relationships between Menopause Onset Age and Bone Mineral Density and Muscle Strength in Women from South-Western Poland. *Biomed Res Int*. 2020 Jun; 2020: 1–9.
18. Wilbush J. La Menopause - the birth of a syndrome. *Maturitas*. 1979 Feb; 1(3): 145–151.
19. Harlow D, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):1-9. *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*. Veljaven predpis: *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni* (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18).
20. *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*. Veljaven predpis: *Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni* (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18).
21. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–753.
22. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Associations between psychological well-being, mental health, and hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women: results of two population-based studies. *Menopause*. 2013 Jun; 20(6): 667–676.
23. Graziottin A, Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause Int*. 2009 Jun; 15(2): 76–81.
24. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019 Sep; 26(9): 1071–1084.
25. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD001405.
26. Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas*. 2021 Jan; 143: 47–58.
27. Hodis HN, Mack WJ, Handerson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374(13): 1221–1231.
28. Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May; 336(7655): 1227–1231.
29. Mlinarič M (avtor, urednik), Arko D, Barbič M, Pretnar Darovec A, Darovec J, Geršak K, Kopčavar Guček N, Legan M, Pfeifer M, Ščepanovič D, Tomažič M, Žegura Andrić B, Vrabič Dežman L (avtor, urednik). *Strokovna priporočila o menopavzni medicini 2021*. Ljubljana: Slovensko menopavzno društvo, Zdravniška zbornica Slovenije, 2021. *Isis*. 2021 Feb (30): 2.
30. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020 Oct; 371(8266):1–16.
31. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. september 2019; 394(10204): 1159–1168.
32. Rymer J, Brian K, Regan L. HRT and breast cancer risk. *BMJ*. 11. oktober 2019; l5928.



RAK PRI ŽENSKAH

WOMEN'S CANCER

AVTORICA / AUTHOR:

dr. Simona Borštnar, dr. med.

*Oddelek za internistično onkologijo,
Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sborstnar@onko-i.si

ALI STE VEDELI?

- V letu 2018 je vsakih 75 minut ena Slovenka zbolela za rakom. Trenutno v naši državi živi skoraj 70.000 žensk z diagnozo raka.
- Večina rakov se razvije zaradi kombinacije dednih in okoljskih dejavnikov, vključno s kajenjem, alkoholom, debelostjo in prehrano. Le 5–10 % vseh rakov je v celoti dednih. Raziskovalci verjamejo, da je polovico vseh primerov raka – in do polovico vseh smrti zaradi raka – mogoče preprečiti.

1 UVOD

V letu 2017 je v Sloveniji za rakom zbolelo 7013 žensk. Če pogledamo vidik najpogostejših rakov pri ženskah, je na prvem mestu (enako kot pri moških) kožni (nemelanomski) rak s 22,9 % in nato rak dojke z 19,9 %. Sledijo mu rak pljuč s 8,1 %, kolorektalni rak s 7,6 %, maternično telo s 5 %, maligni melanom s 4 %, trebušna slinavka s 3 %, ne-Hodgkinovi limfomi z 2,8 %, rak želodca z 2,5% in rak ščitnice z 2,3 %. Vsi ostali raki pa skupaj zajemajo ostalih 21,8 % (1).

Če gledamo z vidika anatomije, torej na rake, ki jih najdemo samo ali pa večinoma pri ženskah, pa poleg raka dojke

POVZETEK

V Sloveniji za rakom zbolijo okoli 7000 žensk letno. Od teh tretjino zavzemajo raki, značilni za ženski spol. To so rak dojke in ginekološki raki. Za dva ženska raka imamo v Sloveniji organizirana presejalna programa, in sicer ZORA za rak materničnega vratu in DORA za rak dojke. Med vsemi ženskimi raki je rak dojke najpogostejši in tudi najbolj obvladljiv z najboljšim preživetjem. Zdravljenje vseh ženskih rakov je multidisciplinarno in sestoji iz kirurgije, obsevanja in sistemske terapije. Dopolnilna sistemska terapija z zdravili z namenom uničevanja mikrozasevkov je pomembna predvsem pri raku dojke ter raku jajčnikov in jajcevodov. V zdravljenju razsejane bolezni sistemska terapija, kot so: citostatiki, tarčna zdravila in hormonska terapija, blaži simptome in zmanjša obseg bolezni, odloži čas do naslednjega zagona bolezni in podaljša preživetje.

KLJUČNE BESEDE:

rak dojke, ginekološki raki, protirakava zdravila

ABSTRACT

In Slovenia, around 7,000 women get cancer every year. One third of these are female-only cancers. These are breast and gynaecological cancers. There are screening programs for two female cancers in Slovenia, namely ZORA for cervical cancer and DORA for breast cancer. Of all female cancers, breast cancer is the most common and also the best manageable with the best survival. Treatment of all woman cancers is multidisciplinary and consists of surgery, radiation and systemic therapy. Adjuvant systemic therapy to destroy micrometastases is particularly important in breast cancer and ovarian cancer. In treatment of metastatic disease chemotherapy, target drugs and endocrine therapy, are used to alleviate symptoms, reduce the extent of the disease, prolong the time to progression and prolong survival.

KEY WORDS:

breast cancer, gynaecologic cancers, anticancer drugs

med ženske rake uvrščamo ginekološke rake, ki zajemajo skupaj samo dobro desetino vseh rakov pri ženskah. Mednje uvrščamo naslednje lokalizacije raka: zunanje spolovilo,

nožnico, maternični vrat, maternično telo, posteljico in jajčnik z jajcevodi (1, 2).

2 RAZLIKE V INCIDENCI IN PREŽIVETJU MED SPOLOMA

Ženske manj pogosto zbolijo za rakom kot moški, ki imajo na splošno tudi slabše preživetje. V letu 2017 je bilo v Sloveniji petletno preživetje žensk z rakom 60,4 %, moških pa 56,7 %. Pričakovati je, da bosta do svojega 75. leta starosti za rakom zbolela eden od dveh moških in ena od treh žensk (1). Razlika v obolevnosti med spoloma je posledica genetskih in epigenetskih dejavnikov, pa tudi razlik v genski regulaciji in izražanju (3). Nedvomno pa na večjo pojavnost raka pri moških vplivajo tudi vedenjski vzorci, kot je slabša skrb za zdrav način življenja, saj so najpogostejši raki povezani z nezdravim življenjskim slogom, čezmernim sončenjem, nepravilno prehrano, kajenjem in čezmernim pitjem alkoholnih pijač.

3 RAK DOJK

V Sloveniji letno zbolijo za rakom dojk okoli 1400 žensk ter okoli 10 moških. Med dejavniki tveganja so poleg spola še starost, družinska obremenitev ter dejavniki, ki večajo raven estrogena v telesu (zgodnja menarha, pozna menopavza, ničrodnost, pozen prvi porod, majhno število otrok, kratek kumulativni čas dojenja, peroralna hormonska kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje). Okoli 5 % bolnic je nosilk mutiranega gena BRCA1 ali 2. Ženska, ki je nosilka mutacije gena BRCA, ima kar 60–85 % verjetnost, da bo zbolela za rakom dojk, medtem ko je v splošni populaciji ta verjetnost 10 %. Na splošno ima med vsemi raki eno najboljših prognoz, saj večino bolnic z lokalno omejenim rakom pozdravimo. Petletno preživetje vseh bolnic je 88 %, kar je za dobrih deset odstotkov več kot pred dvema desetletjema. Izboljšanje prognoze je bilo doseženo predvsem z uvajanjem novih zdravil v zdravljenju zgodnjega in razsejanega raka, pa tudi boljše osveščenostjo, boljše diagnostiko in tudi organiziranim presejanjem žensk v starosti od 50 do 69 let v programu DORA, ki zadnji dve leti pokriva celo državo (1).

Rak dojk je heterogena bolezen z različnimi biološkimi značilnostmi. Zdravljenje je multidisciplinarno, sestoji iz lokalnega zdravljenja z operacijo in obsevanjem ter sistemskega zdravljenja z zdravili. Sistemsko zdravljenje je pomembno zato, ker že zgodaj v poteku bolezni, ko v dojki najdemo samo nekaj milimetrov velik tumor, posamezne rakave celice potujejo po krvnih in limfnih žilah in tvorijo mikrozasevke, te pa lahko z zdravili uničimo (4).

Zaporedje sistemskega in lokalnega zdravljenja in izbira vrste zdravil temelji na bioloških značilnostih tumorja in na obsegu bolezni (velikost tumorja, zajetost pazdušnih bezgavk).

Glede na biološke značilnosti tumorja rak dojk delimo na:

- luminalne A (prisotnost hormonskih receptorjev (HR), brez prekomerne izraženosti receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (HER2), nizka stopnja diferenciacije tumorja in proliferacijski marker Ki 67),
- luminalne B (ostali s pozitivnimi HR),
- HER2 pozitivne (prekomerna izraženost HER2, negativni HR) in
- trojno negativen podtip (odsotnost HR in negativen status HER2) (5).

Pri tumorjih, ki so večji od 2 cm in imajo zasevke v pazdušnih bezgavkah, zdravljenje praviloma začnemo s predoperativno kemoterapijo (KT) in jih nato operiramo. Glede na odgovor (ali je dosežena patološka popolna remisija ali ne) se odločimo o potrebi po dopolnilni terapiji. Načeloma vse rake, ki imajo prisotne HR (takih je okoli 75 %), zdravimo s hormonsko terapijo, vse, ki imajo pozitiven status HER2 (takih je 15 %), pa s terapijo anti-HER2. Približno polovica bolnikov prejme tudi kemoterapijo. Pri trojno negativnih rakah (takih

ALI STE VEDELI?

- Avstralija je prva država, ki je napovedala, da bo raka materničnega vratu eliminirala do leta 2035, ko naj bi v Avstraliji zabeležili manj kot 4 nove primere in manj kot 1 smrt na 100.000 žensk zaradi tega raka. Avstralija se lahko pohvali z dobro precepljenostjo žensk in moških proti okužbi s HPV ter dobro delujočim in učinkovitim presejalnim programom za raka materničnega vratu.
- Tamoksifen je prvo v skupini zdravil, znanih kot selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev, odobreno za zdravljenje raka. Prvotno so ga razvili kot kontraceptiv, za zdravljenje raka dojk pa je v uporabi že od leta 1978. Ocenjuje se, da je bilo s tem zdravilom rešenih največ življenj bolnic z rakom dojk.



je okoli 12 %) je KT edino zdravljenje (4). Pri rakih s pozitivnimi HR in negativnim statusom HER2 ter do tremi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, si pri odločitvi o potrebi po KT pomagamo z večgenskim testiranjem tumorskega tkiva, kar imenujemo tudi genski podpis (6, 7).

Pri okoli 6–8 % bolnic je bolezen primarno razsejana. Žal kljub ustreznemu zdravljenju zgodnjega raka še dodatno pri približno četrtini bolnic pride do sekundarnega razsoja. Tako imamo letno na novo okoli 400 bolnic z razsejanim rakom dojk. Pri teh zdravljenjih temelji na obvladovanju bolezni z zdravili, ki jih izbiramo glede na lastnosti tumorja. Z zdravili lahko dosežemo ublažitev ali prenehanje simptomov, zmanjšanje obsega bolezni, podaljšanje časa do naslednjega zagona bolezni in podaljšanje preživetja (8).

Pri razsejanih rakih s pozitivnimi HR je osrednje zdravljenje hormonska terapija, ki jo kombiniramo z enim od tarčnih zdravil, s katerimi preprečujemo odpornost na hormonsko

terapijo in tako dosežemo daljše trajanje remisije. Takšna tarčna zdravila so zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6, zaviralec fosfatidilinozitol-3-kinaze alpelizib in zaviralec m-TOR everolimus (8, 9, 10). HER2 pozitivne rake zdravimo z zdravili anti-HER2, ki jih kombiniramo s kemoterapijo ali hormonsko terapijo (HT), če so hkrati pozitivni tudi HR (8, 11). Pri trojno negativnih rakih je osrednje zdravljenje kemoterapija. Pri približno četrtini bolnic, pri katerih na imunskih celicah tumorja dokažemo izraženost liganda za receptor za programirano celično smrt (PD-L1), pa lahko uporabimo tudi imunoterapijo z zaviralcem imunskih kontrolnih točk atezolizumabom (8, 12). Za bolnice z razsejanim rakom z negativnim statusom HER2, ki imajo dokazano zarodno mutacijo BRCA, prihaja v poštev zdravljenje z zaviralci poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP) (8, 13). Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka dojk, so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Zdravila za rak dojk.

Table 1: Drug therapy for breast cancer.

ZDRAVILA ZA ZGODNJI RAK DOJK	
HORMONSKA TERAPIJA	ANTIESTROGENI: tamoksifen, ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan AGONIST LHRH: goserelin
KEMOTERAPIJA	POGOSTO UPORABLJENI: doksorubicin, epirubicin, ciklofosamid, docetaksel, paklitaksel OBČASNO UPORABLJENI: 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI-HER2: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1
ZDRAVILA ZA RAZSEJAN RAK DOJK	
HORMONSKA TERAPIJA	ANTIESTROGENI: tamoksifen, fulvestrant ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan AGONIST LHRH: goserelin PROGESTINI: megestrol acetat
KEMOTERAPIJA	doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin, ciklofosamid, docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel, 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin, gemcitabin, cisplatin, karboplatin, vinorelbin, eribulin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI-HER2: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib, T-DXd, tucatinib ZAVIRALEC m-TOR: everolimus ZAVIRALCI OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ 4/6: abemaciclib, ribociclib, palbociclib ZAVIRALEC FOSFATIDILINOZITOL-3-KINAZE: alpelizib ZAVIRALCI PARP: olaparib, talazoparib
IMUNOTERAPIJA	atezolizumab

LH-RH= gonadotropin sproščujoči hormon; T-DM1= trastuzumab emtanzin; T-DXd = trastuzumab derukstekan; m-TOR: tarča rapamicina pri sesalcih; PARP= poli (ADP-riboza) polimeraza-1

4 GINEKOLOŠKI RAKI

4.1 RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA

Rak zunanjega spolovila je redek rak, na leto zbolijo povprečno 45 Slovenk, 20 jih umre. Ključno vlogo pri nastanku ima okužba z onkogenim humanim papiloma virusom (HPV), dejavniki tveganja pa so večje število spolnih partnerjev, zgodnji spolni odnosi, kajenje in imunska oslabiljenost (2). Standardno zdravljenje zgodnjih stadijev je kirurško, ki je v primeru zasevkov v več kot eni regionalni bezgavki dopolnjeno še z obsevanjem. Pri lokalno napredovalih rakih je način zdravljenja kemoradioterapija, ko se obsevanje kombinira s cisplatinom. V zdravljenju razsejane bolezni se uporabljajo različni citostatiki, kot so: 5-fluorouracil, bleomicin, cisplatin, mitomicin C in taksani (14).

4.2 RAK NOŽNICE

Rak nožnice je izjemno redek, zbolijo povprečno 10 Slovenk letno, 4 pa umrejo. Večinoma zbolevali po šestdesetem letu. Vzroki niso dobro poznani, verjetno je najpomembnejša okužba s HPV (2).

V nižjih stadijih bolezni sta najpomembnejša načina zdravljenja kirurgija ter zunanje in/ali notranje obsevanje. Vloga sistemske kemoterapije je omejena na neoperabilno in razsejano bolezen, in sicer prihajajo v poštev predvsem cisplatin in karboplatin, pa tudi nekateri drugi citostatiki (14).

4.3 RAK MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu je pogostejši kot rak zunanjega spolovila in nožnice, vendar pa se je po zaslugi presejalnega programa ZORA, ki se je pričel izvajati v letu 2003, incidenca skoraj prepolovila. V zadnjem desetletju zboleva okoli 120 žensk letno. Najpogosteje zbolevali ženske okoli 45 leta starosti. Tudi tu je pomemben dejavnik tveganja okužba s HPV, od ostalih pa še kajenje, dolgotrajno jemanje kontracepcijskih tablet in veliko število porodov. Petletno preživetje je 67,8 % (1, 2). K nadaljnjem zmanjševanju pojavnosti tega raka bi lahko pripomogla boljša precepljenost deklic proti HPV, ki je v naši državi nizka, in še boljša udeležba žensk v presejalnem programu.

Zgodnji stadij je asimptomatski. Odkrijemo ga naključno ali pri presejalnih pregledih, zato so priporočeni redni ginekološki pregledi in udeležba v presejalnem programu. Lo-

kalno omejeno bolezen zdravimo z operacijo ali obsevanjem. Standardno zdravljenje lokalno napredovale bolezni je radikalno zunanje obsevanje s sočasno kemoterapijo, ki jima sledi notranje obsevanje (brahiterapija). Sistemsko zdravljenje uporabljamo pri razsejani bolezni, in sicer predvsem kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji s paklitakselom ali pa topotekanom. Učinkovita je tudi kombinacija kemoterapije z zaviralcem žilnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF) bevacizumabom (15).

4.4 RAK MATERNIČNEGA TELESA

Rak materničnega telesa velja za bolezen razvitega sveta. V Sloveniji zajema peto mesto po pogostosti med ženskami, med ginekološkimi raki pa je najbolj pogost. Zbolijo nekaj več kot 300 žensk letno, večinoma po 60. letu. Bolj so ogrožene ženske, ki so zgodaj dobile menstruacijo in jo izgubile pozno, tiste, ki niso rodile in ki imajo čezmerno telesno težo. Petletno preživetje je 80,3 % (2).

Osnovno in najpomembnejše je operativno zdravljenje. Pri rakih s srednjim ali velikim tveganjem se operaciji doda še dopolnilno obsevanje s brahiradioterapijo ali teleradioterapijo ali kombinacijo obeh. Pri bolnicah, kjer operacija ni možna zaradi prevelikega obsega ali pridruženih bolezni ali pri lokalni ponovitvi bolezni, je zdravljenje izbora radioterapija z ali brez sočasne kemoterapije s cisplatinom. Pri bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni lahko dopolnilno sistemsko zdravljenje s preparati platine v kombinaciji s taksani zmanjša delež ponovitev bolezni. Pri 15–20 % bolnic se bolezen ponovi. Razsejano bolezen lahko obvladujemo s kemoterapijo s preparati platine, antraciklini, taksani, in sicer v kombinaciji ali kot monoterapijo. Če so v tumorju izraženi HR, je učinkovita tudi terapija z megestrol acetatom, pa tudi antiestrogeni in zaviralci aromataze (16).

4.5 GESTACIJSKE TROFOBLASTNE NEOPLAZIJE

Gestacijske trofoblastne neoplazije so skupina izjemno redkih oblik malignih tumorjev. Mednje uvrščamo invazivno molo, horiokarcinom, trofoblastni tumor ležišča posteljice in epiteloidni trofoblastni tumor (17).

4.6 RAK JAJČNIKOV IN JAJCEVODOV

V Sloveniji zbolijo vsako leto okoli 160 žensk za rakom jajčnikov, okoli 50 za mejno malignimi tumorji jajčnikov, 7 za rakom jajcevodov in 11 za primarnim tumorjem peritoneja (2). Rake jajčnikov nadalje delimo glede na izvor, in sicer



na epiteljske (več kot 90 %), zarodne (5%) in stromalne (redki) (18). Zbolevajo ženske v vseh starostnih obdobjih, pogosteje pa po 50. letu. Dejavniki tveganja so ničrodnost in neplodnost. Manjše tveganje pa imajo ženske z zavrtovulacijo (nosečnost, peroralni kontraceptivi) ter ženske po histerektomiji in ligaturi jajcevodov. Eden najpomembnejših dejavnikov tveganja je družinska obremenjenost, prisotnost mutacije BRCA 1/2 in Lynchev sindrom. Pri nosilkah mutacije gena BRCA je verjetnost, da bo zbolela za rakom jajčnikov ali jajcevodov 20–40 % (pri ženskah brez okvare 1–2 %). Med vsemi ginekološkimi raki imajo bolnice z rakom jajčnikov in jajcevodov najslabšo prognozo. Petletno preživetje raka jajčnikov je komaj 40 % (1, 2).

Najpomembnejšo vlogo imata kirurško in sistemsko zdravljenje. S kirurškim posegom je treba doseči maksimalno citoredukcijo, saj je preživetje odvisno od velikosti preostalega tumorja. Pri operaciji odstranijo tudi maternico in jajceveda, medenične in paraortalne bezgavke, omentum in slepič. Pri večini bolnic je po kirurškem zdravljenju potrebno dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji karboplatina in paklitaksela. Bolnice stadijev IIIB, IIIc in IV prejmejo tudi tarčno zdravilo bevacizumab. Kadar izhodiščno ni možna radikalna odstranitev, se sistemsko kemoterapija izvede pred operacijo. V zdravljenju razsejane bolezni izbor zdravil temelji predvsem na intervalu, ki je minil od predhodnega zdravljenja. Uporabljamo različne citostatike in tarčna zdravila. Med temi je pri bolnicah z zarodno ali somatsko mutacijo v genih BRCA1 in 2 zelo pomemben zaviralec PARP olaparib (18, 19). Zdravila za raka jajčnikov so navedena v preglednici 2.

5 RAK PRI MLADIH ŽENSKAH V REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Štiri odstotke žensk je ob diagnozi raka mlajših od 40 let, največ od teh je bolnic z rakom dojk (1). Mnoge od njih še niso rodile in so na začetku karijerne poti. Njihove skrbi so večplastne in povezane s skrbjo zaradi morebitne neplodnosti, izgube ženskosti in materinstva, nezadovoljstvom s

podobo telesa in spolnostjo, skrbi glede zmenkov, razkritja in zavrnitve (bodočega) partnerja, spremljajo jih občutki nezadostnosti in strahu pred nezmožnostjo izpolnitve pomembnih življenjskih ciljev (20).

Posledica kemoterapije je lahko akutna odpoved jajčnikov ali zmanjšana rezerva jajčnikov in posledična prezgodnja odpoved jajčnikov. Zato je pomembno, da mlade bolnice seznanimo s tem neželenim učinkom zdravljenja in poskušamo ohraniti plodnost. Hranimo lahko: zarodke (če imajo partnerja), jajčne celice (adolescentke, bolnice brez partnerja) in tkivo jajčnika (21). V Sloveniji poteka dobro sodelovanje med onkologi in reproduktivnimi ginekologi, tako da je vsaki bolnici omogočeno posvetovanje glede ohranjanja plodnosti, postopki pa so kriti s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

6 RAK V NOSEČNOSTI

Rak v nosečnosti se razvije pri 1 na 1000 nosečnic. Najpogostejši je rak dojk, sledijo rak materničnega vratu, limfomi, rak jajčnikov, levkemija, kolorektalni karcinom in melanom. Zdravljenje raka zaradi nosečnosti ni odloženo, je pa prilagojeno. Kirurško zdravljenje se praviloma izvede kljub morebitnemu tveganju zapletov. Kemoterapije v prvem trimestru nosečnosti ne smemo dati, saj lahko povzroči okvaro ploda, v drugem in tretjem trimestru nosečnosti pa te ne povzroči, vendar pa je lahko povezana s prezgodnjim porodom ali izgubo ploda. Ostale vrste sistemskega zdravljenja (tarčna terapija, HT) se morajo pričeti šele po porodu, enako tudi obsevanje (22).

7 SKLEP

Rak je ne glede na spol in vrsto velik zdravstveni problem. Rak pri ženskah je manj pogost in bolj obvladljiv kot rak

Preglednica 2: Zdravila za zdravljenje karcinoma jajčnikov in jajcevodov.

Table 2: Drugs for the treatment of ovarian and fallopian tube cancer.

KEMOTERAPIJA	karboplatin, pegilirani liposomalni doksorubicin, paklitaksel, gemcitabine, trabektidin, etopozid, docetaksel, topotekan
TARČNA ZDRAVILA	ZAVIRALEC VEGF: bevacizumab; ZAVIRALEC PARP: olaparib

VEGF = žilni endotelni rastni dejavnik; PARP = poli (ADP-riboza) polimeraza-1

pri moških. Deloma je to povezano z bolj zdravim življenjskim slogom, boljše osveščenostjo, pa tudi dejstvom, da dva od treh presejalnih programov v Sloveniji pokrivata ženske rake. Med vsemi ženskimi raki je rak dojke najpogostejši. Ne glede na vrsto pa so vsi ženski raki, če so odkriti dovolj zgodaj, v lokalizirani obliki, v večini primerov ozdravljivi.

8 LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. Zadnik V. Epidemiologija ginekoloških rakov. V: Takač I (ur.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 35–41.
3. Lopes-Ramos CM, Quackenbush J, DeMeo DL. Genome-Wide Sex and Gender Differences in Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10: 597788.
4. Borštnar S. Pristop k zdravljenju raka dojk. V: Duratović Konjević A (ur.), Borštnar S (ur.). Zbornik prispevkov. Šola raka dojk, Ljubljana, 3. oktober 2019. Ljubljana: Združenje za senologijo SZD, 2019. Str. 46–51.
5. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 22; 321(3): 288–300.
6. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jun 20; 380(25): 2395–2405.
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalogue S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25; 375(8): 717–729.
8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec; 31(12): 1623–1649.
9. Andrahennadi S, Sami A, Manna M, Pauls M, Ahmed S. Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2021 May 11; 28(3): 1803–1822.
10. Kovač A, Matos E, Kuhar CG et al. Efficacy and safety of selective cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer – results from a real-world setting. *Cancer Treat Res Commun.* 2020; 25: 100201.
11. Hurvitz SA, Gelmon KA, Tolane SM. Optimal Management of Early and Advanced HER2 Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017; 37: 76–92.
12. Heeke AL, Tan AR. Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2021 Jun; 40(2): 537–547.
13. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol.* 2021 May; 16(3): 255–282.
14. Klopp AH, Eifel PJ, Berek JS et al. (2015). Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition Wolters Kluwer Health Adis (ESP).
15. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28(suppl_4): iv72–iv83.
16. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31: 12–39.
17. Pakž M, Verbančič T, Dovnik A. Gestacijska trofoblastna bolezen. In: Takač I (ed.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 688–695.
18. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi24–32.
19. Škof E. Sistemsko zdravljenje malignih tumorjev jajčnikov. In: Takač I (ed.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 774–781.
20. Benedict C, Thom B, Friedman DN, Pottenger E, Raghunathan N, Kelvin JF. Fertility information needs and concerns post-treatment contribute to lowered quality of life among young adult female cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2018 Jul; 26(7): 2209–2215.
21. Vrtačnik-Bokal E. Postopki zunajtelesne oploditve pri bolnicah z rakom = Different approaches to fertility preservation program. V: Reljič M (ur.). Dobra klinična praksa pri postopkih zunajtelesne oploditve : osnovni tečaj : zbornik predavanj : klinični in laboratorijski vidiki : Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, 27. in 28. 1. 2017. Maribor: Univerzitetni klinični center. 2017, str. 130–134.
22. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 3; 12(12): 3616.



ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE

TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Katarina Čeranić Ninić, dr. med, spec. psih.

*Enota za forenzično psihiatrijo,
Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katarina.ceranicninic@ukc-mb.si

1 UVOD

Bipolarna motnja je duševna motnja, za katero sta značilni vsaj ena epizoda privzdignjenega razpoloženja (manije oz. hipomanije) in vsaj ena epizoda znižanega razpoloženja (depresije). Pojavlja se pri 1 % do 3 % splošne populacije in je enako pogosta pri moških in ženskah (1). Podtipi bipolarnе motnje so: bipolarna motnja tipa I (značilna vsaj ena epizoda manije ali ena mešana epizoda ter vsaj ena epizoda depresije), bipolarna motnja tipa II (značilna epizoda hipomanije in hude depresije, ne pa tudi manije) in hitrokrožna oblika bipolarnе motnje (4 obdobja manije ali depresije ali mešane slike letno) (2).

2 SIMPTOMI IN ZNAKI BIPOLARNE MOTNJE

Po diagnostičnih kriterijih Ameriškega združenja psihiatrov (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*;

POVZETEK

Bipolarna motnja je duševna motnja, za katero sta značilni vsaj ena epizoda privzdignjenega razpoloženja (manije oz. hipomanije) in vsaj ena epizoda znižanega razpoloženja (depresije). V tem preglednem članku so opisane klinične značilnosti bipolarnе motnje ter principi obravnave tovrstnih pacientov. Poudarek je predvsem na farmakoterapiji manije, depresije, mešanih epizod ter hitrokrožne oblike bipolarnе motnje. Opisane so tudi specifike pri zdravljenju pediatrične in geriatrične populacije.

KLJUČNE BESEDE:

bipolarna motnja razpoloženja, bipolarna depresija, manija, farmakoterapija

ABSTRACT

Bipolar disorder is a mental disorder characterized by at least one episode of high mood (mania or hypomania) and at least one episode of low mood (depression). This article reviews the clinical features of bipolar disorder and the principles of treatment of such patients. The emphasis is primarily on the pharmacotherapy of mania, depression, mixed episodes, and rapid cycling forms of bipolar disorder. Specifics in the treatment of the pediatric and geriatric populations are also described.

KEY WORDS:

bipolar mood disorder, bipolar depression, mania, pharmacotherapy

DSM 5) in Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) med simptome in znake bipolarnе motnje sodijo (2, 3):

Manija – za katero je značilno, da imajo osebe obdobja izrazitega privzdignjenega razpoloženja ali razdražljivosti ter izjemno povišane energije, ki traja vsaj en teden in je prisotna večino dneva. Privzdignjeno razpoloženje običajno ni v skladu s pacientovimi socialnimi okoliščinami in se lahko giblje od brezskrbne jovialnosti do nekontrolirane vznemirljenosti. Poleg tega so pretirano samozavestni in pogosto grandiozni. Zmanjšana je potreba po spanju, so nenehno v gibanju, izrazito zgovorni in ne zmorejo ohranjati koncentracije. Ob tem so prepirljivi, lahko tudi agresivni, zmanjša se ali popolnoma izgubi stik z realnostjo. Samospoštovanje je pogosto napihnjeno s prevelikim samozaupanjem. Vedenje je brezobzirno, predrzno, okoliščinam neustrezno in mimo običajne narave. V tem obdobju si osebe lahko na-

redijo ogromno škode, ker sledijo trenutnim impulzom (neustrezno spolno vedenje, pretirani nakupi, nespametne poslovne naložbe, konflikti, ki se lahko stopnjujejo do fizične agresije). Lahko so prisotne še blodnje (navadno veličanske) ali halucinacije (navadno glasovi, ki govorijo neposredno pacientu), ali pa je opaziti vzburljenje, pretirano motorično aktivnost in vrvežavost, ki so tako izraziti, da je oseba nedojemljiva ali nedostopna za običajno komuniciranje. Praviloma je nujno potrebno hospitalno zdravljenje.

Hipomanija – gre za blažjo obliko manije. Pri tej motnji je značilno blago privzdignjeno razpoloženje in povišana energija. Osebe so počutijo tako dobro, da teh sprememb niti ne zaznajo kot bolezenskega stanja. Poudarjen je občutek telesne in duševne učinkovitosti. Pogosto so prisotne povečana sociabilnost, zgovornost, prevelika familiarnost, povišana spolna energija in zmanjšana potreba po spanju, vendar ne toliko, da bi resneje zmotile vključevanje v delo ali povzročile izgubo stika z realnostjo. Razdražljivost, domišljavost, neolikano, surovo vedenje lahko zamenjajo bolj običajno evforično sociabilnost. Motenj razpoloženja in vedenja ne spremljajo halucinacije in blodnje. Ob ohranjenem sodelovanju ali dobri podpori svojcev ni vedno nujno potrebna hospitalizacija.

Depresija – glavne značilnosti so žalost, občutki nevrednosti in brezupa, zmanjšana energija, huda utrujenost ter izguba zanimanja in nezmožnost uživanja v dejavnostih, ki so posameznike prej veselile. Pogosto so prisotne težave z motnjami spanja (nespečnost ali pretirana zaspanost), spremembe apetita (izguba teka ali pretirana ješčnost). Oseba je bolj razdražljiva, počasneje razmišlja in govori, težko se skoncentrira. Lahko se pojavijo telesni simptomi (bolečine, prebavne motnje, glavobol) in samomorilne misli brez ali z načrtom ter celo resni poskusi samomora.

Mešana epizoda – obsega tako simptome manije ali hipomanije kot tudi depresije. Znake depresije spremljajo vznemirjenje, razdražljivost, tesnoba, nespečnost in beganje misli. Ta kombinacija presežka energije in depresivnega razpoloženja poveča samomorilno ogroženost, ki je pri bipolarni motnji tudi sicer zelo visoka.

3 DIAGNOSTIKA BIPOLARNE MOTNJE

Diagnoza bipolarne motnje se navadno postavi zelo pozno. Pacienti praviloma obiščejo psihiatra v obdobju depresije, ko se počutijo zelo slabo, redkeje v manični oz. hipomanični

fazi, ko se počutijo dobro. Zato pogosto traja več let, preden se postavi prava diagnoza.

Pri diagnostiki je potrebno upoštevati (4):

- a) simptome in znake trenutnega stanja – depresija, manija, tesnoba, impulzivnost itd.;
- b) vse pretekle epizode – koliko epizod je bolnik imel, v kakšnih presledkih, katere epizode so prevladovale;
- c) pridružene motnje – motnja kontrole impulzov, mejna osebnostna motnja, bulimija, zloraba prepovedanih drog in alkohola, obsesivno kompulzivna motnja, panična motnja in agorafobija, socialna fobija in generalizirana anksiozna motnja.

Vsekakor je pomembno tudi izključiti sekundarne vzroke bipolarne motnje oz. vzroke organske etiologije. To posebej velja pri diagnostiki bipolarne motnje pri otrocih in mladostnikih ter populaciji starejših pacientov, ker je verjetna širša etiologija težav. Zato v klinični praksi naredimo razširjeno diagnostiko, in sicer laboratorijske preiskave krvi: hemogram, hepatogram, retenti, elektroliti, vrednosti krvnega sladkorja, CRP, določimo serumske vrednosti folatov, vitamina B₁₂ in ščitničnih hormonov. Prav tako opravimo slikovno diagnostiko – računalniško tomografijo ali magnetno resonanco možganov (5).

4 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bipolarne motnje je predvsem medikamentozno. Uporablja se cela paleta zdravil: stabilizatorji razpoloženja, antipsihotiki, antidepresivi, benzodiazepini in hipnotiki. V preglednici 1 so kategorizirana zdravila za zdravljenje bipolarne motnje.

Na splošno se bipolarna motnja zdravi akutno in preventivno oziroma vzdrževalno. Princip zdravljenja je odvisen od faze bolezni, v kateri je pacient.

4.1 ZDRAVLJENJE MANIČNE EPIZODE

Večina pacientov z manijo potrebuje hospitalno obravnavo (7). Še vedno nobena psihoterapija ne zagotavlja alternativne oblike zdravljenju z zdravili (8).

Za paciente s hudo manijo se predlaga začetno zdravljenje z litijem in antipsihotikom ali valproatom in antipsihotikom. Litij ali valproat se običajno kombinira z aripiprazolom, haloperidolom, olanzapinom, kvetiapiinom ali risperidonom. Drugi antipsihotiki, ki se uporabljajo manj pogosto, vklju-

Preglednica 1: Kategorizacija zdravil za zdravljenje bipolarnе motnje (6).

Table 1: Categorization of drugs for the treatment of bipolar disorder (6).

Antipsihotiki	Stabilizatorji razpoloženja
Antipsihotiki prve generacije (tipični): • haloperidol, flufenazin, zuklopentiksol, promazin	<ul style="list-style-type: none"> • litij • <u>antiepileptiki</u>: valproat oz. valprojska kislina, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin
Antipsihotiki druge generacije (atipični): • kvetiapin, risperidon, olanzapin, paliperidon, lurasidon, ziprazidon, klozapin, asenapin • <u>delni agonisti dopaminskih receptorjev</u> : aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin	

čujejo asenapin, kariprazin ali paliperidon, pa tudi kateri antipsihotik prve generacije, ki ni haloperidol. Atipični antipsihotiki imajo prednost pred klasičnimi zaradi boljšega profila neželenih učinkov v kratkotrajnem zdravljenju (4). Predpisovanje kombinacij zdravil za hudo manijo je skladno z več smernicami zdravljenja (9, 10, 11, 12).

Izbira ustreznega zdravila ali kombinacije zdravil temelji na naslednjih dejavnikih: pacientov pretekli odziv na zdravila, pretekli odziv družinskih članov z bipolarno motnjo na zdravila, specifični manični simptomi, profili neželenih učinkov, splošno zdravstveno stanje, možnost interakcij med zdravili, razpoložljivost zdravil in način apliciranja (npr. intramuskularno ali peroralno) (10, 11, 12). Tako se na primer pri pacientih z:

- ledvično boleznijo – izogibamo litiju,
- okvaro jeter – izogibamo valproatu,
- pri občutljivih na ekstrapiramidne neželene učinke – izogibamo aripiprazolu in risperidonu,
- pri debelosti – izogibamo olanzapinu, kvetiapinu in risperidonu,
- pri bolezni ščitnice – izogibamo litiju,
- pri ženskah v rodni dobi – zaradi teratogenosti izogibamo valproatu.

Na podlagi rezultatov več randomiziranih študij je pri pacientih s hudo manijo kombinacija litija ali valproata in antipsihotika učinkovitejša od monoterapije (13).

Zelo agitirani pacienti običajno potrebujejo za kontrolo vedenja kratkotrajno parenteralno zdravljenje (4). Običajno uporabimo antipsihotike (tudi klasične) in benzodiazepine v najnižjih učinkovitih odmerkih (npr. lorazepam) (1, 8). Benzodiazepini so indicirani tudi kot dodatno zdravljenje, kadar je potrebno doseči umiritev pacienta in/ali izboljšanje spanja (4). Njihova uporaba zmanjša potrebo po zelo visokih odmerkih antipsihotikov (4).

Same smernice ne opredelijo, ali izbrati atipični antipsihotik ali stabilizator razpoloženja kot monoterapijo. V klinični praksi odločitev sprejmemo na podlagi resnosti klinične slike ter

vsakega pacienta posamezno. Prav tako smernice prepuščajo, da se vsak zdravnik odloči, ali bo pacienta zdravil z monoterapijo ali kombinirano terapijo (10). Ta odločitev običajno temelji na potrebi hitrosti odziva (npr. kombinirano zdravljenje navadno deluje hitreje), ali je imel pacient v preteklosti delni odziv na monoterapijo, resnosti manije ter pripravljenosti samega pacienta za kombinirano zdravljenje (10).

4.2 ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE EPIZODE

Pri zdravljenju bipolarnе depresije se moramo zavedati nevarnosti, da se depresija lahko obrne v manijo (4). Odsvetuje se zdravljenje z antidepresivom v monoterapiji, ker lahko pomembno zviša tveganje za obrat faze in za spremembo poteka bolezni v smislu hitre menjave faz (14). Več aktualnih smernic priporoča, da zdravljenje začnemo s kombinacijo antidepresiva in stabilizatorja razpoloženja ali atipičnega antipsihotika (14). Od stabilizatorjev razpoloženja se priporočajo lamotrigin, litij, valproat in karbamazepin, od atipičnih antipsihotikov se priporoča uvedba kvetiapina, olanzapina ali lurasidona (10, 11, 15). Če v dosedanjem poteku bolezni prevladujejo depresivne epizode, izberemo lamotrigin, če prevladujejo manične, pa druge stabilizatorje razpoloženja ali atipični antipsihotik (16). Ob manj intenzivni depresivni simptomatiki in odsotni samomorilni ogroženosti je možno pričeti zdravljenje tudi s stabilizatorjem razpoloženja ali atipičnim antipsihotikom v monoterapiji (4).

4.3 ZDRAVLJENJE MEŠANIH EPIZOD IN HITROKROŽNIH OBLIK

4.3.1 Mešane epizode

Podatkov glede zdravljenja mešanih epizod je manj. Priporočilo je, da je zdravljenje usmerjeno v uravnavanje razpoloženja, ne pa v posamezne simptome (4). Pri zdravljenju

mešanih stanj je večja potreba po kombiniranem zdravljenju kot pri ostalih epizodah (4, 17). Uspešno zdravljenje maničnega dela mešane epizode bi moralo privedi tudi do upada depresivnih simptomov (18).

4.3.2 Hitrokrožna oblika bipolarni motnje

Zdravljenje maničnih in hipomaničnih epizod pri pacientih s hitrokrožno bipolarno motnjo je primerljivo z zdravljenjem manije ali hipomanije pri pacientih brez hitrokrožne oblike (10, 11). Medtem ko hitrokrožna manija vedno zahteva farmakoterapijo, so hipomanične epizode lahko tako blage, da akutna farmakoterapija ni potrebna (10). Zdravili prve izbire za akutno zdravljenje sta litij ali valproat, ki se lahko kombinirata z aripiprazolom, haloperidolom, olanzapinom, kvetiapiinom ali risperidonom (9, 10, 11, 12).

Pri hitrokrožni bipolarni depresiji je prvi priporočeni ukrep ukinitve antidepresiva ter optimizacija že uvedenega stabilizatorja razpoloženja (ustrezni odmerki in serumski nivoji) (4, 10, 11). Kot zdravilo prve izbire pri depresiji se priporoča kvetiapin (19). Če ni učinka, lahko zamenjamo oz. dodamo še lamotrigin, litij in olanzapin (20).

Primarni cilj zdravljenja je preprečiti nadaljnje epizode.

4.4 VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

Cilji vzdrževalnega zdravljenja so preprečevanje ponovitev epizod oz. upočasnitev frekvence ponavljanja, zmanjšanje

suicidalne ogroženosti, ojačitev stabilnosti razpoloženja in izboljšanje kakovosti življenja pacienta (4). Vzdrževalno zdravljenje naj bi sledilo dvema maničnima epizodama oziroma manični in depresivni epizodi ali pa eni manični, če je bila ta huda in/ali je prisotna pomembna družinska anamneza bipolarnih motenj ali hudih depresivnih motenj (4, 21). Pri načrtovanju dolgoročnega farmakološkega zdravljenja za preprečevanje ponovitve bolezni upoštevamo zdravila, ki so bila učinkovita med epizodami manije ali bipolarni depresije (15). Po veljavnih evropskih smernicah se priporoča, da če je možno, uvedemo litij kot monoterapijo, ker je več dokazov, da je učinkovit pri preprečevanju tako manične kot depresivne epizode (15).

V preglednici 2 so prikazani antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja, ki so odobreni s strani EMA (*European Medicines Agency*) in FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) za posamezne indikacije bipolarni motnje.

4.5 ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Pri otrocih in mladostnikih zbolelih z bipolarno motnjo je bilo izvedenih manj študij kot pri odraslih pacientih, zato zdravljenje pogosto temelji na študijah za odrasle (24). Vendar se moramo zavedati, da se odziv na določena zdravila med mladimi in odraslimi lahko razlikuje. Čeprav je farma-

Preglednica 2. Antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja, ki so odobreni s strani EMA in FDA (22, 23).

Table 2. Antipsychotics and mood stabilizers approved by EMA and FDA (22, 23).

Zdravila	Manija		Depresija		Mešane epizode		Vzdrževalno zdravljenje	
	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA
aripiprazol	✓	✓					✓	✓
kariprazin		✓		✓		✓		
lurasidon				✓		✓		
olanzapin	✓	✓		✓		✓	✓	✓
kvetiapin	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
risperidon	✓	✓					✓	✓
ziprazidon	✓	✓			✓	✓		✓
haloperidol	✓							
flufenazin	✓							
karbamazepin	✓	✓					✓	
lamotrigin							✓	✓
litij	✓	✓					✓	✓
valproat	✓	✓					✓	

koterapija indicirana za skoraj vse mladostnike z bipolarno motnjo, približno tretjina pacientov ne prejema zdravil (25). Kot začetna terapija pri maniji se priporočajo atipični antipsihotiki, kot so aripiprazol, olanzapin, kvetiapin, risperidon ali ziprasidon (26, 27, 28). V primeru nezadostnega učinka se lahko zamenja za litij ali valproat (29). Če sta bili neuspešni dve monoterapiji, se lahko izbere kombinacija dveh zdravil. Priporočene kombinacije so: litij in valproat; litij in atipični antipsihotik; valproat in atipični antipsihotik; karbamazepin in atipični antipsihotik (4).

Na podlagi novejših randomiziranih študij se kot prva izbira terapije za zdravljenje otrok in mladostnikov z bipolarno hudo depresijo priporoča monoterapija z lurasidonom ali alternativnim atipičnim antipsihotikom in selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI) (30). Atipični antipsihotiki, ki jih uporabljamo v vsakodnevni praksi, vključujejo aripiprazol, olanzapin, kvetiapin in risperidon. SSRI, ki se običajno uporabljajo, vključujejo escitalopram, fluoksetin in sertralin. Pri pacientih, ki se ne odzovejo na tovrstno terapijo, se lahko uvede lamotrigin ali litij (31).

4.6 ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE PRI GERIATRIČNI POPULACIJI

Pri zdravljenju starejših oseb moramo upoštevati nekatere njihove značilnosti: zmanjšano zmožnost presnavljanja zdravil, večjo občutljivost na neželene učinke in pogostejše spremljajoče bolezni (4). Na podlagi randomiziranih študij pri starejših bolnikih prva zdravila za akutno manijo in hipomanijo vključujejo litij, valproat, olanzapin, risperidon in kvetiapin (32, 33). Pri uporabi litija, ki je sicer učinkovit stabilizator razpoloženja, moramo biti previdni, ker so neželeni učinki pogostejši kot pri mlajših.

Pri zdravljenju bipolarnе depresije se po novejših smernicah priporoča kvetiapin ali lurasidon (34, 35). Zelo učinkovit je tudi lamotrigin, lahko tudi litij ali valproat (32). V primeru hujših oblik depresije se dodaja antidepresiv, predvsem pa antidepresivi iz skupine SSRI ali SNRI (36).

V splošnem so odmerki zdravil pri starejših nižji in predstavljajo 1/2 do 2/3 dnevnega odmerka, namenjenega mlajšim osebam (32).

5 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Pacienta je predvsem pomembno podučiti o rednem jemanju predpisane terapije, saj je izid zdravljenja odvisen od

dobrega sodelovanja z zdravnikom. Pomembno je pacientu tudi svetovati, da redno opazujejo in tudi zabeležijo spremembe v razpoloženju ter da se v takšnih primerih čim prej oglasijo na kontrolnem pregledu. Hkrati izobrazimo tudi svojce, da pomagajo prepoznati spremembe razpoloženja bližnjih ter jih spodbujajo k rednemu jemanju terapije. Spregovoriti moramo tudi o dejavnih tveganja, ki lahko destabilizirajo razpoloženje (nezdrav življenjski slog, izpostavljenost dolgotrajnemu stresu, neurejen ritem spanje-budnost).

6 ZAKLJUČEK

Bipolarna motnja je kronična bolezen, ki zahteva dolgotrajno, pogosto doživljenjsko zdravljenje. V klinični praksi je uveljavljeno, da po prvi epizodi bipolarnе motnje zdravljenje traja običajno dve leti, po drugi epizodi pet let, po tretji pa vse življenje.

Poleg farmakoterapije, ki je vsekakor nujna, so potrebni tudi izobraževanje pacientov in njihovih svojcev ter psihoterapevtski/psihosocialni pristopi, ki lahko pomembno izboljšajo sodelovanje pacientov pri zdravljenju. Dobro zastavljeno zdravljenje lahko prispeva k zmanjšanju števila in resnosti ponavljajočih se epizod, zniža stopnjo suicidalnosti ter predvsem omogoča ljudem z bipolarno motnjo živeti kakovostno življenje.

7 LITERATURA

1. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders, *JAMA Psychiatry*. 2014 May; 71(5): 573–581.
2. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5)*, 2013: 124–125.
3. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). *Pregledni seznam bolezni*, Šesta izdaja 2008; str. 254.
4. Kores-Plesničar B, Dernovšek MZ et al. Smernice za zdravljenje bipolarnе motnje razpoloženja, *Zdrav vestnik* 2006; 75: 225–233.
5. Larson EW, Richelson E. *Organic Causes of Mania*, *Mayo Clinic Proceedings Volume 63, Issue 9, September 1988, Pages 906–912*.
6. Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M et al. *Psihiatrija, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani in Psihiatrična klinika Ljubljana, Prva izdaja 2013, str. 351, 371, 372*.

7. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1–50.
8. Goodwin GM. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149–173.
9. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania*. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10(2): 85.
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97. Epub 2018 Mar 14.
11. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(6): 495. Epub 2016 Mar 15.
12. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E et al. *The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; 20(2): 180.
13. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. *Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(4): 442.
14. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA et al. *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders*. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(11): 1249.
15. NICE National Institute for Health and Care Excellence. *Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. September 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG185>.
16. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD et al. *Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder*. *J Affect Disord* 2000; 59: 39–56.
17. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. *A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder*. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024.
18. Swann AC, Bowden CL, Morris D et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex*. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
19. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM et al. *Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Bipolar Disord*. 2007; 9(4): 413.
20. Ketter TA, Wang PW. *Management of rapid-cycling bipolar disorders*. In: *Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders*, Ketter TA (Ed), American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC 2010. p.331.
21. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. *Report on the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000*. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 288–299. <https://www.ema.europa.eu>
22. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
23. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. *Bipolar disorder*. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1561.
24. Dusetzina SB, Gaynes BN, Weinberger M et al. *Receipt of guideline-concordant pharmacotherapy among children with new diagnoses of bipolar disorder*. *Psychiatr Serv*. 2011 Dec; 62(12): 1443–1449.
25. Findling RL, Nylas M, Forbes RA, McQuade RD et al. *Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct; 70(10): 1441–1451.
26. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM et al. *A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar; 45(3): 305–313.
27. Haas M, Delbello MP, Pandina G et al. *Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Bipolar Disord*. 2009 Nov; 11(7): 687–700.
28. Walkup JT, Wagner KD, Miller L et al. *Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Dec;54(12):1008-19. Epub 2015 Oct 8.
29. DelBello MP, Goldman R, Phillips D et al. *Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56(12): 1015. Epub 2017 Oct 13.
30. Thomas-Lakia T, Levy J, Findling RL. *Bipolar disorders*. In: *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology, Third Edition*, McVoy M, Findling RL (Eds), American Psychiatric Association Publishing, Arlington, VA 2017. p. 264.
31. Sajatovic M, Chen P. *Geriatric bipolar disorder*. *Psychiatr Clin North Am*. 2011; 34(2): 319.
32. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M et al. *Lithium in late-life mania: a systematic review*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:755. Epub 2017 Mar 9.
33. Sajatovic M, Paulsson B. *Quetiapine for the treatment of depressive episodes in adults aged 55 to 65 years with bipolar disorder*. March 1-4, 2007. American Association of Geriatric Psychiatry Annual Meeting, New Orleans, LA.
34. Sajatovic M, Forester BP, Tsai J et al. *Efficacy of Lurasidone in Adults Aged 55 Years and Older With Bipolar Depression: Post Hoc Analysis of 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Studies*. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10): e1324.
35. Gareii P, Falconi U, De Fazio P, De Sarro G. *Conventional and new antidepressant drugs in the elderly*. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 353–396.



ZDRAVILA BREZ RECEPTA IN PREHRANSKA DOPOLNILA ZA ŽENSKO TEŽAVE

OVER-THE-COUNTER MEDICATIONS AND DIETARY SUPPLEMENTS FOR HEALTH PROBLEMS IN WOMEN

AVTORICA / AUTHOR:

Metka Tomašič, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

1 UVOD

Ženske so v svojem življenjskem obdobju v primerjavi z moškimi podvržene številnejšim hormonskim spremembam, ki botrujejo mnogim težavam, s katerimi se srečujejo. Mnoge od teh ne potrebujejo zdravniške oskrbe, zato

POVZETEK

Hormonska nihanja so pri ženskah glavni vzrok za številne zdravstvene težave. Različna vaginalna vnetja, vnetja sečil, preprečevanje in načrtovanje nosečnosti, menstrualne težave in simptomi menopavze so najpogostejši razlogi, zaradi katerih pacientke poiščejo pomoč v lekarni. Farmacevtski strokovni delavci v lekarni smo najdostopnejši zdravstveni delavci, zato moramo znati presoditi, kdaj je samozdravljenje primerno oziroma kdaj pacientke potrebujejo zdravniško obravnavo. S strokovnim svetovanjem, z dobrim poznavanjem zdravil, prehranskih dopolnil in ostalih izdelkov za ohranjanje zdravja in dobrega počutja lahko pacientkam znatno pomagamo pri lajšanju in zdravljenju številnih težav.

KLJUČNE BESEDE:

vnetja sečil, vaginalna vnetja, nujna kontracepcija, nosečnost, menopavza

ABSTRACT

Hormonal fluctuations are the main cause of many health problems in women. Various vaginal infections, urinary tract infections, pregnancy prevention and planning, menstrual cramps and menopausal symptoms are the most common reasons why patients seek help at a pharmacy. Pharmacy professionals are the most accessible healthcare professionals, so we need to be able to assess when self-medication is appropriate and when patients need medical treatment. With professional advice, a good knowledge of medicines, supplements and other products to maintain health and well-being, we can significantly help patients in the relief and treatment of many problems.

KEY WORDS:

urinary tract infections, vaginal infections, emergency contraception, pregnancy, menopause

imamo farmacevtski strokovni delavci v lekarni pomembno vlogo, da jim s svojim strokovnim znanjem in svetovanjem najprimernejših zdravil, prehranskih dopolnil, medicinskih pripomočkov in ostalih izdelkov pomagamo pri odpravi in lajšanju težav. V prispevku bo omenjenih nekaj najpogostejših zdravstvenih težav, ki so razlog za obisk lekarne in iskanje pomoči pri samozdravljenju.

2 VNETHJA SEČIL

Okužbe sečil so ena najpogostejših okužb, saj se z njimi sooči več kot 50 % žensk vsaj enkrat v življenju in pri polovici od njih se okužbe ponavljajo. Pogostejše so pri nosečnicah in ženskah v obdobju klimakterija. Pri nosečnicah in v primeru hujših težav je potreben posvet z zdravnikom, za lajšanje blagih oblik pa se lahko poslužimo samozdravljenja (1, 2).

Na trgu imamo tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, ki vsebuje zel navadne tavžentrože (*Centaurium erythraea*), korenino luštreka (*Levisticum officinale*) in list navadnega rožmarina (*Rosmarinus officinalis*), njegova področja uporabe pa temeljijo izključno na dolgotrajnih izkušnjah (3). Na voljo so tudi številna prehranska dopolnila in medicinski pripomočki za lajšanje okužb sečil in preventivo pred ponovitvijo okužbe. Prav zaradi prekomerne rabe protimikrobnih zdravil in razvoja bakterijske rezistence je preventiva pred okužbami še toliko bolj pomembna (1).

Od zdravilnih rastlin pri vnetjih sečil najpogosteje uporabljamo liste vednozelenega gornika (*Arctostaphylos uva-ursi*), zel navadne zlate rozge (*Solidago virgaurea*), plod ameriške brusnice (*Vaccinium macrocarpon*) in liste navadne breze (*Betula pendula*). Kot dopolnilne droge v čajnih mešanica zaradi sinergističnega delovanja najdemo tudi korenine navadnega gladeža (*Ononis spinosa*), liste koprive (*Urtica dioica*), zel njivske preslice (*Equisetum arvense*), zel golega kilavca (*Herniaria glabra*) in korenino pravega peteršilja (*Petroselinum crispum*) (3).

Liste vednozelenega gornika uporabljamo v obliki poparka ali macerata, vendar največ pet dni in največ petkrat na leto, kar pomeni, da ni primeren za dolgotrajno uporabo (3). Pri ponavljajočih se okužbah lahko za daljšo uporabo svetujemo izdelke z brusnico, za katero so pozitivne učinke na zmanjšanje števila okužb potrdile številne študije. Brusnica vsebuje proantocianidine, ki ovirajo vezavo uropatogenih bakterij na tkivo mehurja in sečnice (4).

D-manoza je enostaven sladkor, ki izkazuje ugodne učinke tako pri preventivi kot zdravljenju vnetij sečil. Deluje tako, da nase veže uropatogene bakterije (predvsem *Escherichia coli*) in s tem preprečuje njihovo pritrditev na stene mehurja in sečnice, posledično se le-te izločijo z urinom. Primerna je za daljšo uporabo in jo lahko uživajo tudi otroci in nosečnice (5).

3 VULVOVAGINALNA VNETHJA

Vaginalno mikrobioto zdrave ženske sestavlja preko 250 različnih vrst bakterij, med katerimi so najbolj razširjeni in številčno prevladujoči laktobacili. Slednji s svojo sposobnostjo adhezije in tekmovanjem za vezavna mesta ter tvorbo spojin, ki vzdržujejo kislo okolje (vodikov peroksid, mlečna kislina, bakteriocinu podobne snovi), predstavljajo oviro za kolonizacijo patogenih mikroorganizmov (6). Kisel pH nožnice (pH 3,5–4,5) je eden od pokazateljev zdrave vaginalne mikrobiote.

Različna hormonska nihanja (nosečnost, uporaba kontracepcijskih tablet, menstrualni cikel), neuravnotežena prehrana, uporaba določenih zdravil (zlasti antibiotikov, glukokortikoidov), oslabljen imunski sistem, stres, nepravilna izbira spodnjega perila ter prekomerno umivanje intimnih predelov pogosto privedejo do porušanja mikroflore nožnice, kar se odraža v pojavu vaginalnih vnetij. Prav zaradi nihanja hormonov so vnetja najpogostejša v plodnem obdobju ženske. Čeprav ne gre za življenjsko ogrožajoča stanja, za ženske predstavljajo velik socialni in psihološki problem, saj so povezana z visoko stopnjo tesnobe, slabšo spolnostjo in zmanjšanjem kakovosti življenja. Raziskave kažejo, da se vsaj 75 % žensk vsaj enkrat v življenju sreča z vaginalnim vnetjem (7, 8).

O neravnovesju vaginalne mikroflore tako govorimo, kadar se število laktobacilov zniža, razrastejo pa se glivice ali bakterije, ki so sicer lahko normalno prisotne v manjšem obsegu, posledično se lahko zviša tudi pH nožnice (8). Vulvovaginalna vnetja najpogosteje povzročajo bakterije (bakterijska vaginoza), glive (vulvovaginalne kandidoze) in praživali (trihomonaze) (7).

3.1 GLIVIČNO VNETHJE OZ. VULVOVAGINALNA KANDIDOZA

Glivično vnetje najpogosteje povzročajo glive rodu *Candida*, med katerimi je najštevilčnejša *Candida albicans*, sledi ji *Candida glabrata* in številne druge. Najpomembnejši simptomi so draženje, srbečica, rdečica, oteklina in izcedek iz nožnice. Za kandidozo je značilen bel, sirast izcedek, brez vonja (7, 9). Pri enostavnih oblikah oz. blagih simptomih lahko svetujemo samozdravljenje, kadar pa so simptomi izrazitejši, je potreben obisk ginekologa. Prav tako obisk pri zdravniku svetujemo nosečnicam, osebam, mlajšim od 18 let in kadar se vnetja ponavljajo oz. po 7 dneh samozdravljenja ni izboljšanja (7).



Za samozdravljenje so na voljo številni izdelki v obliki vaginalnih krem, gelov, globul in mil ter pen za umivanje. Zdravila običajno vsebujejo protimikrobne učinkovine, ki zavirajo rast in razmnoževanje glivic. Ostali izdelki, v večji meri registrirani kot medicinski pripomočki, vsebujejo prebiotike, probiotike ter snovi, ki uravnavajo pH nožnice. Prav tako imamo na voljo tudi galenske izdelke, največkrat v obliki vaginalnih globul, ki vsebujejo boraks. Na trgu je zdravilo z antimikotikom klotrimazolom (v obliki vaginalet in vaginalne kreme), antimikotikom fentikonazolom (vaginalna krema in vaginalne kapsule) in antiseptikom povidon jodidom (vaginalne globule). Pri samozdravljenju glivičnih vnetij je pomembno, da zdravljenja ne prekinemo predčasno, saj se lahko vnetje hitreje ponovi (3, 10).

3.2 BAKTERIJSKA VAGINOZA

Za bakterijsko vaginozo je značilen razrast endogenih bakterij, predvsem *Gardnerella vaginalis* ter drugih patogenih mikroorganizmov, kot so *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp. in drugih, na račun značilnega znižanja števila laktobacilov, kar ima za posledico zvišanje pH nad 4,5. Zvišan pH nožnice in obilen, sivkast, tekoč izcedek, z neprijetnim vonjem po ribah med drugim ločita bakterijsko vaginozo od glivične. Ostali simptomi so podobni kot pri kandidozi (7). Za zdravljenje bakterijske vaginoze je največkrat potreben obisk ginekologa, ki predpiše ustrezno antibiotično zdravljenje. Lahko pa v lažjih primerih svetujemo samozdravljenje in v kolikor po 7 dneh ne pride do izboljšanja oz. se stanje že prej poslabšuje, pacientke napotimo k zdravniku.

Za samozdravljenje imamo na voljo vaginalne globule s povidon jodidom, ki je močan antiseptik in je indiciran za zdravljenje tako glivičnih kot tudi bakterijskih okužb. Ostali izdelki delujejo predvsem tako, da uravnavajo oz. znižajo pH nožnice, ki je značilno povišan pri bakterijski vaginozi. Za zvečanje števila laktobacilov so na trgu vaginalne kapsule, ki vsebujejo visoko koncentracijo določenih laktobacilov (različni sevi *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*) (3).

4 MENSTRUALNE TEŽAVE

Več kot 50 % žensk ima boleče menstruacije – dismenoreje, ki negativno vplivajo na vsakodnevne dejavnosti in kakovost življenja. Dismenorejo delimo na primarno in sekundarno. Primarna dismenoreja je boleča menstruacija

brez prisotnih patoloških procesov v mali medenici in se običajno pojavi eno do dve leti po menarhi (prvi menstruaciji), ko se vzpostavijo menstrualni ciklusi. Vzrok za nastanek primarne dismenoreje je povečana sinteza endometrijskih prostaglandinov preko ciklooksigenazne poti med lutealno fazo menstrualnega ciklusa. Zvišana količina mediatorjev vnetja, prostaglandinov in levkotrienov je vzrok tako za krče maternice kot tudi druge simptome, ki lahko spremljajo dismenorejo (navzea, bruhanje, glavobol, bolečine v križu) (11).

Sekundarna dismenoreja se lahko pojavi kadarkoli, vendar običajno več let po menarhi. Opredeljujejo jo patološke spremembe (endometrioza, različni tumorji, vnetja notranjih spolovil in druge), ki lahko povzročajo nenormalne krvavitve iz maternice, neciklične bolečine, velike spremembe intenzivnosti in trajanja bolečine, kar zahteva nadaljnjo zdravniško obravnavo (12).

V lekarni moramo naprej opredeliti, ali gre za primarno dismenorejo, saj je samo ta primarna za samozdravljenje. Dejstvo je, da se bolečina pri primarni dismenoreji pojavi praviloma nekaj ur pred menstruacijo ali na njenem začetku in traja običajno 48–72 ur. Jakost bolečin se praviloma z dnevi zmanjšuje, redko bolečine trajajo ves čas krvavitve. To nam lahko pomaga pri opredelitvi vrste dismenoreje. Kadar se bolečine pojavijo že teden ali dva pred začetkom menstruacije in trajajo še nekaj dni po končani krvavitvi oziroma so neboleče menstruacije po več letih postale boleče ali pa so bolečine prisotne že od prve menstruacije naprej, pacientke napotimo k zdravniku. Zdravila izbora pri samozdravljenju primarne dismenoreje so nesteroidna protivnetna zdravila (ibuprofen, naproksen natrij). V primeru, da pacientka slednjih ne prenaša ali so kontraindicirana, svetujemo paracetamol. Na trgu imamo tudi zdravila za lajšanje krčev (hioscinijev butilbromid, magnezij). Optimalno delovanje dosežemo z rednim jemanjem analgetikov v prvih 48–72 urah menstrualne krvavitve oz. tudi z jemanjem že dan ali dva pred nastopom menstruacije, pri čemer je potrebno izključiti morebitno nosečnost. Med drugim so za lajšanje predmenstrualnega sindroma in menstrualnih težav na voljo tudi pripravki z zdravilnimi rastlinami, med katerimi se največ uporablja navadna konopljika (*Vitex agnus-castus*). Na trgu imamo tudi številne toplotne obliže, ki so lahko dodatna pomoč pri lajšanju bolečin. Ob vseh farmakoloških ukrepih pa lahko za omilitev težav z dismenorejo ženskam svetujemo zdrav življenjski slog, redno telesno aktivnost, prenehanje kajenja, spanje na hrbtu s podloženimi koleno, lahko tudi jogo, meditacijo, akupunkturo. Ženska mora ob farmakološkem zdravljenju sama prepoznati ukrepe, ki ji najbolj pomagajo (3, 11). V primerih, ko

ALI STE VEDELI?

- Nesteroidni antirevmatiki so zdravila izbora pri samozdravljenju primarne dismenoreje.
- Več kot 50 % žensk ima vsaj enkrat v življenju okužbo sečil.

samozdravljenje ne pomaga, so zdravila izbora hormonska kontracepcija in nesteroidna protivnetna zdravila, ki jih predpiše zdravnik.

5 NUJNA KONTRACEPCIJA

Nujna kontracepcija, znana tudi pod imenoma "jutranja tabletk" ali "postkoitalna tabletk" je prva pomoč ženskam, ki želijo preprečiti neželjeno nosečnost zaradi različnih okoliščin. Uporabi se lahko po nezaščitenem spolnem odnosu, pri nepravilni uporabi redne kontracepcije, kadar je počil kondom ali je bil napačno uporabljen in tudi v primerih spolnega nasilja. Uporaba nujne kontracepcije naj bo le izjema, nikakor ne sme nadomestiti uporabe redne kontracepcije. Prav tako ne predstavlja zaščite pred spolno prenosljivimi boleznimi, vključno z okužbo z virusom HIV. Pogosto uporabo nujne kontracepcije ali celo večkratno jemanje znotraj enega ciklusa se odsvetuje, saj se poruši hormonsko ravnovesje v telesu, kar lahko povzroči večja nihanja in spremembe v menstrualnem ciklusu (13). Na trgu imamo tri različna zdravila brez recepta, dve od teh vsebujeta levonorgestrel in eno ulipristalacetat, vsa so v obliki peroralne tablete.

5.1 LEVONORGESTREL

Levonorgestrel (LNG) je sintetični progestogen, ki še vedno nima popolnoma razjasnjene delovanja. Študije kažejo, da prepreči oz. zamakne ovulacijo, poveča debelino cervi-

ALI STE VEDELI?

- Vaginalno mikrobioto sestavlja več kot 250 različnih vrst bakterij, med katerimi so najštevilčnejši laktobacili.
- Učinkovitost levonorgestrela je največja v prvih 12 urah, nato s časom pada.

kalne sluzi oz. vpliva na migracijo in delovanje sperme v genitalnem traktu, s čimer prepreči oploditev jajčeca. Delovanje je odvisno od tega, v kateri fazi ciklusa se vzame (13). Jemanje je peroralno v enkratnem odmerku 1,5 mg, čimprej po nezaščitenem spolnem odnosu, vendar najkasneje v 72 urah. Učinkovitost je najboljša v prvih 12 urah, nato s časom pada (14).

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo po zaužitju tablete z LNG so redki in blagi, običajno podobni tistim, ki nastopijo po začetku jemanja redne kontracepcije (glavobol, slabost, občutljivost dojke, bolečine v trebuhu). Običajno izzvenijo v 48 urah po zaužitju LNG. V kolikor v roku treh ur po zaužitju tablete pride do bruhanja, je potrebno vzeti nov odmerek (14). Zdravila, hrana in zdravilne rastline, ki inducirajo citokrome P450 (CYP) 3A4 (npr. karbamazepin, rifampicin, šentjanževka), lahko zmanjšajo učinkovitost LNG, zato je pomembno, da pri svetovanju pridobimo čim več informacij o morebitnem uživanju drugih zdravil, prehranskih dopolnil in ostalih izdelkov. Za ženske, ki so v zadnjih štirih tednih uporabljale induktorje omenjenih encimov, obstaja možnost uporabe nehormonske nujne kontracepcije (npr. bakreni maternični vložek), za katero je potreben obisk zdravnika. Ženske, ki ne morejo ali ne želijo uporabiti bakrenega materničnega vložka, lahko vzamejo dvojni odmerek levonorgestrela (2 tableti skupaj), vendar ta uporaba temelji zgolj na dobri klinični praksi (13, 15). Izdaja nujne kontracepcije z levonorgestrelom je v lekarni omejena na izdajo enega pakiranja, vendar se v izjemnih primerih, kot je uporaba induktorjev omenjenih encimov, lahko izdajo 2 pakiranja z eno tableto.

Levonorgestrel se izloča v materino mleko, na kar moramo opozoriti doječe matere, ki želijo uporabiti nujno kontracepcijo. Priporočljivo je dojenje tik pred zaužitjem tablete z LNG in nato šele 8 ur po zaužitju tablete (14).

5.2 ULIPRISTALACETAT

Ulipristalacetat (UPA) je selektivni modulator progesteronskih receptorjev, ki z zaviranjem zvišanja ravni luteinizirajočega hormona (LH) zavira oziroma zamakne ovulacijo. Podatki kažejo, da je UPA zmožen odložiti razpok folikla tudi, če se ga vzame tik pred predvideno ovulacijo, ko je raven LH že začela naraščati. Jemanje je peroralno v enkratnem odmerku 30 mg, čimprej po nezaščitenem spolnem odnosu, vendar najkasneje v 120 urah (5 dni). Učinkovitost znotraj teh 5 dni ostaja enaka (16).

Neželeni učinki so redki in blagi, podobni kot pri LNG. Za razliko od LNG ima UPA blag oziroma zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji, saj se lahko pojavi



blaga do zmerna omotica in občasno tudi zaspanost in zamegljen vid. Uporabniki je potrebno svetovati, da v primeru omenjenih simptomov ne sme voziti ali upravljati strojev. Odmerek je potrebno ponoviti, v kolikor je prišlo do bruhanja v roku treh ur po zaužitju tablete z UPA. UPA se presnavlja preko CYP3A4, zato lahko induktorji teh encimov zmanjšajo učinkovitost UPA, na kar je potrebno pacientko opozoriti oz. preusmeriti h ginekologu zaradi možnosti uporabe nehormonske nujne kontracepcije (bakreni maternični vložek) (16).

UPA se izloča v materino mleko, zato se po uporabi dojenje en teden odsvetuje. V tem času je priporočljivo mleko iztisniti in zavreči, saj se s tem stimulira laktacija (16).

6 NEPLODNOST

Neplodnost je bolezen, za katero je značilno, da ne pride do zanositve po 12 mesecih rednih in nezaščitenih spolnih odnosov. Po ocenah prizadene med 8–12 % parov po vsem svetu. Sekundarna neplodnost je najpogostejša oblika ženske neplodnosti po vsem svetu, do katere pogosto pride zaradi okužb reproduktivnega trakta. Upadanje rodnosti pri ženskah se začne že pri starosti 25–30 let in mediana starosti ob zadnjem porodu po naravni poti zanositve je v večini proučevanih populacij 40–41 let. Dejavniki, ki vplivajo na plodnost obeh spolov, so hipogonadotrofični hipogonadizem, hiperprolaktinemija, motnje ciliarne funkcije, cistična fibroza, okužbe, sistemske bolezni in z življenjskim slogom povezani dejavniki in bolezni. Prezgodnja odpoved jajčnikov, sindrom policističnih jajčnikov, endometrioza, maternični fibroidi in endometrijski polipi pa imajo pomembno vlogo pri ženski neplodnosti (17, 18).

Številne študije vpliva prehrane na plodnost so podale nekatere smernice za dodajanje vitaminov, antioksidantov in mineralov, tudi v obliki prehranskih dopolnil, za povečanje možnosti zanositve. Med vitamine, ki jih dodajamo pri neplodnosti, sodi folna kislina (vitamin B₉) praviloma v odmerkih, ki so višji od tistih za zagotavljanje pravilnega razvoja zarodka, vendar točni odmerki še niso povsem določeni. Jemanje folne kisline v obliki prehranskih dopolnil ali zdravil je povezano z nižjo incidenco neplodnosti, manjšim tveganjem za splav in večjim uspehom pri zdravljenju neplodnosti (19, 20). Pomen vitamina D na plodnost pri ženskah so raziskovali v številnih študijah. Rezultati študij nakazujejo, da ima predvsem pomanjkanje vitamina D ne-

gativen vpliv na plodnost, vendar so potrebne dodatne, skrbno načrtovane raziskave, ki bi dale končni odgovor, ali je dodajanje vitamina D pri zdravljenju neplodnosti potrebno (21). Dodajanje antioksidantov, npr. vitamina E in antioksidantov rastlinskega izvora, se je izkazalo kot ugodno predvsem pri moških, medtem ko pri ženskah pomembnejši vpliv pri zdravljenju neplodnosti ni bil dokazan (20, 22). Dolgoverižne omega-3 maščobne kisline kažejo pomemben vpliv pri zdravljenju neplodnosti pri ženskah (23, 24). Na boljšo plodnost pa ima pomemben vpliv tudi zdrav življenjski slog in zdrava prehrana, predvsem prehrana z veliko morske hrane, perutnine, polnozrnatih izdelkov, sadja in zelenjave (20).

Na trgu je v zadnjem času na voljo vedno več izdelkov z mio-inozitolom (predvsem v obliki prehranskih dopolnil), za katerega rezultati prav tako študij kažejo pozitivne učinke pri težavah z zanositvijo, predvsem pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov (PCOS). Za PCOS je v 30 do 40 % značilna inzulinska rezistenca in hiperandrogenizem. Mio-inozitol zveča občutljivost na inzulin, zmanjša hiperandrogenizem in s sodelovanjem v različnih reakcijah v telesu uredi menstrualni cikel. Čeprav so za mio-inozitol potrjeni številni pozitivni učinki na telo, pa so zaenkrat na trgu le izdelki v obliki prehranskih dopolnil, za katere ne moremo in ne smemo obljubljeni farmakoloških učinkov (25).

7 NOSEČNOST, DOJENJE

Razvoj otrokovih organov poteka že v prvih tednih nosečnosti, zato je pomembno, da ženske že v načrtovanju nosečnosti skrbno pazijo, katera zdravila in prehranska dopolnila uživajo. Veliko nosečnic se namreč ne zaveda, da lahko tudi zdravila brez recepta in prehranska dopolnila škodujejo tako njim kot tudi še nerojenemu otroku. Zaradi možnih vplivov na plod, ki so lahko posledica uživanja določenih zdravil, je samozdravljenje nosečnic velikokrat odsvetovano. Farmacevtski strokovni delavci v lekarni moramo prepoznati situacije in poznati smernice, kdaj je samozdravljenje primerno in v primerih, ko je le-to odsvetovano, pacientke napotiti k zdravniku. V primeru samozdravljenja pa moramo natančno vedeti, kateri izdelki so primerni za uporabo v nosečnosti in med dojenjem in kdaj jih lahko svetujemo. Z ustreznimi informacijami o zdravilih in prehranskih dopolnilih ter svetovanjem nefarmakoloških

ukrepov tako pomagamo posameznicam pri odpravljanju manjših zdravstvenih težav v nosečnosti.

Pri načrtovanju nosečnosti je priporočeno, da ženske za preventivo pred nastankom okvar nevralne cevi ploda vsaj 4 tedne pred zanositvijo in prvo trimesečje uživajo dodatke folne kisline v odmerku 400 µg na dan. Priporočen dnevni odmerek folne kisline (iz hrane in dodatkov) je za nosečnice 600 µg na dan, kar je skoraj nemogoče doseči samo z vnosom hrane (26). Dodajanje ostalih vitaminov in mineralov ni nujno potrebno, v kolikor je prehrana nosečnice z njimi dovolj bogata, da doseže priporočene dnevne vnose.

Nosečnice morajo poskrbeti tudi za ustrezen vnos omega-3 nenasičenih maščobnih kislin, ki so pomembne za normalen razvoj možganov in vida pri otroku in imajo številne pozitivne učinke na normalen razvoj otroka v celoti. Priporočila se, da nosečnice in doječe matere ob ustreznem dnevnem vnosu 250 mg eikozapentaenojske kisline (EPA) in dokozaheksaenojske kisline (DHA) dodatno zaužijejo še 200 mg DHA. Pri povečanem vnosu hrane, bogate z ribami, in uživanju prehranskih dopolnil z omega-3 maščobnimi kislinami, morajo ženske uživati kakovostno hrano in prehranska dopolnila, ki ne vsebujejo nečistot (dioksin in dioksinu podobne snovi), ki bi lahko škodovala razvoju otroka (27).

8 MENOPAVZA

Menopavza je zadnja menstruacija v reproduktivnem obdobju ženske. Določimo jo retrogradno, 12 mesecev po zadnji spontani menstruaciji. Po vsem svetu večina žensk vstopi v menopavzo nekje med 49. in 52. letom starosti. Obdobje pred menopavzo in najmanj eno leto po njej imenujemo menopavzni prehod, obdobje po dokončnem prenehanju menstruacije pa pomenopavza. Spmembe menstrualnega ciklusa se dogajajo več let. Zmanjšane serumske koncentracije estrogena in progesterona ter zvečane serumske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH) so vzroki za ženske težave v tem obdobju. Pojavijo se nevrovegetativni simptomi in psihične motnje. Najbolj znani so navali vročine (navali krvi predvsem v glavo in vrat, z rdečico in vročico), nočna potenja, vrtoglavice, nespečnost, utrujenost, palpitacije ter v pozni menopavzi urogenitalna atrofija, čezmerno aktiven sečni mehur in ponavljajoče se okužbe sečil. Poveča se tveganje za razvoj kardiovaskularnih bolezni, depresije in

upad kognitivnih sposobnosti. Na voljo so različni načini zdravljenja in lajšanja težav, med katerimi je najbolj učinkovito hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), ki ga predpiše zdravnik. Kadar pa HNZ zaradi določenih razlogov ni primerno oz. ženska tega ne želi, so na trgu različni izdelki naravnega izvora, ki lahko pomagajo lajšati simptome. Na tem mestu imamo farmacevtski strokovni delavci v lekarni pomembno vlogo (28).

Na trgu imamo številne izdelke, predvsem v obliki prehranskih dopolnil, ki vsebujejo fitoestrogene, in zdravilo rastlinskega izvora, ki vsebuje grozdnato svetilko (*Cimicifuga racemosa*). Mehanizem delovanja grozdnate svetilke še ni povsem razjasnjen, vendar so klinične farmakološke raziskave z zdravili, ki vsebujejo koreniko cimicifuge, pokazale izboljšanje klimakterijskih težav, kot so navali vročine in obilno potenje (3).

Fitoestrogeni so snovi rastlinskega izvora, ki so strukturno in/ali funkcionalno podobni estrogenu in njegovim aktivnim metabolitom. Delujejo agonistično, delno agonistično in antagonistično na estrogenske receptorje. Prav tako delujejo na različne tarče, ki so vpletene v transport, sintezo in metabolizem estrogena. Imajo šibkejši učinek kot naravni estrogen, hitreje se razgrajujejo in se ne skladiščijo v tkivih. Poznamo dve večji skupini fitoestrogenov, in sicer lignane in izoflavonoide. Največ fitoestrogenov najdemo v soji, hmelju, črni detelji, ginsengu, olju semen svetlina, lanu in žajblju. Zadnja leta velik potencial za blaženje simptomov menopavze izkazuje fitoestrogen iz hmelja, 8-prenilnaringenin, ki velja za enega najmočnejših fitoestrogenov. Na trgu imamo številne izdelke z izvlečki omenjenih rastlin, velikokrat gre za kombinacije različnih fitoestrogenov (3, 29).

Številni nasprotujoči si rezultati študij sprožajo različne dileme glede varnosti uživanja fitoestrogenov in grozdnate svetilke, predvsem pri ženskah s hormonsko odvisnimi raki. Po do sedaj znanih podatkih velja, da je dolgotrajna uporaba visokih odmerkov zaradi pomanjkanja dokazov o varnosti odsvetovana. Prav tako podatki kažejo, da grozdnata svetilka nima estrogenskih učinkov v mlečnih žlezah in maternici, vendar glede na vse razpoložljive podatke njenega vpliva na hormonsko odvisne tumorje še vedno ni mogoče popolnoma izločiti, zato se uporaba grozdnate svetilke v takšnih primerih odsvetuje (30, 31).

Od leta 2011 so v slovenskih lekarnah na voljo tudi homeopatska zdravila, med katerimi so za lajšanje simptomov menopavze najpogosteje uporabljena Lachesis, Sepia, Pulsatilla. Za pomoč pri izbiri homeopatskega zdravila se uporabnice lahko posvetujejo z magistrom farmacije, ki ima dodatno znanje iz homeopatije in se o izbiri zdravila odloči na osnovi načela podobnosti za vsako pacientko posebej.



Za lajšanje težav, ki so posledica vaginalne atrofije (suhost in občutljivost sluznice, rdečica, draženje, bolečina) so na trgu različni vlažilci in lubrikanti. Lubrikanti so namenjeni predvsem lajšanju suhosti med spolno aktivnostjo, vlažilne kreme/geli/globule pa v večji meri redni uporabi za boljšo hidracijo sluznice in zmanjšanje nelagodja in draženja. Čeprav so nekateri izdelki tako lubrikanti kot tudi vlažilci, načeloma velja, da imajo vlažilci v primerjavi z lubrikanti daljše učinke, tudi 2–3 dni. Poleg vode, ki predstavlja glavno komponento, vsebujejo še različne polimere rastlinskega ali sintetičnega izvora, ki omogočajo vodi, da se zadrži na sluznici. Ostale sestavine so dodane za vzdrževanje viskoznosti in pH ter za zaščito pred mikrobiološko kontaminacijo (32).

Lubrikanti so sestavljeni iz vode, silikonov, mineralnih ali rastlinskih olj. Nanos na spolne organe pred in med spolno aktivnostjo zmanjša trenje in s tem omili nelagodje, suhost in bolečino. Zaradi varne uporabe morajo imeti tako vlažilci kot tudi lubrikanti ustrezno osmolalnost (manj kot 1200 mOsm/kg) in pH. Prav tako lahko prisotnost glikolov in konzervansov poškoduje in draži kožo in sluznico, zato je še posebej pomembno, da kritično ovrednotimo izdelke na osnovi sestavin (32).

nenci (33, 34). Pri urinski inkontinenci se načeloma ne poslužujemo samozdravljenja, saj je potrebna zdravniška obravnava. Težave lahko lajšamo in zdravimo z različnimi zdravili na recept, lahko tudi s kirurškim posegom. Kljub temu pa imamo farmacevti pri zdravljenju urinske inkontinence pomembno vlogo, saj je to še vedno tabu tema, ženske se sramujejo spregovoriti o svojih težavah. Z ustreznim pristopom in svetovanjem nefarmakoloških ukrepov jim lahko v določeni meri pomagamo zmanjšati jakost težav. Na trgu je tudi nekaj prehranskih dopolnil, ki vsebujejo koprivo ali semena buče, vendar njihova uporaba temelji le na ustnem izročilu, saj so dokazi o učinkovitosti pri težavah z inkontinenco pomanjkljivi. Pacientkam lahko svetujemo zmanjšanje prekomerne telesne mase, izogibanje prekomernemu pitju tekočin, alkoholu, kavi in črnemu čaju, redne intervale praznjenja mehurja in izvajanje vaj za krepitev mišic medeničnega dna (Keglove vaje). Vsi omenjeni ukrepi znatno omilijo težave, povezane z inkontinenco. Hkrati jih seznanimo z naborom pripomočkov, ki so na voljo za obvladovanje težav z inkontinenco (predloge, plenice in mobilne hlačke različnih velikosti in vpojnosti, posteljne podloge, izdelki za nego kože).

9 URINSKA INKONTINENCA

Urinska inkontinenca pomeni nehoteno uhajanje urina, ki močno vpliva na kvaliteto življenja žensk in zanje predstavlja velik zdravstveni, socialni in psihični problem. Urinska inkontinenca pri ženskah je običajno povezana z motnjami v delovanju mišic mehurja ali medeničnega dna, ki so največkrat posledica nosečnosti, poroda ali menopavze, lahko tudi kroničnega zaprtja, debelosti ali dvigovanja težkih bremen (33). 10 do 20 % vseh žensk in do 77 % žensk, ki prebivajo v domu za ostarele, ima urinsko inkontinenca, vendar se jih zdravi le okrog 25 % (34). Poznamo več tipov urinske inkontinence, med katerimi sta najpogostejši stresna ter urgentna urinska inkontinenca.

Za stresno urinsko inkontinenca je značilno uhajanje urina ob telesnih naporih, kašljanju ali kihanju zaradi povečanega tlaka v trebušni votlini. Urgentna urinska inkontinenca se kaže kot močna, nenadna potreba po uriniranju, lahko tudi s povečano frekvenco uriniranja tako podnevi kot ponoči. V številnih primerih so prisotni simptomi obeh vrst urinske inkontinence in takrat govorimo o mešani urinski inkonti-

10 SKLEP

Ženske so za razliko od moških hitreje in bolj pripravljene spregovoriti o svojih težavah. Zaradi morfološke zgradbe in večjih hormonskih nihanj tekom svojega življenja, še posebej v plodnem obdobju oz. med nosečnostjo in tudi kasneje v obdobju klimakterija, se nenehno soočajo z različnimi težavami, ki so povezane z rodili. Različna vaginalna vnetja, vnetja sečil, boleče menstruacije, urgentna kontracepcija in blaženje simptomov menopavze so med pogostejšimi razlogi za obisk lekarne. Čeprav je na trgu ogromno izdelkov za samozdravljenje in smo z vseh strani zasuti s številnimi informacijami, smo še vedno farmacevtski strokovni delavci v lekarni tisti, ki lahko s svojim strokovnim znanjem pomagamo vsaki pacientki najti najustreznejšo rešitev za posamezno težavo. Zavedati se moramo, da so farmakološki učinki dokazani le pri izdelkih, ki so registrirani kot zdravila in to ustrezno upoštevati pri samem svetovanju. Medicinski pripomočki, prehranska dopolnila, in kozmetični izdelki naj imajo pri samem svetovanju mesto za zdravili brez recepta, v kolikor so le-ta na voljo za posamezno težavo.

11 LITERATURA

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13(5): 269–284.
2. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med.* 2016; 22(11): 946–957.
3. Pisk N. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. 1. izdaja. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011.
4. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2017; 147(12): 2282–2288.
5. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014; 32(1): 79–84.
6. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(3): 479–489.
7. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 92: 105–122.
8. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA.* 2017; 30(12): 15–21.
9. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016; 42(6): 905–927.
10. Mediatelly. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://mediatelly.co>.
11. Ryan SA. The Treatment of Dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(2): 331–342.
12. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea. *AFP.* 2014; 89(5): 341–346.
13. Matyanga CMJ, Dzingirai B. Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills. *Int J Reprod Med.* 2018;2018:2785839.
14. Norlevo. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 1.8.2021.
15. Escapelle. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 19.9.2021.
16. Ellaone. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 1.8.2021.
17. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62: 2–10.
18. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34(2): 167–177.
19. Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, Nilsson TK, Altmäe S, Wånggren K, et al. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28(6): 766–772.
20. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(4): 379–389.
21. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017; 16(1): 5–21.
22. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2017(7): CD007807.
23. Chiu Y-H, Karmon AE, Gaskins AJ, Arvizu M, Williams PL, Souter I, et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2018; 33(1): 156–165.
24. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16: 27.
25. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health.* 2021; 18: 13.
26. Peterlin Mašič L, Obreza A, Vovk T. Minerali, vitamini in druge izbrane snovi. 1st ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2020.
27. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev.* 2020; 78(10): 813–826.
28. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015; 99(3): 521–534.
29. Dežman LV. Menopause and natural healing. *Slovenian Medical Journal.* 2008 [cited 2021 Aug 2];77. Available from: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/538>
30. Alipour S, Eskandari A. Phytoestrogens and Breast Diseases: A Matter of Concern for the Gynecologist. *Arch Breast Cancer.* 2020; 7(1): 4–9.
31. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 139: 302–310.
32. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric.* 2021; 24(1): 19–24.
33. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17042.
34. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA.* 2017; 318(16): 1592–1604.



IZZIVI DOSEGANJA PRESKRBLJENOSTI Z VITAMINOM D PRI PREBIVALCIH SLOVENIJE

CHALLENGES IN ACHIEVING ADEQUATE VITAMIN D STATUS IN SLOVENIAN POPULATION

AVTORJI / AUTHORS:

prof. dr. Igor Pravst, univ. dipl. kem.¹
prof. dr. Miša Pfeifer, dr. med., spec.²
izr. prof. dr. Katja Žmitek, univ. dipl. kem.^{1,3}

¹ *Inštitut za nutricionistiko,
Tržaška cesta 40, 1000 Ljubljana*

² *Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, Ljubljana*

³ *VIST – Visoka šola za storitve,
Gerbičeva 51a, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: igor.pravst@nutris.org

1 UVOD

Vitamin D je prohormon, ki se v telesu pretvori najprej v 25-hidroksi vitamin D (25(OH(D)) – najbolj pogosto upora-

POVZETEK

Vitamin D je prohormon, ki v telesu postane aktiven po pretvorbi v hormon kalcitriol. Poleg vzdrževanja serumske koncentracije kalcija in fosforja ter mineralizacije kosti skrbi tudi za normalno delovanje imunskega sistema. Biološko vlogo vitamina D imata holekalciferol in ergokalciferol, ki se nahajata v prehrani, endogeno pa se v človeški koži pod vplivom UVB-žarkov biosintetizira holekalciferol. Ker le redka živila predstavljajo dober vir vitamina D, je njegov prehranski vnos zelo nizek. Zaradi nizkega prehranskega vnosa in ker v jesensko-zimskem obdobju v Sloveniji intenziteta UVB-žarkov ni zadostna za učinkovito biosintezo vitamina D, v tem obdobju poročajo o pomanjkanju pri približno 80 % odraslih prebivalcev, 40 % pa ima celo hudo pomanjkanje. V odsotnosti obveznega bogatenja živil je za reševanje tega problema pomembno dodajanje vitamina D z obogatnimi živil ali z izdelki v farmacevtskih oblikah, ki večinoma vsebujejo holekalciferol. Zdravim odraslim običajno svetujemo dodajanje vitamina D med oktobrom in majem z dnevnimi odmerki vsaj 20 µg (800 IU) holekalciferola, pri čezmerno prehranjenih in tistih z debelostjo pa približno dvakrat večje odmerke. Posebna pozornost je potrebna pri populacijskih skupinah, ki tudi poleti niso dovolj izpostavljene sončni svetlobi, npr. pri starejših odraslih, ki se zadržujejo pretežno v zaprtih prostorih. Dodajanje vitamina D z občasnimi visokimi odmerki ni priporočljivo. Pri zdravih odraslih naj dnevni vnos vitamina D ne preseže 100 µg.

KLJUČNE BESEDE:

pomanjkanje, preskrbljenost, Slovenija, vitamin D

ABSTRACT

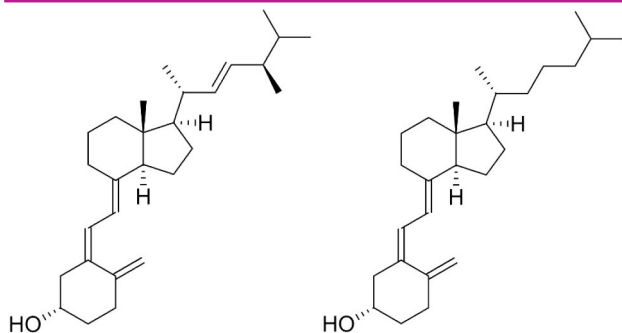
Vitamin D is a prohormone, which becomes active after conversion to the hormone calcitriol. In addition to its role in maintaining serum calcium and phosphorus levels, it is also important for the normal functioning of the immune system. Two vitamins have a biological role of vitamin D – cholecalciferol and ergocalciferol. Both are found in diet, while cholecalciferol is also biosynthesised endogenously in the human skin, when exposed to sufficient UVB radiation. As only a few foods are a good source of vitamin D, dietary intake is commonly very low. Because of low dietary intake and as in Slovenia

during autumn and winter sun UV-B radiation is not sufficient for biosynthesis, vitamin D deficiency is reported in about 80% of adults, while 40% have severe vitamin D deficiency. In the absence of mandatory food fortification, supplementation of cholecalciferol can resolve this problem. For healthy adults' supplementation with daily dosages of at least 20 µg (800 IU) of cholecalciferol is typically recommended between October and May, while in overweight and obese people the recommended dosage should be almost doubled. Particular attention is needed in populations that are not sufficiently exposed to sunlight even in summer, e.g. in older adults staying indoors. Supplementation of vitamin D with occasional high doses is not recommended. In healthy adults, daily intake of vitamin D should not exceed 100 µg.

KEY WORDS:

deficiency, Slovenia, status, vitamin D

bljan kazalnik preskrbljenosti z vitaminom D, nato pa v aktiven hormon kalcitriol – 1,25-dihidroksi vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) (1). Ključna fiziološka vloga vitamina D je vzdrževanje serumskih koncentracij kalcija in fosforja s povečevanjem absorpcije v črevesju, aktivni kalcitriol pa je vključen tudi v modulacijo ekspresije različnih genov (2); povečuje prirojeno imunost proti okužbam dihal, hkrati pa je imunomodulator, ki umirja vnetni odgovor in čezmerno aktivacijo imunskega sistema z antigeni (3). Biološko vlogo vitamina D imata dva vitamera – holekalciferol (vitamin D_3) in ergokalciferol (vitamin D_2). Kemijsko se razlikujeta po strukturi stranske verige (slika 1).



Slika 1: Kemijski strukturi holekalciferola (vitamin D_3) in ergokalciferola (vitamin D_2).

Figure 1: Structures of cholecalciferol (vitamin D_3) and ergocalciferol (vitamin D_2)

Holekalciferol telo sintetizira v koži pod vplivom ultravijoličnih žarkov B (UVB), njegov eksogeni vir pa je prehrana. Prehrana je tudi vir metabolitov holekalciferola in ergokalciferola. Medtem ko holekalciferol in njegove metabolite najdemo predvsem v živilih živalskega izvora, so vir ergokalciferola gobe ali kvasovke, če so bile izpostavljene sončnim oz. UVB-žarkom. Tako holekalciferol kot ergokalciferol je dovoljeno uporabljati za bogatenje živil in v prehranskih dopolnilih. V ta namen holekalciferol tehnološko proizvajajo z UVB obsevanjem 7-dehidroholesterolu in kemijsko pretvorbo holesterola, ergokalciferol pa z UV inducirano biosintezo v kvasovkah (4).

1.1 ENDOGENA SINTEZA HOLEKALCIFEROLA

Endogena sinteza holekalciferola poteka dvostopenjsko. Sinteza se začne v koži iz intermediata pri sintezi holesterola – 7-dehidroholesterolu (2). Iz slednjega v hitri, z UVB-žarki katalizirani fotolizi, nastane prekalciferol. Ob zadostni izpostavljenosti dovolj intenzivnim žarkom UVB se ta stopnja biosinteze konča razmeroma hitro, pri čemer se lahko presnovi ves v koži prisoten substrat. Počasnejša je sledeča termično aktivirana izomerizacija prekalciferola v holekalciferol, ki ni odvisna od izpostavljenosti svetlobi in zato lahko poteka tudi ponoči. Endogena biosinteza holekalciferola tudi pri visoki in dolgotrajni izpostavljenosti UVB-žarkom ne privede do hipervitaminoze D, saj pride to tvorbe neaktivnih metabolitov. Na prvo stopnjo biosinteze holekalciferola vpliva vrsta dejavnikov, vključno z intenziteto UVB-žarkov in epidermalno pigmentacijo (5).

Ob običajni izpostavljenosti sončnim (UVB) žarkom se lahko v koži dnevno sintetizira okrog 50 µg holekalciferola (1 µg holekalciferola ustreza 40 IU; 1 IU = 0,025 µg) (2). Ob nižji intenziteti žarkov UVB pa do tvorbe holekalciferola ne pride, četudi je koža izpostavljena sončni svetlobi. To potrjujejo sezonska nihanja serumске koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$ pri ljudeh v zmernih geografskih območjih (6). V takšnih razmerah je potreben ustrezen prehranski vnos vitamina D.

1.2 ABSORPCIJA VITAMINA D IN UČINKOVITOST RAZLIČNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

Le redka živila predstavljajo dober vir vitamina D, zato so nekatere države uvedle obvezno bogatenje živil. Pomembni naravni viri vitamina D so predvsem pelagične ribe z večjo vsebnostjo maščob (npr. sled, sardine, skuše, losos), ribje



olja, jetra in jajčni rumenjaki (7). Od neživalskih živil so pomemben vir vitamina D predvsem nekatere gobe, če so bile izpostavljene dovolj intenzivnim UVB-žarkom (8).

Absorpcija vitamina D se začne z difuzijo, v katero so vključeni membranski proteini v tankem črevesu (9). Absorbirani vitamin D preko limfnega sistema pride v jetra, kjer se metabolizira (10). Čeprav sta debelost in starost prepoznana pomembna dejavnika tveganja za pomanjkanje vitamina D, ni potrjeno, da bi vplivala na učinkovitost absorpcije vitamina D (9).

Tako holekalciferol kot ergokalciferol prispevata k porastu serumske koncentracije 25(OH)D (9). Absorpcija obeh vitaminov je učinkovita, vendar nekatere (ne pa vse) raziskave nakazujejo na nekoliko večjo učinkovitost holekalciferola pri zviševanju serumske koncentracije 25(OH)D (11, 12). Po drugi strani pa je znano, da je hidroksilirani metabolit holekalciferola (25(OH)D₃), ki je prav tako prisoten v nekaterih živilih živalskega izvora, nekajkrat bolj biološko razpoložljiv od nehidroksiliranega vitamina D₃ (13–15).

Področje presnove holekalciferola naslavlja tudi raziskovalni projekt »Izzivi doseganja preskrbljenosti z vitaminom D« (16), ki ga izvajajo Inštitut za nutricionistiko, Visoka šola za storitve, NIJZ in UKC Ljubljana. V prvem sklopu projekta, ki ga je sofinanciralo slovensko podjetje Valens Int., smo proučevali učinkovitost dodajanja vitamina D pri nezadostno preskrbljenih odraslih. Udeleženci so dva meseca vsak dan prejeli 25 µg (1000 IU) holekalciferola v različnih farmacevtskih oblikah, vključno s pršili (17). Rezultati so pokazali, da sta za izboljšanje preskrbljenosti z vitaminom D bolj kot farmacevtska oblika pomembna začetna raven 25(OH)D in indeks telesne mase (ITM). Pri tistih z nižjimi začetnimi ravnmi 25(OH)D in pri osebah z normalnim ITM je bil porast ravni 25(OH)D večji, pri preiskovancih z višjimi začetnimi ravnmi 25(OH)D in s prekomerno telesno maso pa manjši (17).

1.3 METABOLIZEM VITAMINA D

Vitamin D se v jetrih najprej hidroksilira v 25(OH)D, slednji pa v ledvicah naprej do aktivnega kalcitriola in/ali v neaktivni 24,25(OH)₂D. Aktivacija v ledvicah je sistemsko nadzorovana z ravnjo serumskega kalcija, fosfata, s parathormonom (PTH), s fibroblastnim rastnim dejavnikom 23 (FGF-23) in z ravnjo kalcitriola. Nizka serumska koncentracija fosforja ter visoka koncentracija PTH pospešujeta proizvodnjo aktivnega kalcitriola, medtem ko visoka serumska koncentracija kalcija, fosforja ter nizka vrednost PTH reakcijo obrnejo v smer nastanka neaktivnega derivata 24,25(OH)₂D.

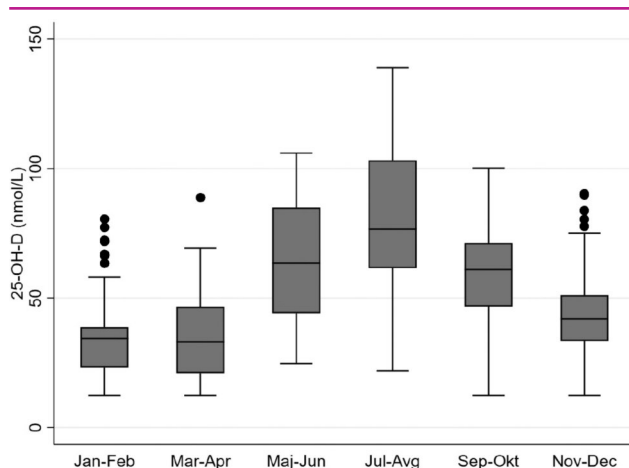
Za razliko od zaužitega vitamina D je endogeno sintetiziran holekalciferol vezan na serumsko vezalno beljakovino za vitamin D (*vitamin D-binding protein*, DBP), zaradi česar je njegov metabolizem počasnejši (2). Zaradi velike kapacitete predstavlja DBP ključno mesto za shranjevanje vitamina D, predvsem za 25(OH)D. Njegov razpolovni čas je 14 do 20 dni, medtem ko je razpolovni čas aktivnega kalcitriola le 4 do 8 ur (18).

2 PRESKRBLJENOST PREBIVALCEV SLOVENIJE Z VITAMINOM D

Biološki kazalnik preskrbljenosti z vitaminom D je serumska koncentracija 25(OH)D, vendar ocenjevanje preskrbljenosti tudi zaradi različnih mejnih vrednosti predstavlja precejšen izziv. Kot zadostna običajno velja serumska koncentracija 25(OH)D nad 50 nmol/L (19), medtem ko je ameriško Združenje za endokrinologijo mejo za optimalno preskrbljenost postavilo pri 75 nmol/L (20). Pri koncentracijah pod 30 nmol/L govorimo o hudem pomanjkanju vitamina D (19, 21).

Preskrbljenost odraslih z vitaminom D v Sloveniji so raziskali v nacionalni raziskavi »Nutrihealth« (6). Šlo je za nadgradnjo nacionalne prehranske raziskave »Si.Menu« (22), izvedene na reprezentativnih vzorcih različnih ciljnih skupin prebivalcev Slovenije. Zaradi sezonskih razlik v prehranskih navadah je izvajanje raziskave potekalo enakomerno 12 mesecev, med letoma 2017 in 2018. Preiskovanci so bili izbrani iz celotne države s pomočjo verjetnostnega vzorčenja iz centralnega registra prebivalcev Republike Slovenije (22). Njihove prehranske navade so spremljali z uporabo vprašalnika o pogostosti uživanja živil ter dveh nezaporednih priklicev jedilnika preteklega dne, kar je omogočalo oceno dnevnega prehranskega vnosa vitamina D med prebivalci. V okviru raziskave »Nutrihealth« so nato odrasle udeležence raziskave »Si.Menu« povabili še na odvzem vzorca krvi, laboratorijsko pa so določili serumske koncentracije 25(OH)D. Raziskavo je vodil Inštitut za nutricionistiko, pri njej pa so sodelovali še NIJZ in UKC Ljubljana, ob finančni podpori ARRS in Ministrstva za zdravje (MZ). V raziskavo je bilo vključenih 280 odraslih, starih med 18 in 74 let, brez izključitvenih kriterijev.

Raziskava »Nutrihealth« je pokazala velike razlike v preskrbljenosti odraslih prebivalcev Slovenije z vitaminom D v različnih letnih časih (slika 2). Med novembrom in aprilom je imelo približno 80 % odraslih serumsko koncentracijo



Slika 2: Sezonska nihanja serumske koncentracije 25-hidroksi-vitamina D pri odraslih prebivalcih Slovenije (raziskava »Nutrihealth«, Slovenija; N = 280; reproducirano iz (6) z dovoljenjem avtorjev).
Figure 2: Seasonal variations in serum 25-hydroxy-vitamin D in adult population (the Nutrihealth study, Slovenia; N=280; reproduced from (6) with approval of authors).

25(OH)D nižjo od 50 nmol/L, skoraj 40 % pa jih je imelo hudo pomanjkanje vitamina D. Še bolj zaskrbljujoči so bili rezultati vrednotenja z upoštevanjem strožjih priporočil ameriškega Združenja za endokrinologijo, saj je bilo v obdobju zime z vitaminom D optimalno preskrbljenih manj kot 10 % odraslih (6) (preglednica 1).

Da je pomanjkanje vitamina D v Sloveniji pogosto, so pokazale tudi druge raziskave. Dovnik in sod. (23) so poročali o pomanjkanju pri doječih materah, Žmitek in sod. (17) pa na vzorcu odraslih prebivalcev iz osrednje Slovenije. Podatki za Slovenijo so precej zaskrbljujoči tudi, če jih primerjamo

s stanjem drugod po svetu. Pregled evropskih raziskav je pokazal na splošno pomanjkanje vitamina D pri slabi polovici prebivalcev (24), medtem ko je v južni Evropi približno tretjina raziskav poročala o povprečni vrednosti 25(OH)D, nižji od 50 nmol/L (25).

3 PREHRANSKI VNOS VITAMINA D

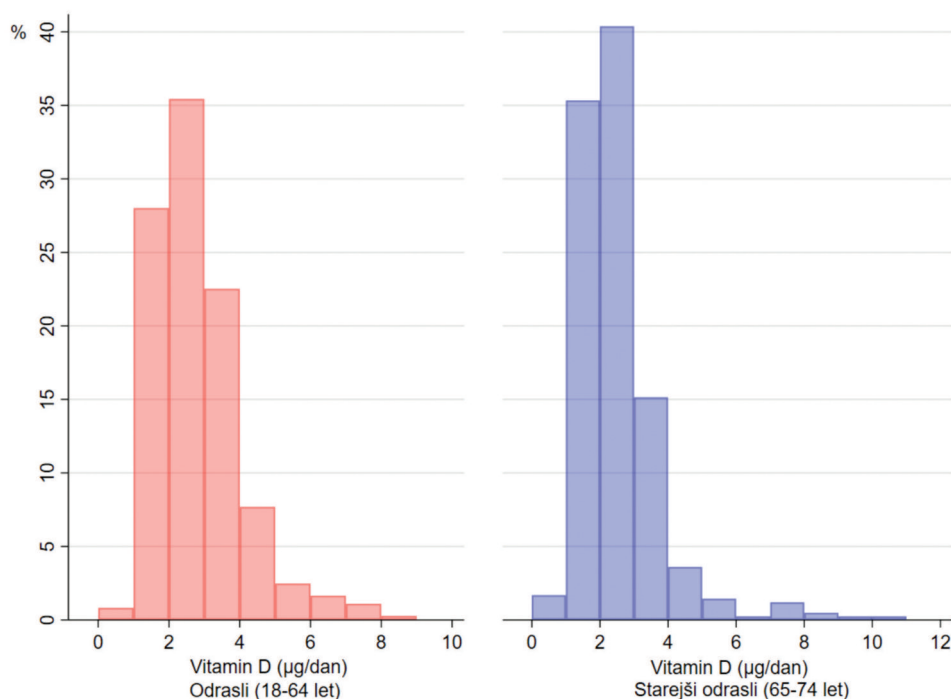
Vnos vitamina D pri odraslih prebivalcih Slovenije so prvič reprezentativno naslovili s podatki nacionalne prehranske raziskave »Si.Menu« (26) (slika 3). Izpostaviti je pomembno, da se ocena nanaša le na vnos vitamina D z običajno prehrano, brez upoštevanja prehranskih dopolnil ali zdravil. Prehranski vnos so ocenili z uporabo standardne metode dveh nezaporednih 24-urnih priklicev jedilnika preteklega dne ter s korekcijo frekvenc uživanja posameznih živil. Ocenjen povprečni dnevni prehranski vnos vitamina D pri odraslih (18 do 64 let) je bil 2,9 µg (95 % CI: 2,7–3,0; 3,0 µg pri moških in 2,4 µg pri ženskah), pri starejših odraslih (65 do 74 let) pa 2,5 µg (95 % CI: 2,3–2,6; 2,6 µg pri moških in 3,2 µg pri ženskah). V obeh primerih so torej nižje vnose vitamina D ugotovili pri ženskah. Ključni prehranski viri vitamina D so bili jajca, ribe ter mesni izdelki (26). Tudi v predhodnih raziskavah na ožjih ciljnih skupinah so poročali o zelo nizkih prehranskih vnosih vitamina D, ki brez dodajanja niso presegali 5 µg dnevno (27-29), skoraj nihče pa ni dosegal dnevnega vnosa 15 µg vitamina D (26).

Preglednica 1: Prevalenca pomanjkanja vitamina D pri odraslih (raziskava »Nutrihealth«, Slovenija; povzeto iz (6)).

Table 1: Prevalence of vitamin D deficiency in adults (the Nutrihealth Study, Slovenia; adapted from (6)).

Populacijska skupina	Prevalenca pomanjkanja (%) ^a					
	november – april			maj – oktober		
	Hudo pomanjkanje	Pomanjkanje	Neoptimalna preskrbljenost	Hudo pomanjkanje	Pomanjkanje	Neoptimalna preskrbljenost
Odrasli (18–64 let)	40,8	81,8	98,0	2,6	25,3	62,6
Moški	37,1	74,2	96,0	2,8	16,1	56,6
Ženske	44,5	89,1	100	2,4	34,6	68,5
Starejši odrasli (65–74 let)	34,6	78,8	92,2	7,8	40,2	73,4
Moški	27,7	83,0	93,6	6,9	27,6	72,4
Ženske	40,9	75,0	90,9	8,6	51,4	74,3

^a Serumska koncentracija 25-hidroksi-vitamina D pod 30 nmol/L – hudo pomanjkanje (19); pod 50 nmol/L – pomanjkanje (19), pod 75 nmol/L – neoptimalna preskrbljenost z vitaminom D (19, 21). Intervali zaupanja so podani v (6).



Slika 3: Histogram dnevnega prehranskega vnosa vitamina D pri odraslih (18–64 let) in starejših odraslih (65–74 let) prebivalcih Slovenije v raziskavi »Si.Menu« (N = 780; prilagojeno iz (26) z dovoljenjem avtorjev). Upoštevan je vnos vitamina D z običajno prehrano (brez prehranskih dopolnil). Prikazan je delež prebivalcev, ki ima določen interval dnevnega vnosa vitamina D.

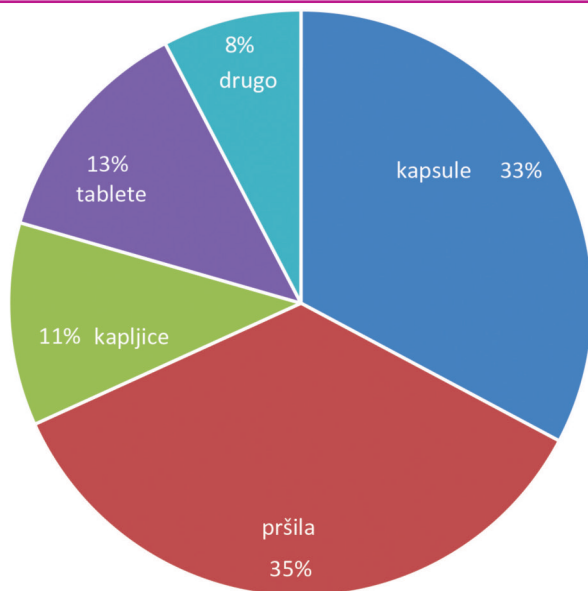
Figure 3: Histogram of daily dietary vitamin D intake in adult (18–64 years) and elderly (65–74 let) Slovenian population in the Si.Menu study (N=780; adapted from (26) with approval of authors). Only intake of vitamin D with foods is considered (without food supplements). The Figure presents proportion of the population with specific interval of daily vitamin D intake.

3.1 DODAJANJE VITAMINA D

Tako kot v večini drugih Evropskih držav tudi v Sloveniji ni uvedeno obvezno bogatenje živil z vitaminom D, zato obogatena živila vsaj pri odraslih prebivalcih bistveno ne prispevajo k njegovemu prehranskemu vnosu. Pomemben vir tako predstavljajo zdravila in prehranska dopolnila z vitaminom D. Obseg dodajanja vitamina D so med pandemijo covid-19 temeljito raziskali Žmitek in sod. (30). Raziskavo so izvedli na panelnem vzorcu odraslih; struktura vzorca je bila po spolu, starosti in regiji primerljiva s strukturo prebivalcev Slovenije. Vzorčenje je potekalo aprila (N = 602) in decembra 2020 (N = 606). Aprila 2020 je vitamin D dodajalo 33 % udeležencev, decembra pa kar 56 %. Ob tem je treba omeniti, da je bila v zadnjem kvartalu leta 2020 tema pomanjkanja vitamina D predmet številnih medijskih objav in intenzivnega ozaveščanja prebivalcev, kar je nedvomno vplivalo na obseg dodajanja vitamina D. V prihodnjih letih je obseg dodajanja zato smotrno ponovno ovrednotiti. Mediana dnevno dodanega vitamina D pri uporabnikih zdravil

in prehranskih dopolnil je bila v obeh obdobjih 25 µg (1000 IU), približno 5 % uporabnikov pa je preseglo zgornjo priporočeno mejo (UL) (100 µg) (30).

Tudi v Sloveniji so posamezne raziskave naslovile vprašanje kakovosti izdelkov, ki jih prebivalci uporabljajo za dodajanje vitamina D (31, 32). Glede na visoko prevalenco pomanjkanja je namreč z javno-zdravstvenega vidika zelo pomembno, da izdelki na tržišču v resnici vsebujejo ustrezne količine vitamina D. Čeprav so na voljo zdravila z vitaminom D, ki so dostopna tudi brez recepta, se mnogi prebivalci poslužujejo prehranskih dopolnil. Žmitek in sod. (32) so v raziskavo zajeli 688 udeležencev, ki so dodajali vitamin D. Uživanje zdravil z vitaminom D je poročalo 13 % udeležencev, prehranskih dopolnil pa 87 % udeležencev; pretežno so uživali pršila, kapsule, tablete in kapljice (slika 4). Udeleženci so poročali uživanje 95 različnih izdelkov, v laboratorijsko vrednotenje kakovosti pa je bilo zajetih 24 najbolj pogosto uporabljenih prehranskih dopolnil različnih blagovnih znamk. V večini primerov je bila vsebnost vitamina D skladna z deklarirano. En izdelek je imel prenizko (36 % deklarirane vrednosti), en pa



Slika 4: Frekvenca uporabe različnih oblik prehranskih dopolnil z vitaminom D (N = 598; prilagojeno iz (32) z dovoljenjem avtorjev).

Slika 4: Frequency of the use of different pharmaceutical formulations of vitamin D food supplements (N=598; adapted from (32) with approval of authors).

previsoko vsebnost holekalciferola (206 % deklarirane vrednosti) (32). Podobno sta poročala Temova Rakuša in Roškar (31), da je večina analiziranih prehranskih dopolnil vsebovala med 80 in 150 % deklarirane vsebnosti vitamina D, posamezni izdelki pa so imeli tudi nižje ali višje vsebnosti.

4 KOLIKO VITAMINA D DODAJATI S KAKŠNIM REŽIMOM?

4.1 PRIPOROČENI ODMERKI

Za doseganje osnovne preskrbljenosti ob redni izpostavljenosti dovolj intenzivni sončni svetlobi dodajanje vitamina D načeloma ni potrebno. Nasprotno zadosten vnos vitamina D s prehrano postane pomemben v času nizke izpostavljenosti sončni svetlobi oz. ko je intenziteta UVB-žarkov prenizka, da bi omogočala endogeno biosintezo holekalciferola v koži. V Sloveniji je to predvsem čas med oktobrom in majem. Posebna pozornost je potrebna pri populacijah, ki tudi poleti niso dovolj izpostavljene sončni svetlobi med 10. in 16. uro, npr. pri starejših odraslih, ki se pretežno zadržujejo v zaprtih prostorih.

V odsotnosti endogene biosinteze je priporočen dnevni prehranski vnos vitamina D (iz vseh virov) za odrasle po priporočilih Evropske agencije za varno hrano (EFSA) 15 µg (600 IU) (19), po v Sloveniji uveljavljenih priporočilih pa 20 µg (800 IU) (7, 33). Ob tem je potrebno izpostaviti, da to ne velja za posameznike s pomanjkanjem vitamina D ter da navedeni odmerki zadoščajo za vzdrževanje mejne vrednosti preskrbljenosti (50 nmol/L) z vitaminom D za normalno vzdrževanje skeletnih in mišičnih funkcij, ne pa tudi za doseganje optimalnih koncentracij serumskega 25(OH)D (npr. 75 nmol/L).

Upoštevač predhodno omenjeno nizko intenziteto UVB-žarkov v Sloveniji v jesensko-zimskem času in hkraten nizek prehranski vnos vitamina D pri prebivalcih, visoka prevalenca pomanjkanja tega vitamina v zimskem času ni presenetljiva. Z običajno prehrano (brez dodajanja) je namreč zelo težko zaužiti priporočeno količino vitamina D. Posledično je smotno vprašanje, komu dodajanje vitamina D še posebej priporočamo in kakšne količine je priporočljivo dodajati pri različnih skupinah prebivalcev. V Sloveniji je bila na pobudo Ministrstva za zdravje vzpostavljena *Strokovna skupina za pripravo nacionalnih smernic za preskrbo z vitaminom D*, ki naj bi leta 2022 pripravila celostne nacionalne smernice. Na osnovi epidemioloških podatkov in razpoložljivih dokazov velike metaanalize interventnih raziskav z vitaminom D o ugodnih učinkih vitamina D na zmanjšanje pojavljanja akutnih virusnih okužb dihal in možno blaženje poteka bolezni covid-19 (34-36) smo na pobudo infektologov pripravili začasna priporočila za nadomeščanje vitamina D za namene blaženja pandemije (37). V njih se na osnovi podatkov o izjemno visoki prevalenci hudega pomanjkanja vitamina D med oktobrom in majem v Sloveniji svetuje nadomeščanje vitamina D v preventivne namene (za normalizacijo preskrbljenosti z vitaminom D) z odmerki 20 do 50 µg na dan (800 do 2000 IU). Ker imajo posamezniki z večjim indeksom telesne mase ob enakem odmerku manjši porast serumske koncentracije 25(OH)D, se pri ljudeh s prekomerno telesno maso priporoča dvojne odmerke. Takoj ob ugotovljeni okužbi s SARS-Cov-2 se svetuje večje odmerke, da se hitreje zapolnijo zaloge vitamina D in doseže optimalna raven za podporo imunskemu sistemu, nato pa vzdrževalne odmerke 50 µg na dan. Priporočila so dostopna na spletni strani Združenja endokrinologov Slovenije (37).

4.2 REŽIM DODAJANJA

Dodajanje vitamina D z občasnimi visoki odmerki bi bilo sicer praktično, vendar ni priporočljivo. Kontrolirana inter-



ventna raziskava z visokimi odmerki vitamina D (holekalciferol, 12.500 µg; 500.000 IU) enkrat letno, v katero so vključili več kot 2000 starejših žensk (> 70 let), je v skupini prejemnic vitamina D med drugim pokazala povečano tveganje za padce in zlome (38). Ugodne učinke na zmanjšanje akutnih okužb dihal so dokazali le v tistih raziskavah, kjer so preiskovanci prejeli vitamin D vsak dan ali sedem odmerkov skupaj enkrat tedensko (39).

4.3 VARNOSTNI VIDIKI

Zgornja sprejemljiva meja (UL) dnevnega vnosa vitamina D za zdrave odrasle je 100 µg (4000 IU) (5, 33). Visok vnos vitamina D je povezan s povečanim tveganjem za hiperkalcemijo in hiperkalcemijo (5), vendar do tega pride pri odmerkih, ki so bistveno višji od priporočil za dodajanje ob sočasnem jemanju visokih odmerkov kalcijevih pripravkov. V veliki multicentrični interventni raziskavi z vitaminom D ali placebom, kjer so 5 let dnevno dodajali po 2000 IU holekalciferola na dan (raziskava VITAL; (40)), niso opisali nobenih neželenih učinkov, ki bi bili posledica jemanja vitamina D. Holekalciferol ima namreč zelo široko terapevtsko okno, saj je neaktiven, dokler ga ledvice ali druge celice (imunske, epitelijske) ne aktivirajo v hormon kalcitriol v takšni meri, kot ga potrebujejo. Aktivacija v ledvicah je namreč sistemsko nadzorovana, medtem ko je aktivacija v imunskih in epitelijskih celicah, v katerih nastali hormon deluje avtokrino in parakrino (in se načeloma ne izloča v krvni obtok), odvisna le od koncentracije 25(OH)D.

Pri nadomeščanju vitamina D je potrebna tudi previdnost. Pri granulomatozah, kot so tuberkuloza, sarkoidoza in lepra, lahko imunske celice v granulomih nenadzorovano aktivirajo 25(OH)D v hormon D (37), katerega povečana koncentracija lahko povzroči hiperkalcemijo in ledvične kamne. Podobno lahko učinkujejo tudi nekatere limfomske celice. Zato pri bolnikih s temi boleznimi vitamin D nadomeščamo zelo previdno. Dodajanje je varno šele, ko je osnovna bolezen v remisiji.

5 SKLEP

Poleti pokrijemo potrebe po vitaminu D že s krajšo zmerno izpostavljenostjo soncu, npr. s 15-minutnim sprehodom, če so soncu izpostavljeni vsaj roke in obraz. Nasprotno pa v jesensko-zimskem obdobju zaradi nizke intenzitete UVB-žarkov tvorbe vitamina D v koži skorajda ni, zato je potreben

ustrezen prehranski vnos. Ker le redka živila predstavljajo dober vir vitamina D, je njegov prehranski vnos običajno zelo nizek – večinoma manj kot 5 µg dnevno, medtem ko v odsotnosti endogene biosinteze telo odraslega dnevno potrebuje vsaj 20 µg vitamina D. Zato v Sloveniji v obdobju jeseni in zime vitamina D primanjkuje približno 80 % odraslim prebivalcem, 40 % pa ima celo hudo pomanjkanje. V odsotnosti obveznega bogatenja živil je za reševanje tega problema pomembno dodajanje vitamina D, bodisi z obogatitimi živili, prehranskimi dopolnili ali zdravili, ki večinoma vsebujejo holekalciferol. Zdravim odraslim običajno svetujemo dodajanje vitamina D med oktobrom in majem, z dnevnimi odmerki vsaj 20 µg (800 IU) vitamina D, pri čezmerno prehranjenih in tistih z debelostjo pa približno dvakrat večje odmerke. Ljudje, ki se pretežno zadržujejo v zaprtih prostorih, npr. oskrbovanci domov starejših občanov, potrebujejo nadomeščanje vitamina D vse leto.

6 LITERATURA

1. Bikle D, S. Adams J, Christakos S. *Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* 2013. p. 235–248.
2. Geissler C, Powers HJ. *Human nutrition*. 13th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2017.
3. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M et al. *MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19*. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 183(5): R133–R147.
4. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. *New Engl J Med*. 2007; 357(3): 266–281.
5. SCF. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals 2006 [17.2.2021]*. Available from: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf.
6. Hribar M, Hristov H, Gregorič M et al. *Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population*. *Nutrients*. 2020;12(6):1838.
7. GNS. *New reference values for vitamin D*. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60(4): 241–246.
8. Cardwell G, Bornman JF, James AP, Black LJ. *A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D*. *Nutrients*. 2018; 10(10): 1498.
9. Silva MC, Furlanetto TW. *Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review*. *Nutr Rev*. 2018;76(1):60-76.
10. van den Berg H. *Bioavailability of vitamin D*. *Eur J Clin Nutr*. 1997; 51: S76–S79.
11. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, Johnsen S, de Lusignan S, Smith CP, et al. *Daily supplementation with 15 µg vitamin D(2) compared with vitamin D(3) to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial*. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(2): 481–490.

12. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(6): 1357–1364.
13. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018; 29(8): 1697–1711.
14. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. *J Nutr.* 2020; 150(1): 73–81.
15. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(6): 1350–1356.
16. NUTRIS. Izzivi doseganja ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih prebivalcih (ARRS L7-1849) 2021 [24.5.2021]. Available from: <https://nutris.org/projekti/vitamin-d>.
17. Žmitek K, Hribar M, Hristov H, Pravst I. Efficiency of vitamin D supplementation in healthy adults is associated with body mass index and baseline serum 25-hydroxyvitamin D level. *Nutrients.* 2020; 12(5).
18. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021; 11(4).
19. EFSA. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal.* 2016; 14(10): e04547.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011; 96(7): 1911–1930.
21. Lips P, Cashman KD, Lambert-Allardt C et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180(4): P23–p54.
22. Gregorič M, Blaznik U, Delfar N, Zaletel M, Lavtar D, Koroušič Seljak B, et al. Slovenian national food consumption survey in adolescents, adults and elderly. *EFSA Supporting Publications.* 2019; 16(11): 1729E.
23. Dvornik A, Mujezinović F, Treiber M et al. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2014; 181: 6–9.
24. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American journal of clinical nutrition.* 2016; 103(4): 1033–1044.
25. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C-P, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *European Journal of Nutrition.* 2018; 57(6): 2001–2036.
26. Hribar M, Hristov H, Lavriša Ž, Koroušič Seljak B, Gregorič M, Blaznik U, et al. Vitamin D intake in Slovenian adolescents, adults, and the elderly population. *Nutrients.* 2021; 13(3528): 1–19.
27. Lichthammer A, Nagy B, Orbán C, Tóth T, Csajbók R, Molnár S, et al. A comparative study of eating habits, calcium and Vitamin D intakes in the population of Central-Eastern European countries. *New Med.* 2015; 19(2): 66–70.
28. Soltirovska Salamon A, Benedik E, Bratanič B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N, et al. Vitamin D status and its determinants in healthy slovenian pregnant women. *Ann Nutr Metab.* 2015; 67(2): 96–103.
29. Urh N, Babnik K, Rebec D, Poklar Vatovec T. Ocena prehranskega stanja starejših v socialnovarstvenem zavodu = Assessment of the nutritional status of the elderly in a residential home. *Obzornik zdravstvene nege.* 2017; 51(3): str. 207–218.
30. Žmitek K, Hribar M, Lavriša Z, Hristov H, Kušar A, Pravst I. Socio-demographic and knowledge-related determinants of vitamin D supplementation in the context of the COVID-19 pandemic: assessment of an educational intervention. *Frontiers in Nutrition.* 2021; 8: 290.
31. Temova Rakuša Ž, Roškar R. Vitamin D in supplements and medicines. In: Sofi NY, Mandal A, Amiri W, editors. *Vitamin D deficiency.* Las Vegas, USA: Open Access eBooks; 2018.
32. Žmitek K, Krušič S, Pravst I. An Approach to Investigate Content-Related Quality of Nutraceuticals Used by Slovenian Consumers: A Case Study with Folate and Vitamin D Supplements. *Foods.* 2021; 10(4): 845.
33. Peterlin Mašič L. Odmerki mineralov in vitaminov. *Farmacevtski vestnik.* 2020; 71(3): 186–197.
34. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021; 104: 58–64.
35. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021; 9: 624559.
36. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(4): 765–771.
37. Pfeifer M, Siuka D, Pravst I, Ihan A. Priporočila za nadomeščanje vitamina D3 (Engl. translation: Recommendations for supplementation with vitamin D) 2020 [3.3.2020]. Available from: <https://endodiab.si/2020/11/02/priporocila-za-nadomescaanje-vitamina-d3/>.
38. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women A Randomized Controlled Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2010; 303(18): 1815–1822.
39. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019; 23(2): 1–44.
40. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 33–44.



ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI MED NOSEČNOSTJO IN DOJENJEM – PRIMERI IZ PRAKSE

DRUG USE DURING PREGNANCY AND LACTATION – EXAMPLES FROM PRACTICE

AVTORICA / AUTHOR:

Marjeta Rak Namestnik, mag. farm., spec. lek. farm.

*JZZ Mariborske lekarne Maribor
in članica Nacionalnega odbora
za spodbujanje dojenja, UNICEF*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjeta.namestnik@mb-lekarne.si

1 UVOD

Približno 80 % žensk v času nosečnosti občasno ali redno jemlje zdravila (1). Zaradi anatomskih in fizioloških sprememb nosečnice se farmakokinetične lastnosti zdravilnih učinkovin pogosto spremenijo (preglednica 1), kar lahko vodi do potreb po prilagoditvi odmerjanja, da ohranimo njihovo učinkovitost in varnost (1, 2). Zaradi strahu pred možnimi prirojenimi nepravilnostmi ploda zaradi zdravljenja

POVZETEK

Velik delež žensk v času nosečnosti in dojenja občasno ali redno jemlje zdravila. Vloga farmacevta je, da spremlja in pregleda najnovejša dognanja o varnosti zdravil v času nosečnosti in dojenja, nosečnicam in doječim materam pa posreduje tiste informacije o zdravilih, ki vodijo v varno zdravljenje z zdravili in zmanjšajo strah pred posledicami zdravil za plod in otroka. V času nosečnosti se spremenijo farmakokinetični parametri nekaterih zdravil, na kar moramo biti pozorni, saj lahko vodijo v spremembo varnosti in učinkovitosti zdravila, prav tako moramo biti pozorni na morebitne teratogene ali toksične lastnosti zdravil. Dojenje je najprimernejši vir hranil za otroka, zato je naloga farmacevtov, da matere ne opustijo dojenja zaradi zdravljenja z zdravilom, ki je z dojenjem združljivo.

KLJUČNE BESEDE:

nosečnost, dojenje, varnost zdravil, epilepsija, mastitis.

ABSTRACT

Most women undergo regular or occasional medical therapy during pregnancy and nursing. The role of the pharmacist is to monitor and review the latest findings on the safety of medication that pregnant or nursing women might take. Furthermore, they shall provide them with relevant information on medication that leads to safe treatment and reduce their concern about consequences for the fetus and child. The pharmacokinetic parameters of some medicines change during pregnancy. This fact demands attention as these changes can lead to a change in the safety and efficacy of the drug. We must pay attention to possible teratogenic or toxic properties of drugs as well. Breastfeeding is the most suitable source of nutrients for the baby. Therefore, pharmacists are obliged to encourage mothers not to stop breastfeeding as treatment with medicine is compatible with breastfeeding.

KEY WORDS:

pregnancy, breastfeeding, drug safety, epilepsy, mastitis.

z zdravili so nosečnice pogosto v stiski, kar lahko vodi do opustitve terapije ali k uporabi zdravil rastlinskega izvora (3). Možnost za nastanek prirojenih nepravilnosti je približno

ALI STE VEDELI?

- Pri zdravljenju z zdravili med nosečnostjo in dojenjem tehtamo med nujnostjo in koristjo zdravljenja matere in tveganji za plod oziroma dojenega otroka.
- Pri zdravljenju nosečnic z antiepileptiki ima prednost monoterapija, saj se pri kombiniranju poveča tveganje za večje prirojene nepravilnosti. Pri večini antiepileptikov je verjetnost prirojenih nepravilnosti večja tudi pri uporabi višjih odmerkov.

3 %. Zdravila predstavljajo vzrok za približno 10 % vseh prirojenih nepravilnosti, a so eden od dejavnikov, ki ga lahko v največji možni meri upoštevamo in se mu izognemo (4). Zdravljenje z zdravili se lahko nadaljuje tudi v čas dojenja, kar pogosto vodi v opuščanje dojenja, ki je najprimernejši vir hranil za otrokovo rast in zdrav razvoj prvih šest mesecev in nato ob dopolnilni prehrani najmanj do drugega leta starosti (5). Večina zdravilnih učinkovin prehaja v materino mleko, a le majhen delež jih je v času dojenja kontraindiciranih oz. povzroči neželene učinke pri otroku (6). Pri zdravljenju z zdravili med nosečnostjo in dojenjem tehtamo med nujnostjo in koristjo zdravljenja matere in tveganji za plod oziroma dojenega otroka. Varnost zdravil v nosečnosti je poleg teratogenih ali toksičnih lastnosti zdravilne učinkovine odvisna od faze razvoja zarodka in ploda, sposobnosti prehoda zdravilne učinkovine skozi posteljico ter farmakokinetičnih in farmakodinamičnih sprememb zaradi nosečnosti (7).

Vloga lekarniškega farmacevta je zaradi dostopnosti in poglobljenega farmakoterapevtskega znanja ključna pri zagotavljanju strokovnih informacij o zdravljenju ženskam v rodni

dobi, s čemer lahko pomembno prispeva k varnemu in učinkovitemu zdravljenju (3). V prispevku sta obravnavana primera: nosečnica z epilepsijo, ki se zdravi z lamotriginom, in doječa mati z akutno infekcijo, ki zahteva uporabo antibiotika.

2 PRIKAZ PRIMERA IN RAZPRAVA

2.1 UPORABA LAMOTRIGINA IN MIDAZOLAMA V NOSEČNOSTI

Na posvet k farmacevtu je prišla 25-letna ženska v 33. tednu nosečnosti. Nosečnica je imela epilepsijo. Zdravljenje je potekalo z lamotriginom, in sicer 2-krat dnevno 150 mg. Poleg epilepsije je imela avtoimuno bolezen ščitnice, zdravljeno z levotiroksinom v odmerku 50 µg dnevno, in ane-

ALI STE VEDELI?

- Večina zdravilnih učinkovin prehaja v materino mleko, a le majhen delež jih je v času dojenja kontraindiciranih oz. povzroči neželene učinke pri otroku.
- V času dojenja so penicilinski in cefalosporinski antibiotiki zdravilo izbora za zdravljenje infekcij matere.
- Svetovanje nosečnicam in doječim materam je za farmacevte priložnost, da utrdimo svojo vlogo in s pravimi informacijami o zdravljenju v času nosečnosti in dojenja prispevamo k izboljšanju javnega zdravja mater in otrok.

Preglednica 1: Fiziološke spremembe med nosečnostjo, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin (1).

Table 1: Physiological changes during pregnancy that effect drug disposition (1).

Dejavnik	Posledice spremembe
Zakasnjeno praznjenje in povišan pH želodčne vsebine	Spremenjena biološka uporabnost zdravila, podaljšan čas do največje plazemske koncentracije po peroralni aplikaciji
Povečan minutni volumen srca	Povečan pretok krvi v jetrih, kar pospeši izločanje nekaterih zdravil
Povečanje skupne količine vode v telesu in zunajcelične tekočine	Spremenjena porazdelitev zdravilnih učinkovin, povečan V_d hidrofilnih učinkovin
Povečanje količine maščobnega tkiva	Kopičenje lipofilnih učinkovin in povečan V_d lipofilnih učinkovin
Povečan pretok skozi ledvice in povečana stopnja glomerulne filtracije	Povečan ledvični očistek
Zmanjšana koncentracija plazemskih albuminov	Povečan delež proste učinkovine
Spremenjena aktivnost nekaterih jetrnih encimov	Spremenjena biološka uporabnost in izločanje preko jeter

V_d – volumen porazdelitve

mijo, ki jo je zdravila z železom v odmerku 100 mg dnevno. Poleg navedenih zdravil je jemala še folno kislino v odmerku 5 mg dnevno. Nosečnica je bila občasna kadilka, navajala je eno cigareto dnevno ob jutranji kavi. V 33. tednu nosečnosti je ponoči začutila avro, ki se je po njenih dotedanjih izkušnjah običajno nadaljevala v epileptični napad. Doma je imela zdravilo midazolam, ki ji je pred zanositvijo služilo kot izhod v sili. Brez posveta z zdravnikom je vzela 0,5 ml (5 mg) zdravila. V lekarni se je oglasila dva dni kasneje, ker jo je skrbelo, da je z vzetim odmerkom škodovala otroku, saj so bili plodovi gibi dan po vzetem midazolamu šibkejši in manj pogosti kot običajno. Na dan posveta so bili gibi spet pogostejši in intenzivnejši, a zaskrbljenost je ostala. Nosečnico smo najprej pomirili in ji razložili, da midazolam ni namenjen preventivnemu zdravljenju in da brez posveta z nevrologom ni priporočljiv za zdravljenje v nosečnosti. Zaradi enkratnega 5 mg odmerka midazolama, dolgoročno ne pričakujemo posledic pri plodu, da je bil učinek le trenuten, kar je opazila tudi sama. Svetovali smo, da v naslednjih dneh več počiva in se izogiba dejavnikom, ki bi lahko sprožili epileptični napad. Poleg tega smo ji svetovali posvet z osebnim nevrologom, da se po potrebi prilagodi odmerjanje lamotrigina, saj se koncentracije lamotrigina v času nosečnosti zaradi pospešenega izločanja zmanjša, kar je lahko razlog za ponoven pojav epileptičnih napadov. Razložili smo ji, da bi pogostejša uporaba midazolama lahko vplivala na pojav neželenih učinkov pri plodu. Gospa je po posvetu lekarno zapustila pomirjena.

2.1.1 Razprava

Epilepsija je kronično nevrološko obolenje, ki je prisotno pri 0,3 % do 0,7 % nosečnic in zahteva neprekinjeno zdravljenje z zdravili (8). Opustitev zdravljenja ali premajhen učinek zdravil vodi k pogostejšim epileptičnim napadom, kar lahko povzroči izgubo ploda ali njegov slabši kongenitalni razvoj (9). Zdravljenje epilepsije pri ženskah v rodni dobi je kompleksno, saj želimo z zdravljenjem doseči najboljši terapevtski izid, pri čemer se je potrebno izogibati zdravilom, ki so teratogena (valprojska kislina, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in topiramatom) in upoštevati spremembo farmakokinetike nekaterih antiepileptikov v času nosečnosti (lamotrigin, okskarbazepin, levetiracetam in topiramatom) (2, 9).

Za uspešno zdravljenje epilepsije med nosečnostjo je ključnega pomena pravočasna izbira terapije, ki je učinkovita in obenem varna za plod. V ta namen je ključnega pomena svetovanje ženskam v rodni dobi, saj je velik delež nosečnosti nenačrtovanih (8, 10, 11). Pri zdravljenju ima prednost monoterapija, saj se pri kombiniranju več antiepilepti-

kov povečajo možnosti za nastanek večjih prirojenih nepravilnosti, prav tako se pri večini antiepileptikov dodatno poveča verjetnost nastanka prirojenih nepravilnosti ob večjih odmerkih. Večletno spremljanje nosečnic z epilepsijo kaže, da se večje prirojene nepravilnosti pojavljajo pri z zdravljenju z valprojsko kislino (10,3 %), fenobarbitalom (6,5 %), fenitoinom (6,4 %), karbamazepinom (5,5 %), topiramatom (3,9 %), okskarbazepinom (3 %), lamotriginom (2,9 %) in levetiracetamom (2,8 %). Pri tem velja poudariti, da je tudi pri otrocih, katerih matere niso jemale antiepileptikov, pojavnost prirojenih napak približno 3 % (12). Nosečnicam, ki jemljejo antiepileptike, se svetuje podporno zdravljenje s 5 mg folne kisline na dan (9, 13). Uvedba folne kisline je priporočljiva že v času načrtovanja nosečnosti (8, 11).

Lamotrigin sodi v skupino sinteznih triazinov. Mehanizem njegovega delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Znano je, da zavira delovanje napetostno odvisnih natrijevih in kalcijevih kanalčkov, stabilizira presinaptične nevrnske membrane in zavira izločanje glutamata (14, 15). V nosečnosti se njegov očistek značilno poveča, kar vpliva na padec plazemskih koncentracij, zato je priporočljivo spremljati plazemsko koncentracijo zdravila oziroma nadzorovati stanje nosečnice in po potrebi prilagoditi odmerek (9). Po dosedanjih raziskavah varnosti antiepileptikov, se nakazuje, da lamotrigin sodi med varnejša zdravila v obdobju nosečnosti, saj neposredno ni bilo dokazane povečane pojavnosti večjih prirojenih nepravilnosti, niti zaostanka v razvoju otrok do šestega leta v primerjavi z otroci mater, ki niso jemale antiepileptikov (2, 12, 16). V preiskovanem obdobju 14 let se je z manjšanjem uporabe valprojske kisline in karbamazepina ter porastom uporabe lamotrigina in levetiracetama zmanjšala pojavnost večjih prirojenih nepravilnosti za približno 27 % (17).

Midazolam sodi v skupino benzodiazepinov in je namenjen zdravljenju dalj časa trajajočih akutnih epileptičnih napadov pri otrocih in mladostnikih. V času nosečnosti je njegova uporaba možna po presoji zdravnika, vendar le, če je nujno in čim krajši čas. Midazolam ni namenjen preventivnemu zdravljenju. Zdravljenje z midazolamom v nosečnosti lahko predvsem zadnjem tromesečju povzroči neželene učinke pri plodu (nepravilnosti srčnega utripa in hipotonija) (18).

2.2 UPORABA KLOKSACILINA IN DOJENJE

V lekarno je prišel oče dvomesečnega dojenčka in želel kupiti mlečno formulo. Povedal je, da je v stiski, saj mora on hraniti otroka, ker je žena dobila zdravila, ob katerih so ji prepovedali dojenje. Povprašali smo, ali morda ve, katero

zdravilo gospa prejema. Razložil je, da je gospa dobila povišano temperaturo in bolečo zatrdelo dojko. Ker je bilo to konec tedna, je morala pomoč poiskati v ambulanti splošne nujne medicinske pomoči, kjer so ugotovili, da ima mastitis in potrebuje zdravljenje z antibiotikom. Predpisali so ji kloksacilin, 500 mg na 6 ur in ji prepovedali dojenje v času zdravljenja z antibiotikom. Zdaj mora sam hraniti otroka, saj se pri mami joče in zavrača mlečno formulo. Z očetom smo se pogovorili, mu razložili, da je uporaba penicilinskih antibiotikov združljiva z dojenjem.

2.2.1 Razprava

Predstavljen primer je sicer preprost, vendar je zaradi izostanka pravega svetovanja ob izdaji zdravila bila povzročena škoda otroku in materi ter velik stres očetu. Zdravljenje z zdravili v času dojenja moramo obravnavati in razumeti v povezavi s koristmi, ki jih za otroka prinaša dojenje. V desetletjih raziskav so potrdili kratkoročne in dolgoročne prednosti dojenja za otroka in mater, ki v večini primerov pretehtajo morebitno tveganje za nastanek neželenih učinkov zdravila pri otroku. Dojeni otroci imajo v primerjavi z nedojenimi boljše zaščito pred boleznimi zgornjih dihal, srednjega ušesa, težavami s prebavili in pred nastankom določenih kroničnih obolenj, manj možnosti za nastanek presnovnih motenj, manj pogosta so alergijska obolenja. Dojeni otroci imajo prednost tudi v psihološkem razvoju (2).

Večina zdravil prehaja v materino mleko, vendar so deleži različni in v večini primerov tako majhni, da ne prispevajo h klinično pomembni koncentraciji pri otroku. Za svetovanje ob izdaji zdravil doječim materam je poleg povzetka o glavnih značilnostih zdravil nujno upoštevati izsledke raziskav, ki so na voljo, in poznati farmakologijo prehoda zdravil v materino mleko (2, 19). Za zdravljenje bolezni matere je večinoma na voljo več zdravil. Načeloma so bolj varne zdravilne učinkovine, ki imajo krajši razpolovni čas, se v visokem deležu vežejo na plazemske beljakovine, imajo majhno biološko uporabnost po peroralni aplikaciji ali veliko molekulska masa, hidrofilne učinkovine imajo prednost pred lipofilnimi (6, 19).

Kloksacilin sodi med penicilinske antibiotike. Njegov razpolovni čas ($t_{1/2}$) je pol ure, biološka uporabnost po peroralni aplikaciji 50 % in molekulska masa 475,9 g/mol. V materino mleko prehaja v zelo majhnem deležu, pri čemer je relativni odmerek pri otroku med 0,4 in 0,8 % (19). Pri dojenem otroku je možen pojav driske, kar je ob uporabi antibiotikov pričakovano. Zdravilo kloksacilin je združljivo z dojenjem (19, 20). V času dojenja so penicilinski in cefalosporinski antibiotiki zdravilo izbora za zdravljenje infekcij (2).

3 SKLEP

Zdravljenje z zdravili v času nosečnosti in dojenja predstavlja veliko odgovornost celotnega zdravstvenega tima, pri čemer imata ključno vlogo zdravnik in farmacevt. Ob izdaji zdravil se mora farmacevt opirati na izsledke raziskav, ob enem pa je potrebno upoštevati, da nosečnico in doječo mater poleg skrbi za lastno zdravje skrbi za zdravje ploda oz. dojenčka. Svetovanje nosečnicam in doječim materam je za farmacevte priložnost, da utrdimo svojo vlogo in s pravimi informacijami o zdravilih v času nosečnosti in dojenja prispevamo k izboljšanju javnega zdravja mater in otrok.

Farmacevti najdemo verodostojne podatke o varnosti zdravil med nosečnostjo in dojenjem v različnih podatkovnih bazah. V Evropi sta priznani in prosto dostopni nemška podatkovna baza Embryotox (*Charité-Universitätsmedizin Berlin*), kjer so zbrani podatki o varnosti zdravil med nosečnostjo in dojenjem ter mednarodna mreža ENTIS (*European Network of Teratology Information Services*), ki vključuje različne evropske in svetovne centre za teratologijo in nudi tudi individualne informacije zdravstvenim delavcem o varnosti zdravil med nosečnostjo. V ameriški bazi *Drugs and Lactation Database (LactMed)* so zbrani podatki o varnosti zdravil med dojenjem. Za hiter in slikovit vpogled v primernost uporabe zdravil v času nosečnosti in dojenja je priročna mobilna aplikacija za zdravstvene delavce *InfantRisk (Texas Tech University Health Sciences Center)*, vendar je za več informacij potrebno uporabiti še druge podrobnejše vire podatkov. Informacije so dostopne tudi v knjižni obliki, pregledna je knjiga *Drugs During Pregnancy and Lactation* (urednik Schaefer s sodelavci), celovit in posodobljen pregled najdemo tudi v knjigi *Drugs in Pregnancy and Lactation* (urednik Briggs s sodelavci), ki je letos izšla že dvanajstič in je dostopna tudi v elektronski obliki. Knjiga *Halle's Medications & Mothers' Milk* (urednik Halle s sodelavci) vsebuje podroben pregled zdravil v času dojenja.

4 LITERATURA

1. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. *Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. PLoS Med.* 2016; 13(11): 1–36.



2. Schaefer C, Peters P, Miller RK, uredniki. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. Third edit. Munich: Elsevier GmbH, Urban and Fischer Verlag; 2015. 251–291 str.
3. Truong MBT, Ngo E, Ariansen H, Tsuyuki RT, Nordeng H. Community pharmacist counseling in early pregnancy—Results from the SafeStart feasibility study. *PLoS One*. 2019; 14(7): 1–14.
4. ENTIS. About European Network of Teratology Information Services (ENTIS) [Internet]. ENTIS. [citirano 14. september 2021.]. Dostopno: <https://www.entis-org.eu/about>
5. Infant and young child feeding [Internet]. World Health Organisation (WHO). 2021 [citirano 28. junij 2021.]. Dostopno: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
6. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics*. 2013; 132(3).
7. Griffin BL, Stone RH, El-Ibiary SY, Westberg S, Shealy K, Forinash A, idr. *Guide for Drug Selection During Pregnancy and Lactation: What Pharmacists Need to Know for Current Practice*. *Ann Pharmacother*. 2018; 52(8): 810–818.
8. Whelehan A, Delanty N. *Therapeutic strategies for treating epilepsy during pregnancy* [Internet]. *Let. 20, Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor & Francis; 2019 [citirano 2. julij 2021.]. str. 323–332. Dostopno: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550073>
9. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59(4): 427–445.
10. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5): 481–491.
11. NICE Guidelines. *Special considerations for women and girls with epilepsy* [Internet]. 2021 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/epilepsy/special-considerations-for-women-and-girls-with-epilepsy>
12. Vossler DG. Comparative Risk of Major Congenital Malformations With 8 Different Antiepileptic Drugs: A Prospective Cohort Study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr*. 2019; 19(2): 83–85.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Epilepsy in Pregnancy: Green Top Guideline No. 68*. Nice. 2016; 68(68): 8–27.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila - lamotrigin [Internet]. Centralna baza zdravil. 2021 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
15. Betchel NT, Fariba K, Saadabadi A. *Lamotrigine* [Internet]. StatPearls Publishing. 2021 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>
16. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, idr. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(7): 1–11.
17. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, idr. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019; 93(9): e831–840.
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila - midazolam [Internet]. Centralna baza zdravil. 2021 [citirano 4. julij 2021.]. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/42B358AD2B8646F5C12584870002A2C/\\$File/s-024963.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/42B358AD2B8646F5C12584870002A2C/$File/s-024963.pdf)
19. Halle TW, Rowe HE. *Halle's Medications & Mothers' Milk Seventeenth Edition*. 17th izd. New York: Springer Publishing Company; 2017. 7–18 str.
20. *Drugs and lactation database (LactMed)* [Internet]. Bethesda, National Library of Medicine. 2006 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>

TERAPIJA RAKAVIH OBOLENJ PRI ŽENSKAH (KLINIČNA PRIMERA) CANCER THERAPY IN WOMEN (CLINICAL CASES)

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Andreja Eberl, mag. farm., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: aeberl@onko-i.si

1 UVOD

Pristop k zdravljenju raka dojke je multidisciplinaren in obsega kombinacijo kirurgije, obsevanj in sistemskega zdravljenja. Sistemsko zdravljenje delimo na hormonsko terapijo, kemoterapijo – zdravljenje s citotoksičnimi zdravili, tarčno zdravljenje, ki obsega biološka zdravila in male molekule, imunoterapijo ter zdravljenje z zdravili z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti. Izbira sistemskega zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, bioloških značilnosti

POVZETEK

Rak dojke je najpogostejši rak žensk v razvitem svetu. Pristop k zdravljenju je multidisciplinaren in obsega kombinacijo kirurgije, obsevanj in sistemskega zdravljenja. V zadnjih letih je bilo razvitih več novih tarčnih zdravil, med drugim zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6. Čeprav imajo vse zdravilne učinkovine iz te skupine enak mehanizem delovanja in primerljivo učinkovitost, obstajajo med njimi majhne razlike v profilu neželenih učinkov in interakcijah, ki vplivajo na izbiro najprimernejše učinkovine za zdravljenje pri posameznem bolniku. Farmacevti s poznavanjem farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti zdravil pripomoremo k doseganju optimalnih rezultatov zdravljenja in izboljšanju kakovosti življenja bolnic z rakom. V prispevku je predstavljen primer sodelovanja farmacevta pri izboru terapije in obvladovanju neželenih učinkov s področja zdravljenja raka dojke z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6.

KLJUČNE BESEDE:

protitumorna zdravila, interakcije med zdravili, neželeni učinki zdravil, zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6, farmacevtske storitve

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women in more developed countries. The treatment approach is multidisciplinary and includes a combination of surgery, radiation and systemic treatment. In recent years, several new targeted therapy options have been developed, cyclin-dependent kinase inhibitors among of them. Although they all possess the same mechanism of action and demonstrated similar efficacy, these drugs have slight differences in their adverse reaction and interaction profiles, which influence the choice of the most appropriate drug for treatment in an individual patient. Pharmacists contribute to achieving optimal treatment outcomes and improving the quality of life of cancer patients with their knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. This paper presents an example of pharmacists' contribution to therapy selection and management of adverse effects in the treatment of



breast cancer with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors.

KEY WORDS:

antineoplastic agents, drug interactions, adverse drug reactions, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors, pharmaceutical services

primarnega tumorja in/ali metastaz, starosti bolnice, stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni, pri metastatskem raku tudi od mesta metastaz (1).

V sklopu zdravljenja in podpore bolnikov z rakom imajo farmacevti več pomembnih vlog in prispevajo k doseganju najboljših možnih izidov zdravljenja in zmanjševanju pojavnosti ter obvladovanju neželenih učinkov. Nekatere od teh vlog vključujejo izobraževanje bolnikov, sodelovanje pri razvoju smernic za obvladovanje neželenih učinkov, usklajevanje zdravljenja z zdravili in podporo pri izboljšanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju s peroralnimi zdravili (2). V prispevku sta prikazana primera svetovanja pri izboru terapije na podlagi pregleda interakcij in pri obvladovanju neželenih učinkov s področja zdravljenja raka dojke z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (zaviralci CDK4/6). Čeprav imajo vse učinkovine iz skupine enak mehanizem delovanja, obstajajo razlike v njihovem načinu odmerjanja, učinkovitosti in profilu neželenih učinkov.

2 PRIKAZ PRIMERA 1

Pri bolnici, ki je bila primarno zdravljena pred 15 leti z ohranitveno operacijo in je nato pet let prejela dopolnilno hormonsko terapijo – tamoksifen, je bilo po zapletu z zlomom stegenice ugotovljeno napredovanje bolezni v skelet. Histološko je bil potrjen zasevek karcinoma, ki glede na morfološko sliko in imunofenotip ustreza zasevku raka dojke (estrogenski receptorji 100 %, progesteronski receptorji 90 %, HER2 negativen). Bolnici je bilo takoj po potrditvi prisotnosti zasevka uvedeno zdravljenje z letrozolom in zoledronsko kislino. Na podlagi priporočila konzilija želi zdravnica internistka onkologinja bolnici v zdravljenje dodati še zdravilo iz skupine zaviralcev CDK4/6, in sicer ribociklib ali palbociklib. Zaradi obsežne farmakoterapije se za pregled interakcij in nasvet pri izboru najustrežnejšega zaviralca CDK4/6 obrne na kliničnega farmacevta. Pred desetletjem je bolnica prebolela akutni miokardni infarkt in se zdravi še zaradi hipotiroze, degenerativne obrabe kosti ter depresije. V laboratorijskih izvidih ni posebnosti. Bolnica prejema zdravila, predstavljena v preglednici 1. Povedala je, da zadnja dva tedna ni jemala letrozola, ker je opažala višje vrednosti krvnega tlaka, vendar se ji je sedaj krvni tlak uredil.

Preglednica 1: Pregled zdravil, ki jih prejema bolnica.

Table 1: Overview of drugs received by the patient.

Zdravilo	Odmerjanje
natrijev levotiroksinat, tableta, 25 in 50 µg	75 µg na dan
pantoprazol, gastrorezistentna tableta, 40 mg	1x na dan 1 tableta
ramipril, tableta, 5 mg	2x na dan 1 tableta
indapamid, tableta s podaljšanim sproščanjem, 1,5 mg	1x na dan 1 tableta
acetilsalicilna kislina, gastrorezistentna tableta, 100 mg	1x na dan 1 tableta
rosuvastatin, filmsko obložena tableta, 15 mg	1 tableta zvečer
gliceriltrinitrat, podjezično pršilo, 0,4 mg/razpršek	1–2 vpiha po potrebi
escitalopram, filmsko obložene tableta, 10 mg	1x na dan 1 tableta
etorikoksib, filmsko obložena tableta, 90 mg	1 x na dan 1 tableta
pregabalin, trda kapsula, 150 mg	2 x na dan 1 kapsula
tramadol in paracetamol, filmsko obložena tableta, 37,5 mg/325 mg	3 x na dan 1 tableta po potrebi
holekalciferol, raztopina, peroralne kapljice, 4000 i.e./1 ml	50 kapljic enkrat tedensko

3 PRIKAZ PRIMERA 2

V zunanji lekarni so se srečali s sočasno izdajo abemacikliba in loperamida. Slednji je bil predpisan s komentarjem 2 mg zjutraj. Zdravila je dvignil bolničin mož, ki ni bil seznanjen z bolnično terapijo. Kaj svetovati ob izdaji zdravila?

4 RAZPRAVA

Na področju zdravljenja lokalno napredovalega ali metastatskega hormonsko odvisnega HER2 negativnega raka dojke se je nedavno začela uporabljati nova skupina zdravil, zaviralci CDK4/6, in sicer bodisi v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom (3, 4, 5, 6, 7, 8). Njihova uvedba je bistveno spremenila smernice zdravljenja raka dojke. Prvi je bil s strani Evropske agencije za zdravila v letu 2016 odobren palbociklib, sledila sta ribociklib v letu 2017 in eno leto kasneje še abemaciklib. Vse tri zdravilne učinkovine imajo zelo podobne farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti, vendar obstaja nekaj razlik, ki vplivajo na izbiro določenega zaviralca CDK4/6 pri posameznem bolniku. Do sedaj ni bila izvedena nobena klinična raziskava, ki bi neposredno primerjala zaviralce CDK4/6. V mrežni metaanalizi, v primerjavah med kliničnimi raziskavami zaviralcev CDK4/6 v kombinaciji z zaviralci aromataze niso odkrili statistično značilnih razlik med zaviralci CDK4/6 v preživetju brez napredovanja bolezni (9). Ker smernice med zaviralci CDK4/6 ne razlikujejo, zdravniki med njimi izberejo na podlagi preteklih izkušenj, razlik v profilih neželenih učinkov ali stroškov (10). Vpogled v farmakološke profile teh treh zaviralcev CDK4/6 lahko pripomore k izbiri optimalnega zdravila za posameznega bolnika.

4.1 INTERAKCIJE ZDRAVIL

Razumevanje mehanizmov, na katerih temeljijo potencialne interakcije med zaviralci CDK4/6 in sočasnimi zdravili, je pomembno pri odločanju o vrsti zdravljenja in predstavlja pomemben korak k personalizaciji zdravljenja (11). Vsi trije predstavniki zaviralcev CDK4/6 se presnavljajo

predvsem z encimom CYP3A4, palbociklib tudi z encimom iz skupine sulfotransferaz SULT2A1, zato je potrebna pri vseh treh učinkovinah pozornost ob sočasni uporabi zaviralcev in induktorjev teh encimov. V primeru, da je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 in zaviralcev CDK4/6 neizogibna, je potrebno zmanjšati odmerke CDK4/6 zaviralca in bolnice skrbno spremljati glede toksičnosti (12, 13, 14).

Zaviralci CDK4/6 lahko vplivajo tudi na farmakokinetiko drugih zdravil. Pri sočasnem dajanju občutljivih substratov CYP3A4 se lahko njihova koncentracija v serumu poveča zaradi zaviralnega potenciala zaviralcev CDK4/6 na CYP3A4. To velja zlasti za ribociklib, ki je v odmerku 600 mg močan zaviralec CYP3A4, v odmerku 400 mg pa zmerno zaviralec CYP3A4 (13). Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje midazolama (substrat CYP3A4) skupaj z večkratnimi 400 mg odmerki ribocikliba povečalo izpostavljenost midazolamu za 280 % (3,8-krat) v primerjavi z odmerjanjem samo midazolama (13). Previdnost je potrebna zlasti ob sočasni uporabi občutljivih substratov CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (12, 13).

Opisane so tudi potencialne interakcije zaviralcev CDK4/6, ki so posledica *in vitro* zaviranja P-glikoproteina, proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP), ter ledvičnih prenašalcev OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2 (12, 13, 14).

Najpomembnejša farmakodinamična interakcija zaviralcev CDK4/6, zlasti ribocikliba, z nekaterimi sočasno uporabljenimi zdravili je podaljšanje intervala QTc. Izogibati se je treba uporabi ribocikliba skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, in/ali z močnimi zaviralci CYP3A4, saj bi to lahko povzročilo klinično pomembno podaljšanje intervala QTc (13).

4.2 NEŽELENI UČINKI

Zdravljenje z zaviralci CDK4/6 bolnice relativno dobro prenašajo. Profili neželenih učinkov vseh treh učinkovin so na splošno obvladljivi s prilagajanjem odmerka (15). Najpogostejši neželeni učinki so nevtropenija, levkopenija, utrujenost, slabost, okužba, artralgijska, anemija, glavobol in driska. Čeprav so profili pri različnih zaviralcih CDK4/6 podobni, ima vsaka izmed zdravilnih učinkovin tudi zgolj zanjo značilne neželene učinke.

Hematološko toksičnost, predvsem nevtropenijo, pogosto opazimo pri vseh treh zaviralcih, vendar pogosteje pri palbociklibu in ribociklibu kot pri abemaciklibu. Febrilna nevtropenija se pojavi relativno redko. Za ribociklib sta značilna hepatotoksičnost in reverzibilno, od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc.

Za abemaciclib je značilna veliko večja pojavnost gastrointestinalnih neželenih učinkov in utrujenosti. Da driska predstavlja ključni neželeni učinek, je razvidno iz rezultatov kliničnih raziskav, kjer se je pojavila pri 84,6 % bolnic, od tega pri 11,7 % bolnic huda driska (15). Mediana časa do pojava prve driske je bila od 6 do 8 dni, mediana trajanje driske 2. stopnje po terminološko poenotenih merilih neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta (CTCAE – *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*) pa od 9 do 12 dni, oziroma od 6 do 8 dni pri 3. stopnji (14). Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z loperamidom in povečati vnos peroralnih tekočin. Uporaba probiotikov ali aktivnega oglja pri tej obliki diareje ni učinkovita. Če se pojavi driska 2. stopnje ali več, je treba prilagoditi odmerek. Profilaktično jemanje loperamida zaenkrat ni predvideno v nobenih smernicah. V raziskavi next-MONARCH so ugotovili, da je pojavnost driske pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib v odmerku 200 mg skupaj z loperamidom primerljiva s pojavnostjo pri bolnicah, ki so abemaciclib prejemale v običajnem odmerku (150 mg) brez profilakse z loperamidom (16).

5 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Primer 1

Pri bolnici smo na podlagi posredovanih podatkov o zdravilih zaznali povečano tveganje za pojav težav, povezanih z zdravili, zaradi prisotne polifarmakoterapije, zdravljenja z zdravili z visokim tveganjem za neželene dogodke in podatkov o slabšem sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Predlagali smo zdravljenje s palbociklibom. Na izbiro primernejše učinkovine za bolnico je vplivala predvsem možnost interakcije med ribociklibom in escitalopramom. Sočasna uporaba obeh zdravil dodatno poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc, ob dejstvu, da je bolnica že prebolela miokardni infarkt v preteklosti. Svetovali smo še previdnost ob sočasni uporabi kombinacije tramadola s paracetamolom in zaviralca CDK4/6, ki bi lahko kot zaviralec CYP3A4 vplival na povečanje plazemske koncentracije tramadola. Svetovali smo jemanje kapsul palbocikliba s hrano, saj je v tem primeru učinek zaviralcev protonske črpalke na biološko uporabnost palbocikliba relativno majhen. Pri uporabi zaviralcev protonske črpalke in jemanju kapsul palbocikliba na tešče se namreč pomembno zmanjša izpostavljenost palbociklibu. Ker je bolnica ob povišanem

krvnem tlaku že začasno prekinila zdravljenje z letrozolom, smo izpostavili in predstavili tudi pomen rednega jemanja zdravil za zdravljenje raka. Ob ponovnem pojavu povišanega krvnega tlaka smo svetovali prilagoditev antihipertenzivne terapije. V povezavi z bolnično farmakoterapijo so bili predlagani še drugi ukrepi, ki se ne nanašajo neposredno na zdravljenje raka.

Primer 2

Diareja je pogost in pričakovan neželeni učinek protitumornih zdravil, zlasti citostatikov in zaviralcev proteinskih kinaz. Profilaktično antidiaroično zdravljenje ni standardni pristop pri zdravljenju s protitumornimi zdravili z izjemo neratiniba, pri katerem se diareja pojavi pri večini zdravljenih bolnikov (94,6 % bolnikov, od tega pri 37,7 % najmanj 3. stopnje) (17).

Pri zdravljenju z abemaciclibom se driska najpogosteje pojavi že v prvem ciklu zdravljenja in je lahko povezana z dehidracijo, zato bolnice ob uvedbi vedno prejmejo tudi recept za loperamid z navodilom, da naj ob prvih znakih tekočega blata začnejo zdravljenje z loperamidom (4 mg začetni odmerek, nato naj nadaljujejo z 2 mg po vsakem tekočem odvajanju do največ 16 mg na dan) in z nefarmakološkimi ukrepi (intenzivna hidracija, izogibanje hrani, ki bi lahko poslabšala diarejo). V kolikor se izločanje blata v 24 urah ne normalizira (manj kot 4 odvajanja na dan), morajo bolnice obvestiti zdravnika, ker je potrebno začasno prekiniti zdravljenje ali prilagoditi odmerek abemacicliba. Profilaktično predpisovanje loperamida (2 mg zjutraj) ni običajno, zato je smiselno, da farmacevt preveri, ali gospa morda ima drisko in ali je prejela ustna ali pisna navodila o ukrepanju ob pojavu diareje. V nasprotnem primeru svetujemo, da kontaktira zdravnika, ki je zdravila predpisal.

6 SKLEP

Zaviralci CDK4/6 predstavljajo novejši razred protitumornih zdravil, ki jih zaenkrat uporabljamo v zdravljenju metastatskega hormonsko odvisnega HER2 negativnega raka dojke. Čeprav je njihova učinkovitost primerljiva, obstajajo med njimi razlike v profilu neželenih učinkov in interakcij. V okviru multidisciplinarnega pristopa k zdravljenju s protitumornimi zdravili lahko farmacevti pripomoremo k izboljšanju izidov zdravljenja, kakovosti in varnosti zdravljenja bolnikov.

ALI STE VEDELI?

- Razvoj in odobritev zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (zaviralci CDK4/6) predstavlja pomemben mejnik v zdravljenju razsejanega, hormonsko odvisnega HER2 negativnega raka dojke.
- Zaviralci CDK4/6 se razlikujejo v režimu odmerjanja. Palbociklib in ribociklib se jemljeta enkrat dnevno 21 zaporednih dni, čemur sledi 7-dnevni premor, medtem ko se abemaciclib jemlje dvakrat dnevno neprekinjeno.
- Profil neželenih učinkov zaviralcev CDK4/6 je poznan in obvladljiv s prilagajanjem odmerkov. Za palbociklib in ribociklib je značilna večja pojavnost mielotoksičnosti, za abemaciclib je značilno več gastrointestinalnih neželenih učinkov.
- Vsi zaviralci CDK4/6 se presnavljajo v jetrih, predvsem z encimom CYP3A4. Bolnike, ki prejemajo močne zaviralce ali induktorje tega encima, je treba natančno spremljati.

7 LITERATURA

1. Borštnar S, Blatnik A, Perhavec A et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke (2. del). *Onkologija*. 2019 Dec; XXIII (2): 46–60.
2. Barbour SY. Caring for the treatment-experienced breast cancer patient: the pharmacist's role. *Am J Health Syst Pharm* 2008, 65:S16–22.
3. Turner NC, Ro J, André F, Loi S et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 209–219.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925–1936.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738–1748.
6. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2465–2472.
7. Sledge GW, Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2875–2884.
8. Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638–3646.
9. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019 Oct; 20(10): 1360–1369.
10. Braal CL, Jongbloed EM, Wiltink SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021 Feb; 81(3): 317–331.
11. Fogli S, Del Re M, Curigliano G, van Schaik RH, Lancellotti P, Danesi R. Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2019 Mar; 74: 21–28.
12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_sl.pdf. Dostop: 01-07-2021.
13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_sl.pdf. Dostop: 01-07-2021.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenio. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-epar-product-information_sl.pdf. Dostop: 01-07-2021.
15. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020 Mar 7; 395(10226): 817–827.
16. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O et al. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Jun; 21(3): 181–190.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nerlynx. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_sl.pdf Dostop: 01-07-2021.



PRIMERI BOLNIC Z OKUŽBAMI UROGENITALNEGA TRAKTA V ZUNANJI LEKARNI

PATIENTS WITH INFECTIONS OF UROGENITAL TRACT IN A COMMUNITY PHARMACY

AVTORICA / AUTHOR:

Nina Kukenberger, mag. farm., spec. klin. farm.

*Lekarna Novo mesto,
Dolenjske lekarnе Novo mesto p.o.,
Kandljska cesta 1, 8000 Novo mesto*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.kukenberger@dolenjske-lekarne.si

1 UVOD

Okužbe urogenitalnega trakta so pri ženskah med pogostejšimi okužbami. Okužbe sečil najpogosteje povzročajo bakterije, redkeje pa glive, paraziti in virusi. Lahko so akutne ali kronične. Glede na opredeljeno mesto poznamo okužbe spodnjih sečil, kamor uvrščamo uretritis (vnetje sečnice) in cistitis, ter okužbe zgornjih sečil, kamor spadajo pielonefritis, ledvični in obledvični absces. Za zdravljenje je najpomembnejše razlikovanje med nezapletenimi in zapletenimi

POVZETEK

Okužbe urogenitalnega trakta so pri ženskah med pogostejšimi vzroki za obisk zdravnika družinske medicine ali ginekologa. Predstavljeni so štiri primeri bolnic iz zunanje lekarne s svetovanjem, na kratko so predstavljene tudi smernice zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

cistitis, pielonefritis, bakterijska vaginoza, glivično vnetje nožnice, farmacevt

ABSTRACT

Infections of the urogenital tract are among the most common reasons for seeing a family doctor or a gynecologist. Four cases of patients from a community pharmacy, their treatment consultations and the accompanying guidelines are presented in this article.

KEY WORDS:

cystitis, pyelonephritis, bacterial vaginosis, candidosis, pharmacist

ALI STE VEDELI?

- Za dobro učinkovitost zdravljenja z nitrofurantoinom je potreben kisel pH urina, medtem ko je za dobro delovanje pripravkov iz vednozelenega gornika potreben alkalen urin.
- Okužbe sečil pri starostnikih lahko potekajo z neznačilno klinično sliko – pri cistitisu je lahko vodilni simptom zmedenost in na novo nastala inkontinenca seča, pri pielonefritisu pa je pogosto zvišana telesna temperatura, prisotna je zmedenost, delirantno stanje, neješčost, na novo se lahko pojavi inkontinenca seča.
- Nezapletene okužbe spodnjih sečil najpogosteje najdemo pri ženskah v rodni dobi, ki nimajo pridruženih boleznih in niso noseče.

okužbami sečil. Nezapletene okužbe najpogosteje najdemo pri ženskah v rodni dobi, ki nimajo pridruženih boleznih in niso noseče. V več kot 80 % je povzročitelj nezapletenih okužb sečil *Escherichia coli*. Zapletene okužbe nastanejo pri ljudeh z večjim tveganjem (nosečnice, moški, starostniki, bolniki s sladkorno boleznijo, bolniki z ledvično boleznijo, imunsko zavrti bolniki, bolniki s simptomi okužbe sečil, ki

trajajo več kot 7 dni) oziroma imajo prisotne druge dejavnike tveganja (anatomske ali funkcijske nepravilnosti sečil, sečni kamni, trajni urinski kateter, uretralni kateter ali nefrostoma, nedavna urološka endoskopska preiskava, nedavno zdravljenje z antibiotiki, hospitalizacija) (1).

Vnetja nožnice (kolpitis, vaginitis), zunanjega spolovila (vulvitis) ali obeh (vulvo-vaginitis) so najpogosteje bakterijska, glivična ali je povzročitelj pražival *Trichomonas vaginalis*. Bakterijsko okužbo najpogosteje povzročajo *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus sp.*, *Prevotella sp.*, *Peptostreptococcus sp.* Spolno prenosljivih okužb razen trihomonoze v prispevku ne obravnavamo. Nezapleteno glivično okužbo spolovil običajno povzroča *Candida albicans*, zapleteno okužbo (se ponavlja kljub zdravljenju) pa povzročajo druge glive iz skupine *Candida sp* (2).

2 PREDSTAVITEV PRIMEROV, UKREPANJE IN SVETOVANJE

2.1 PRIMER 1

35-letna gospa pride v lekarno in želi hkrati kupiti prehransko dopolnilo z brusnico in zdravilni čaj vednozelenega gornika za pomoč pri zdravljenju okužbe mehurja. Gospa pove, da je prejšnji dan dobila predpisane kapsule z nitrofurantoinom, 2x dnevno 100 mg (1 kapsulo) 5 dni. Pove tudi, da sta ji zdravnica in prijateljica svetovali, naj si dodatno pomaga s pripravki, ki jih lahko kupi v lekarni. Redno sicer ne jemlje nobenih zdravil in nima pridruženih bolezni.

Pri gospe gre glede na izbor zdravljenja očitno za nezapleteno okužbo sečil. Po smernicah Evropskega združenja za urologijo (angl. *The European Association of Urology*, EAU) za potrditev nezapletenega cistitisa pri mlajših ženskah brez tveganja za zapletene okužbe ni potrebna laboratorijska diagnostika, dovolj je le prisotnost simptomov/znakov, kot so dizurija, pogostejše mokrenje, nezmožnost dolgotrajnejšega zadrževanja seča, hematurija in bolečine nad sramnico ter odsotnost vaginalnega izcedka. Zdravljenje nezapletenega cistitisa z zdravili je predstavljeno v preglednici 1 (1, 3–7).

Če so simptomi okužbe sečil še prisotni, lahko bolnici dodatno svetujemo uporabo ibuprofena, ki je sicer v evropskih smernicah omenjen kot alternativa zdravljenju z antibiotiki pri blagih nezapletenih cistitisih. V evropskih smernicah je omenjena tudi imunoaktivna profilaksa z ekstraktom bakterij

E. coli za peroralno uporabo, ki je pokazala učinkovitost pri bolnicah s ponavljajočimi okužbami (vsaj tri okužbe v zadnjem letu oz. vsaj dve okužbi v zadnjih šestih mesecih). Za preprečevanje okužb sečil se omenjajo tudi probiotiki (*Lactobacillus spp.*) in D-manoza, vendar je za priporočilo v smernicah premalo podatkov o učinkovitosti, medtem ko so pri učinkovitosti ameriške brusnice študije nasprotujoče (3). Kljub pomanjkanju dokazov za vključitev omenjenih pripravkov v smernice, bolniki pogosto posegajo po njih in navajajo izboljšanje težav.

V lekarni so kot podporno zdravljenje oz. za preprečevanje okužb na voljo galenski izdelki (zdravilni čaji, peroralne raztopine), tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila in medicinski pripomočki. Med drogami, ki imajo diuretično delovanje, se uporabljajo zel navadne zlate rozge, list ortosifona, list, skorja in popki navadne breze, korenina in zel navadnega regrata, korenina navadnega gladeža, plod in eterično olje brina, korenina, list in zel koprive, korenina luštreka, plod in korenina pravega peteršilja, zel njivske preslice in zel golega kilavca; pogosto so sestavine zdravilnih čajev, pa tudi drugih izdelkov. Kot uroantiseptika se uporabljata list vednozelenega gornika (lat. *Uvae ursi folium*) in plod veleplodne mahovnice oz. ameriške brusnice (lat. *Vaccinii macrocarpi fructus*). Za dobro delovanje pripravkov iz vednozelenega gornika je potreben alkalen urin – naalkaljenje z natrijevim hidrogenkarbonatom (2x dnevno 1 žličko) ali zmanjšanje vnosa hrane živalskega izvora (8), medtem ko je pri uživanju pripravkov iz brusnic urin kisel (9), sočasna uporaba torej ni smiselna, niti učinkovita.

Bolnico opozorimo, naj jemlje nitrofurantoin s hrano ali z mlekom, da zmanjša možnost neželenih učinkov v gastrointestinalnem traktu. Glede na to, da je za dobro učinkovitost zdravljenja z nitrofurantoinom potreben kisel pH urina, ji odsvetujemo sočasno uporabo pripravkov z vednozelenim gornikom (1, 10), lahko pa jemlje pripravke z brusnico ali D-manozo. Svetujemo ji še nefarmakološke ukrepe: zadosten vnos tekočin (2–3 litre vode ali nesladkanih pijač dnevno), izpraznjenje mehurja po spolnem odnosu, čiščenje od spredaj nazaj po defekaciji, nošenje neoprijetega spodnjega perila, odsvetujemo uporabo spermicidov in izdelkov za čiščenje urogenitalnega predela z antiseptiki (1, 3, 4, 11).

2.2 PRIMER 2

25-letna nosečnica (6 mesecev) pride v lekarno z elektronskim receptom za nitrofurantoin 100 mg 2x dnevno 1 kapsulo. Pove, da je bila na morju, ko jo je začelo peči ob

Preglednica 1: Priporočeno peroralno protimikrobno zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri ženskah (1, 3–7).

Table 1: Recommended peroral antimicrobial regimens for uncomplicated urinary tract infections in women (1, 3–7).

Vrsta okužbe	Učinkovina	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja	Opombe
Akutni nezapleteni cistitis	fosfomicin trometamol (3, 5)	3 g enkratni odmerek	1 dan	Fluorokinoloni se naj ne predpisujejo za zdravljenje nezapletenega cistitisa zaradi tveganja za resne neželene učinke na mišično-skeletni sistem, živčevje in tveganja za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk, razen če uporaba drugih protimikrobnih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna (6, 7).
	nitrofurantoin makrokristalna oblika s podaljšanim sproščanjem¹ (3, 5)	100 mg/12 h	5–7 dni	
	pivmecilin² (3)	400 mg/8 h	3–5 dni	
	trimetoprim/sulfametoksazol ³ (3, 5)	160/800 mg/12 h	3 ali 7 dni	
	cefadroksil ⁴ (3)	500 mg/12 h	3 dni	
	cefuroksim ⁴ (3, 5)	250 mg/ 12 h	7 dni	
	amoksicilin/klavulanska kislina (5)	875/125 mg/12 h	7 dni	
Asimptomatska bakteriurija in akutni cistitis pri nosečnicah	fosfomicin trometamol (3, 5)	3 g enkratni odmerek	1 dan	ne ob koncu nosečnosti ali v primeru pomanjkanja glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
	nitrofurantoin makrokristalna oblika s podaljšanim sproščanjem¹ (3, 5)	100 mg/12 h	7 dni	
	trimetoprim/sulfametoksazol ³ (3, 5)	160/800 mg /12 h	3 dni	kontraindicirano v prvem in tretjem trimesečju
	cefuroksim ⁴ (3, 5)	250 mg/12 h	7 dni	
	cefadroksil ⁴ (3)	500 mg/12 h	3 dni	
	amoksicilin/klavulanska kislina (3, 5)	875/125 mg/12 h	7 dni	
Akutni pielonefritis	ciprofloksacin (3, 5)	500-750 mg/12 h	7 dni	ko je lokalna odpornost bakterij < 10 %
	levofloksacin (3, 5)	500 mg/24 h	7 dni	
		750 mg/24 h	5 dni	
	cefiksim⁴ (3, 5)	400 mg/24 h	10–14 dni	EAU smernice pri empiričnem zdravljenju priporočajo začetni parenteralni odmerek npr. ceftriaksona.
	cefuroksim⁴ (3, 5)	500 mg/12 h	10–14 dni	
	trimetoprim/sulfametoksazol (3, 5)	160/800 mg/12 h	14 dni	
	amoksicilin/klavulanska kislina (3, 5)	875/125 mg/12 h	10–14 dni	

V krepkem tisku so označene zdravilne učinkovine, ki so terapija izbire, v navadnem tisku so alternativne izbire.

1 - nitrofurantoin ni učinkovit pri očistku kreatinina pod 60 ml/min, še posebej pri starejših bolnikih lahko pride do okvare pljuč (kaže se z vročino, mrzlico, kašljem in oteženim dihanjem) (10)

2 - v Sloveniji ni registriranega zdravila s to učinkovino

3 - ko je lokalna odpornost *E. Coli* < 20 %

4 - možno tudi drugi cefalosporini

EAU - Evropsko združenje za urologijo (angl. The European Association of Urology)



uriniranju, zelo pogosto jo je tiščalo na vodo, bolečine v spodnjem delu trebuha so se nato začele stopnjevati. Zanima jo, kaj lahko jemlje poleg antibiotika, da bi si pomagala na »naraven« način in kaj lahko naredi, da bi se v prihodnje temu izognila. Zanima jo še, ali mora zdravilo pojesti do konca, ali lahko preneha z jemanjem, ko bo bolje. Sicer je zdrava, redno ne jemlje nobenih zdravil.

Okužbe pri nosečnicah uvrščamo med zapletene okužbe. Pred začetkom zdravljenja naredimo preiskave urina in odvzamemo urinokulturo. Pri nosečnicah poleg tega aktivno iščemo asimptomatsko bakteriurijo (več kot 10^5 bakterijskih kolonij v ml urina v dveh zaporednih vzorcih urina) že v prvem trimesečju in jo tudi ustrezno zdravimo (1, 4). Zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, primernimi za uporabo v nosečnosti, z dodanimi omejitvami je predstavljeno v preglednici 1.

Čeprav za nekatere zdravilne rastline z diuretičnim delovanjem (npr. zlata rozga, ortosifon, breza, regrat, gladež) ne poznamo neželenih učinkov, jih zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti v nosečnosti ne priporočamo. Kljub temu se nekatere od teh uporablja tradicionalno (npr. zlata rozga, regrat). V nosečnosti in med dojenjem so kontraindicirani navadni brin, velika kopriva, luštrek, izogibati se je potrebno tudi večjih količin peteršilja. Za uporabo v nosečnosti so varni pripravki z ameriško brusnico. Glede na dosejanje podatke je varna tudi uporaba pripravkov z D-manozo (8, 12).

Bolnici razložimo, da mora antibiotik jemati skladno z navodili ginekologinje, to je 7 dni, jemati ga mora vsakih 12 ur, ob jedi ali z mlekom. Priporočimo ji izvajanje že opisanih nefarmakoloških ukrepov in pripravke, ki vsebujejo brusnico ali D-manozo, lahko tudi pripravke z zdravilnimi rastlinami z blagim diuretičnim delovanjem in z opredeljenim majhnim tveganjem za uporabo v nosečnosti (npr. zlata rozga, regrat) (1, 8, 12).

2.3 PRIMER 3

Zvečer pred zaključkom delovnega časa lekarnarke kliče zdravnik iz bližnjega urgentnega centra, ker potrebuje mnenje o izboru primerne terapije za zdravljenje pielonefritisa. Iz doma starejših občanov so pripeljali starejšo gospo (80 let) z vstavljenjo nazogastrično sondo. Gospe želi predpisati fluorokinolon, ki bi ga lahko dobivala v domu starejših občanov ter bi bil primeren za aplikacijo po nazogastrični sondi. Povprašamo ga o morebitni redni sočasni terapiji, pove, da gospa jemlje atorvastatin, acetilsalicilno kislino in enalapril.

Starostniki so zaradi hormonskih in drugih sprememb sečil dovzetnejši za okužbe le-teh. Zdravimo samo simptomat-

ske bolnike, bolnike s sečnimi kamni ter bolnike pred načrtovano operacijo ali cistoskopijo, skladno z antibiogramom po odvzeti urinokulturi (1). Glede na smernice zdravljenja akutnega nezapletenega pielonefritisa (preglednica 1), lahko od fluorokinolonov svetujemo ciprofloksacin ali levofloksacin (13, 14). Okužbe sečil pri starostnikih sicer lahko potekajo z neznačilno klinično sliko – pri cistitisu je lahko vodilni simptom zmedenost ali na novo nastala inkontinenca seča, pri pielonefritisu pa je lahko pogosto zvišana telesna temperatura, prisotna je zmedenost, delirantno stanje, so neješčji, na novo se lahko pojavi inkontinenca seča (4).

Ker je gospa oskrbovanka doma starejših občanov, z namenom poenostavitve dajanja zdravila svetujemo levofloksacin, ki se ga odmerja vsakih 24 ur. Glede na starost gospe pričakujemo slabše delovanje ledvic, zato zdravnika opozorimo, da mora odmerek ustrezno prilagoditi očistku kreatinina. Opozorimo, da je potrebno tableto zdrobiti, raztopiti, pred aplikacijo prekiniti enteralno prehrano ter sprati sondo pred in po aplikaciji zdravila. Tablet ne smejo aplicirati skupaj z mlekom ali mlečnimi izdelki ali pijačami, obogatimi z minerali (priporočen vsaj dvehurni razmik) (13, 14).

2.4 PRIMER 4

30-letna ženska pride v lekarno z elektronskim receptom za vaginalne tablete z dekalinijevim kloridom 10 mg in navodilom za odmerjanje 1 tableto v nožnico 6 zaporednih večerov. Zanima jo, kdaj naj začne z jemanjem zdravila, ker v naslednjih dneh pričakuje menstruacijo in ali lahko ima spolne odnose, če začne zdravilo jemati že isti dan.

Vaginalna vnetja so pogosta težava, zaradi katerih ženske obiščejo ginekologa. Kažejo se z nenormalnim izcedkom iz nožnice, ki ga spremlja pekoč ali srbeč občutek na spolovilu (2). Velikokrat so vzrok za vaginalna vnetja okužbe. Vaginalne okužbe so najpogostejše bakterijske, glivične ali pa je povzročitelj pražival *Trichomonas vaginalis*. Samozdravljenje lahko poteka le pri glivičnih obolenjih pri neno-sečih ženskah, ki so v preteklosti že imele potrjeno glivično okužbo in so težave enake kot takrat (15). Za bakterijsko vaginozo je značilen sivo-bel/mlečen izcedek v vagini z vonjem po ribah. Za glivično vnetje, ki ga ima vsaj enkrat v življenju 75 % žensk in ga najpogostejše povzroči *Candida albicans*, je značilen sirast/skutast izcedek, ki ima lahko blag vonj po kvasu, za trihomonozo pa je značilen penast rumenkastozelen izcedek iz nožnice (15, 16). Zdravljenje naštetih okužb je predstavljeno v preglednici 2.

Dejavniki tveganja za bakterijsko vaginozo so zgodnji začetek spolnih odnosov, nov spolni partner ali večje število

Preglednica 2: Priporočeno protimikrobno zdravljenje nekaterih najpogostejših vaginalnih okužb (2, 4, 16, 17).

Table 2: Recommended antimicrobial regimens for the most common vaginal infections (2, 4, 16, 17).

Vrsta okužbe	Način aplikacije	Učinkovina	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
Bakterijska vaginoza ¹	peroralno	metronidazol	400 mg/12 h	7 dni
		klindamicin	300 mg/12 h	7 dni
	vaginalno	klindamicin	100 mg/dan	3 dni ali 7 dni (nosečnice)
		dekalinijev klorid	10 mg/dan	6 dni
Glivično vnetje spolovil ²	vaginalno	klotrimazol	500 mg/dan	1 dan
		fentikonazol	600 mg/dan	1 dan
		klotrimazol	200 mg/dan	3 dni
		fentikonazol	200 mg/dan	3 dni
		mikonazol	200 mg/dan	7 dni
		dekalinijev klorid	10 mg/dan	6 dni
Trihomonoza	peroralno	metronidazol	2 g/24 h	1 dan
		metronidazol	400–500 mg/12 h	5–7 dni

V krepkem tisku so označene zdravilne učinkovine, ki so terapija izbire, v navadnem tisku so alternativne izbire.

1 - IUSTI/WHO smernice: terapija izbire tudi **metronidazol vaginalni gel (2%) 1x dnevno 5 dni**, kot alternativna izbira pa metronidazol peroralno 2 g v enkratnem odmerku

2 - IUSTI/WHO smernice: terapija izbire tudi **flukonazol 150 mg peroralno enkratni odmerek ter itrakonazol 200 mg peroralno 2x dnevno 1 dan**

IUSTI - angl. International Union against sexually transmitted infections

WHO - angl. World Health Organisation

spolnih parterjev, spolni odnosi z žensko, oralni spolni odnosi, spolni odnosi med menstruacijsko krvavitvijo, prisotnost materničnega kontracepcijskega vložka, kajenje in izpiranje nožnice. Dejavniki tveganja za glivično okužbo pa so zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki, sladkorna bolezen, nosečnost, oslabljen imunski sistem, jemanje imunosupresivnih zdravil, debelost, oprijeta in slabo zračna oblačila (2).

Gospo skladno z navodili v Povzetku temeljnih značilnosti zdravil svetujemo, da z zdravljenjem prične že danes in ga prekine, ko se pojavi menstruacija, po koncu menstruacije pa nadaljuje s preostalo terapijo. Vaginalno tableto naj si vstavi zvečer čim globlje v nožnico, pri tem lahko leži na hrbtu z nekoliko pokrčenimi nogami. Odsvetujemo ji nezaščitene spolne odnose, uporabi naj kondome iz lateksa, pri katerih dekalinijev klorid ne zmanjša učinkovitosti. Gospo opozorimo tudi, da naj v času zdravljenja ne uporablja (intimnih) mil, spermicidov ali vaginalnih prh, saj le-ta zmanjšajo učinkovitost zdravila. Povemo ji, da se ostanki tablet lahko pojavijo na spodnjem perilu in naj zato v času zdravljenja uporablja ščitnik perila. V primeru izločenja cele ta-

blete zaradi zelo suhe nožnice naj tableto pred vstavitvijo navlaži s kapljico vode (21).

Svetujemo ji tudi nefarmakološke ukrepe, ki lahko pomagajo preprečiti vaginalne okužbe – neoprieto spodnje perilo iz naravnih materialov, odsvetujemo uporabo odisavljenih intimnih mil in vložkov ter ščitnikov, svetujemo pa brisanje v smeri od nožnice proti zadnjični odprtini, zdrav način življenja (15). Omejitve uporabe vaginalnih zdravil za zdravljenje okužb v nožnici so predstavljene v preglednici 3.

3 SKLEP

Skoraj vsaka ženska se vsaj enkrat v življenju sreča z okužbo urogenitalnega trakta, pogosto smo farmacevti prvi, na katere se bolnice obrnejo. Lekarniški farmacevti lahko s strokovnim svetovanjem izboljšamo izide zdravljenja ter prispevamo k preprečevanju ponavljajočih se okužb.



Preglednica 3: Zdravila za vaginalno uporabo za zdravljenje okužb nožnice (18-24).

Table 3: Intravaginal drugs for the management of vaginal infections (18-24).

Učinkovina	Indikacije	Farmaceutska oblika	Odmerjanje	Uporaba med menstruacijo	Uporaba med nosečnostjo	Uporaba med dojenjem	Uporaba s tamponi	Uporaba z izdelki iz lateksa	Spolni odnosi
Povidon-jod	simptomatsko zdravljenje blažjih vaginitisov	200 mg vag. glob.	1 vag. glob. zv. 14 dni (do 3 tedne) ¹	✓	x ²	x ²	x	/	/
Klotrimazol	vaginits, ki ga povzročajo glivice ter superinfekcije z bakterijami, občutljivimi za klotrimazol	500 mg vag. tbl.	1 vag. tbl. zv.						
		200 mg vag. tbl.	1 vag. tbl. zv. 3 dni	x	✓ ³	✓	x	x	x
		20 mg/g vag. kr.	polnjenje 1 aplikatorja vag. kr. zv. 3 dni zapored	/	✓ ⁴	po oceni koristi/tveganih	x	x ⁵	x
Klindamicin	bakterijski vaginitits	20 mg/g vag. kr.	polnjenje 1 aplikatorja vag. kr. zv. 3 ali 7 dni zapored	/	✓ ⁴				
Dekalinijev klorid	bakterijski vaginitits	10 mg vag. tbl.	1 vag. tbl. zv. 6 dni zapored ⁶	x ⁷	✓ ⁸	✓	/	✓	odsvetovani nezaščiteni spolni odnosi
Mikonazol	okužbe vulve in vagine s patogenimi glivami ali po Gramu pozitivnimi bakterijami, mešani glivično bakterijski vulvovaginitis	200 mg vag. glob.	1 vag. glob. zv. 7 dni zapored	✓	✓ ⁹	✓	x	x	/

Učinkovina	Indikacije	Farmaceutvska oblika	Odmerjanje	Uporaba med menstruacijo	Uporaba med nosečnostjo	Uporaba med dojenjem	Uporaba s tamponi	Uporaba z izdelki iz lateksa	Spolni odnosi
Fentikonazol	vulvovaginalne kandidiaze	200 mg vag. kaps.	1 vag. kaps. zv. 3 dni						
		20 mg/g vag. kr.	polnjenje 1 aplikatorja vag. kr. zv. 3 dni zapored (lahko tudi 2x dnevno 3 dni)	/	✓ ¹⁰	✓ ¹⁰	/	x	/
		600 mg vag. kaps.	1 vag. kaps. zv.						
Mlečna kislina	pomožna terapija za uravnavanje vsebnosti mlečne kisline v nožnici pri kroničnih in ponavljajočih se bakterijskih vaginozah blažje in srednje stopnje	167 mg/100 mg vag. glob.	1 vag. glob. zv. 5-7 dni	/	✓	✓	/	/	/

/ - ni podatka v SmPC, glob. - globula, kaps. - kapsula, kr. - krema, tbl. - tableta, vag. - vaginalen, zv. - zvečer

1 - globulo je treba pred vstavitvijo v nožnico omočiti z vodo; na perilu lahko ostanejo madeži zaradi iztekanja zdravila iz nožnice; kontraindiciran pri nekaterih ščitničnih obolenjih
2 - razen če zdravnik presodi, da so koristi za mater večje od tveganja za dojenčka

3 - brez uporabe aplikatorja

4 - ne v prvem trimesečju

5 - še 72 ur po uporabi

6 - sočasna intravaginalna uporaba mil, spermicidov, vaginalnih prh ni priporočljiva (↑ protimikrobno delovanje dekalinijevega klorida)

7 - prekiniti z zdravljenjem v obdobju večje kvavitve in potem nadaljevati

8 - le, če je nujno potrebno in ne v obdobju 12 ur pred porodom

9 - odsvetovano v prvem trimesečju

10 - pod nadzorom zdravnika



4 LITERATURA

- Košnik M, Štajer D (urednika). *Interna medicina*. 5. Izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. Str. 1032–1039.
- Jančar N. Vnetja ženskih spolovil in pelvična vnetna bolezen. In: Takač I, Geršak K, editors. *Ginekologija in perinatologija*. 1. izd. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 130–140.
- Bonkat (Chair) G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B et al. *Guidelines on Urological Infections*. Arnhem: European Association of Urology; 2021 [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- Logar M, Zakotnik B. Okužbe sečil. In: Tomažič J, Strle F, editors. *Infekcijske bolezni*. 1. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p. 379–87.
- Logar M. Okužbe sečil. Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja. 2020 [cited 2021 Jun 22]. Available from: https://www.szpz.info/content/2020/podiplomskitecaj/Mateja_Logar-Okuzbe_secil.pdf.
- Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce. Kinoloni in fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo: tveganje za resne neželene učinke, katerih posledica je dolgotrajna, lahko tudi trajna, nezmožnost ali nesposobnost, ter nove omejitve uporabe. [cited 2021 Aug 19]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/DHPC/_OBJAVLJENO-DHPC-kinoloni_in_fluorokinoloni.pdf.
- Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce. Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo: tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk. [cited 2021 Aug 19]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/DHPC/_OBJAVLJENO-DHPC-fluorokinoloni_okt2020.pdf.
- Umek A. Urogenitalni trakt. In: Kreft S, Kočevar Glavač N, editors. *Sodobna fitoterapija – z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. p. 355–447.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2007. p. 197–200.
- Navodila za uporabo zdravila MacroBID® 100 mg kapsule. [cited 2021 Jun 23]. Available from: http://www.zdravila.net/nujna/Navodilo%20za%20uporabo_MacroBID.pdf.
- Kosec A. Pekoče in pogosto uriniranje. In: *Samozdravljenje – priročnik za bolnike*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011. p. 203–9.
- Gorenjske lekarne. Vnetje sečil v nosečnosti [Internet]. [Cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.gorenjske-lekarne.si/svetovanje-clanek/vnetje-secil-v-nosečnosti>.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tavanic® 500 mg filmsko obložene tablete. [cited 2021 Jun 24]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/8D7A5D87ED524860C12579C2003F4D4A/\\$File/s-023425.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/8D7A5D87ED524860C12579C2003F4D4A/$File/s-023425.pdf).
- Duh D. Optimiziranje zdravljenja z zdravili pri bolnikih s težavami pri požiranju v Splošni bolnišnici Murska Sobota. *Diplomska naloga*; 2014 [Internet]. [Cited 2021 Jun 24]. Available from: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2014/Duh_Denis_dipl_na_2014.pdf
- Pal M. Glivične okužbe nožnice in zunanjega spolovila pri ženskah. In: *Samozdravljenje – priročnik za bolnike*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011. p. 212–20.
- Slavec Jere K. Diagnostika in zdravljenje spolno prenosljivih okužb in vnetij ženskih spolovil [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 25]. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5d2cd0bc8ecef10001e2c6111/t/5dbd5eb2f939d446c0915db9/1572691637226/2019-05_SPO-diagnostika+in+zdravljenje_Slavec+Jere-Matic%CC%8C%CC%8C-Janc%CC%8C%8Car.pdf.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intl J STD AIDS* 2018;29:1258–1272. Available from: <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/Vagdx2018.pdf>.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Betadine 200 mg vaginalne globule. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FCFA591566E50F15C12579C2003F4E49/\\$File/s-024125.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FCFA591566E50F15C12579C2003F4E49/$File/s-024125.pdf)
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Canesten1 500 mg mehka vaginalna kapsula. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C1DD3F99CBC63263C12586930005260F/\\$File/s-025554.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C1DD3F99CBC63263C12586930005260F/$File/s-025554.pdf).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Dalacin 20 mg/g vaginalna krema. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92B51E52ECD642E1C12579C2003F5DF5/\\$File/s-022967.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92B51E52ECD642E1C12579C2003F5DF5/$File/s-022967.pdf).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fluomizin 10 mg vaginalne tablete. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F89252BAC4909946C125811900831735/\\$File/s-019254.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F89252BAC4909946C125811900831735/$File/s-019254.pdf).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gyno-Daktarin 200 mg vaginalne globule. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/159E5ED8A7D7519AC12579C2003F5144/\\$File/s-020167.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/159E5ED8A7D7519AC12579C2003F5144/$File/s-020167.pdf)
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lomexin 20 mg/g vaginalna krema. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ODA138B7DA2C298AC12580EA0004ED11/\\$File/s-024745.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ODA138B7DA2C298AC12580EA0004ED11/$File/s-024745.pdf).
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vagisan 167 mg/100 mg vaginalne globule. [cited 2021 Jun 26]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/EF82F1E445EB2AA4C12579C2003F599F/\\$File/s-022418.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/EF82F1E445EB2AA4C12579C2003F599F/$File/s-022418.pdf).

DRUŠTVENE VESTI

46. SKUPŠČINA SFD IN SIMPOZIJ

Andrijana Tivadar

Simpozij ob letni skupščini Slovenskega farmacevtskega društva poteka tradicionalno v Kongresnem centru Bernardin v Portorožu, in sicer meseca maja. V letu 2020 smo izpeljali le spletni simpozij in tudi skupščino na daljavo, oboje v jesenskem času s pomočjo spletne platforme Zoom, letos pa smo se spet srečali v živo. Priprave je organizacijski odbor pričel v veliki negotovosti, vendar smo v načrtovanje dogodka pravočasno vnesli vse ključne parametre, na katere bi lahko vplivale razmere ob epidemiji koronavirusne bolezni covid-19, zato smo dogodek predstavili na september in v Ljubljano. Izbrali smo veliko Marmorno dvorano na Gospodarskem razstavišču v Ljubljani, kjer smo zagotovili primerno razdaljo, prezračevanje, razkuževanje, nošenje mask in 16. ter 17. septembra uspešno izvedli tako simpozij z osrednjima temama DIGITALNA PREOBRAZBA V LEKARNIŠKI DEJAVNOSTI in ZDRAVLJENJE BOLEZNI KOŽE kot svečano podelitev priznanj in skupščino.

V četrtek, 16. septembra 2021 smo jutranji program posvetili digitalni preobrazbi v zdravstvu s posebnim poudarkom na lekarniški dejavnosti. Ta pomeni spremembe, povezane z večjo uporabo digitalnih tehnologij, ki bistveno spreminjajo naše delovanje. Gonilna sila razvoja je razpoložljivost podatkov in novi pristopi njihove uporabe, predstavljeni so bili razvojni trendi z vidika javnih in bolnišničnih lekarn. Po kosilu smo nadaljevali s predavanji na temo zdravljenja bolezni kože, ta tema je bila vodilna tudi v petek, 17. septembra 2021. Veliko smo izvedeli o ohranjanju zdrave kože, saj je o dejavnikih, ki vplivajo na zdravje kože in preko nje tudi na zdravje celega telesa, znanega vedno več. Med drugim smo se seznanili s simptomom suhe kože ter zdravljenjem atopičnega dermatitisa in luskavice z vidika farmacevta in zdravnika.

Častno predavanje je na simpoziju imel prof. dr. Borut Štrukelj, ki je dolgoletni odgovorni urednik Farmacevtskega vestnika in v zadnjem obdobju tudi v medijih najbolj izpostavljen farmacevt, zato smo vsi nestrpno pričakovali njegovo predavanje z naslovom Farmacija doma in v svetu: poslanstvo, izzivi in zmote.

Prejeli smo veliko pohval za pogum in uspešno organizacijo, zato še enkrat zahvala tudi organizacijskemu odboru v sestavi:

Tomaž Vovk (predsednik), Mitja Kos, Mirjana Gašperlin, Marko Anderluh, Andrijana Tivadar, Janez Toni, Gašper Marc, Alenka Rutar Pariš, Katja Razinger, Mojca Prah Klemenčič, Vladka Češek Bizjak, Jelka Dolinar, Matjaž Tuš in Borut Štrukelj.

V petek dopoldan je potekala 46. skupščina Slovenskega farmacevtskega društva, ki je bila volilna. Po 4 mandatih smo se poslovili od predsednika mag. Matjaža Tuša in soglasno izvolili novega predsednika prof. dr. Marka Anderluha, ki bo vodil društvo v mandatu 2021–2023. Delegati so najprej prisluhnili poročilu o delu in poslovanju društva za leto 2020, nato pa vsa poročila, vključno s poročilom nadzornega odbora, ki je izrekel pohvalo vsem za uspešno delo v izrednih razmerah, soglasno potrdili. V poročilu o delu v letu 2020 je Matjaž Tuš povzel dogodke, ki jih je SFD organiziralo v minulem letu, ki je bilo za vse posebno težko zaradi epidemije koronavirusa. Društvo kljub zaprtju države ni nehalo delovati. Pohvalil je vse predsednice in predsednike podružnic in sekcij ter tajništvo društva. Društvo se je namreč uspešno prilagodilo. Posebej ponosni smo tudi na izdajo znanstvene monografije Minerali, vitamini in druge izbrane snovi. V delegatskem gradivu predstavljen načrt dela za leto 2021, ki ga je na kratko predstavil Matjaž Tuš, je bil potrjen s strani skupščine. Skupščina je potrdila tudi višino članarine za leto 2022, kar je bila predlagana na 9. seji IO dne 23. 3. 2021, ko je



Del organizacijskega odbora za pripravo simpozija (Marko Anderluh, Tomaž Vovk, Andrijana Tivadar, Matjaž Tuš in Jelka Dolinar).



bil sprejet sklep, da se predlagajo naslednji zneski za članarino v letu 2022:

zaposleni farmacevti 39 €, tehniki 27 €, seniorji 22 €, študenti 16 €.

Gre za uskladitev višine članarine glede na stopnjo inflacije, saj članarina že več let ni bila spremenjena.

Skupščina je v nadaljevanju sprejela dva posodobljena akta, in sicer Temeljni akt – Pravila Slovenskega farmacevtskega društva in Pravilnik o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva, ki sta objavljena tudi na prenovljeni spletni strani **www.sfd.si**.

Skupščina je potrdila spodaj navedene člane v organih SFD.

ORGANI SFD, IZVOLJENI ZA MANDAT 2021-2023

IZVRŠNI ODBOR	Mandat: 2021–2023
Predsednik SFD	Marko Anderluh
Podružnice	
Celjska podružnica	Frida Novak
Dolenjska podružnica	Petra Matekovič
Gorenjska podružnica	Patricija Dolinar
Ljubljanska podružnica	Peter Demšar
Mariborska podružnica	Vesna Farič Tuš
Pomurska podružnica	Saša Zaviršek Mikolič
Posavska podružnica	Simona Jalovec Pavlovič
Primorska podružnica	Samo Urdih
Zasavska podružnica	Maja Starič
Sekcije	
Homeopatska sekcija	Alenka Andjelić Dolžan
Sekcija bolnišničnih farmacevtov	Vesna Bizjak
Sekcija farmacevtskih tehnologov	Natalija Škrbina Zajc
Sekcija farmacevtskih tehnikov	Monika Vesel
Sekcija farmacevtskih znanosti	Julijana Kristl
Sekcija kliničnih farmacevtov	Sara Kenda
Sekcija farmacevtov javnih lekarn	Maša Koritnik Zadavec
Sekcija seniorjev	Martina Klanjšček
Sekcija študentov	Nejc Ajlec
Sekcija za farmacevtsko kemijo	Žiga Jakopin
Regulatorna sekcija	Smiljana Milošev Tuševljak
Sekcija za zgodovino farmacije	Darja Frankič
Nadzorni odbor , 3-članski	Miroslava Abazovič, Alenka Kovačič, Vladka Češek Bizjak
Disciplinsko sodišče , 7-članski	Špela Savšek, Matej Štuhec, Ivan Zajc, Dionizij Petrič, Janez Kerč, Nada Irgolič, Maja Valter
Odbor za podeljevanje društvenih priznanj , 7-članski	Vojmir Urlep, Nataša Čater, Marinka Kregar, Franci Tratar, Lea Knez, Andreja Čufar, Slavica Šešek
Izdajateljski svet , 7-članski	Mateja Cvirn Novak, Mirjana Gašperlin, Sara Kenda, Janez Toni, Alenka Karničar, Janez Mravljak, Helena Pavšar
Odgovorni urednik FV/Glavna urednica FV	Borut Štukelj/Nina Kočevar Glavač

PRIZNANJA SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA 2020 IN 2021

Julijana Kristl

Svečana podelitev društvenih priznanj za leti 2020 in 2021 je potekala kot spremljajoči dogodek vsakoletnega simpozija in skupščine SFD. Letos smo bili na Gospodarskem razstavišču v Ljubljani in ne v Portorožu kot običajno, kar je bila že težko pričakovana vrnitev dogodka v živo, potem ko je bilo leto 2020 povsem virtualno zaradi pandemičnega stanja s covid-19, podelitev priznanj za leto 2020 pa je društvo lani prestavilo na leto 2021.

Letošnja prireditelja, ki je bila 16. septembra 2021, ni razočarala, prisotne je navdušila tudi vokalna skupina Jazzva s svojim pevskim nastopom.

Postopek za podelitev društvenih priznanj vodi Odbor za podeljevanje društvenih priznanj (OPDP), ki ga sestavlja 7 članov, izvoli pa jih skupščina društva za mandat dveh let. Predloge kandidatov za društvena priznanja vložijo podruž-

nice in sekcije SFD v skladu z določili Pravilnika o podeljevanju društvenih priznanj, ki vključuje tudi jasno opredelitev kandidatovih dosežkov v prid SFD in farmacevtske stroke. SFD podeljuje najbolj zaslužnim članom Minařikova odličja vse od leta 1975, Minařikova priznanja od leta 1990. Doslej je SFD podelilo 45 Minařikovih odličij in 164 Minařikovih priznanj. Imena nagrajencev so javno objavljena v Farmaceutskem vestniku ter na spletni strani www.sfd.si. Izvršni odbori podružnic in sekcij podeljujejo od 2015 tudi pohvale posameznikom za enkratno izjemno uspešno delo.

Na tej slovesnosti je voditeljica Valentina Plaskan predstavila posameznega nagrajenca, predsednik društva mag. Matjaž Tuš pa jim je simbolno izročil listino, spominsko darilo in šopek. O razpravi in odločanju o prispelih predlogih je poročala predsednica OPDP prof. dr. Julijana Kristl. Vsi predlogi za



Predsednik SFD mag. Matjaž Tuš nam je v svojem navdihujočem nagovoru pričaral morsk vzdušje, čeprav smo bili v Ljubljani.



podelitev društvenih priznanj so bili pripravljene skladno z razpisom. OPDP se je sestel v letu 2020 v realnem okolju, v izrednih razmerah zaradi pandemije v 2021 pa virtualno preko spletne aplikacije. Prav takšno je bilo glasovanje za dokončno odločanje komisije, prvič realno in drugič virtualno, kot je to omogočalo razpoložljivo digitalno orodje. Odbor je obravnaval vse predloge in jih ocenil skladno z določili Pravidnika o podeljevanju društvenih priznanj in Kodeksa farmacevtske etike članov Slovenskega farmacevtskega društva. Dokončna predloga za posamezno leto je potrdil Izvršni odbor SFD. Za SFD so priznanja pomembna, saj jih prejmejo zaslužni posamezniki za svoje inovativne aktivnosti in uspešno delo, pri tem pa širijo izkušnje dobrih praks in prispevajo k napredku farmacevtske stroke širom Slovenije.

Ne glede na to v kakšnem svetu živimo, v realnem, virtualnem ali celo hibridnem, vedno bo potrebno izboljšati zmogljivosti, odpravljati pomanjkljivosti, uvajati novosti in si vse bolj izmenjevati informacije. Pandemija covid-19 je vse spremembe še pospešila in priča smo novi realnosti. Zdravstveni sistemi spodbujajo hiter sprejem digitalnih rešitev. SFD in farmacevtska stroka so se s svojimi spletnimi delavnicami in interaktivnimi dogodki v virtualnem okolju že vključili v prevzemanje oz. izboljševanje digitalnih izvedb. Sem sodi tudi prva tema letošnjega simpozija – Digitalna preobrazba v lekarniški dejavnosti. Zaenkrat se je pri nas uveljavila digitalna tehnologija v lekarništvu in industriji predvsem na področju informatizacije in poslovanja. Toda ne-

davni tržni trendi, skupaj z napredkom bioznanosti in tehnoloških procesov spodbujajo rast storitev, ki temeljijo na znanju in inovacijah prav na vseh področjih farmacevtske stroke že danes in v bližnji prihodnosti še veliko bolj. Marsikje so že pospešili ukrepe za digitalno preoblikovanje zdravstvenega varstva. Tovrstna preobrazba pomeni priložnost in možnost za doseganje številnih sprememb, ki jih potrebujejo zdravstveni sistemi v času covid-19 in po njem, kar pričakujejo tudi pacienti. Čeprav nekatere digitalne tehnologije, na primer tiste, ki jih uporabljajo za telemedicino, obstajajo že desetletja, so zaradi pomanjkljive ureditve in redkih podpornih plačilnih struktur slabo prodrle na trg. Naj zaključim, ne izogibajte se uvajanju novih digitalnih orodij in storitev, bodite drzni, vi spoštovani današnji nagrajenci, pa tudi predhodni in vsi drugi, ob sedanjih transformacijah si zagotovite svoj prostor. Prihajajo nove generacije izvajalcev in uporabnikov, ki so jim virtualne spretnosti veliko bližje. Da bi zagotovili, da trdo delo in vztrajnost pri uvajanju novosti ne bo ostalo neopaženo, OPDP v tej številki Farmacevtskega vestnika že objavlja razpis za priznanja v letu 2022.

V imenu OPDP in osebnem imenu vsem nagrajencem iskreno čestitam. Vzemite si trenutek za slavlje, poveselate se in bodite ponosni na priznanja SFD. Člani odbora, ki se nam letos izteka mandat, smo resnično hvaležni vsem članom SFD za zaupanje, da smo lahko prispevali k izboru nagrajencev tekom štirih mandatov.

Prejemnik **Minařikovega odličja 2020** je Tone Strnad, mag. farm.,

prejemniki **Minařikovih priznanj 2020** pa so:

prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.;

Irena Debeljak, roj. Dermelj, mag. farm.;

Andreja Hohler, mag. farm., spec. lek. farm.;

dr. Marjetka Korpar, mag. farm., spec. klin. farm., in

Tanja Tomšič, mag. farm., spec. klin. farm.

Prejemnica **Minařikovega odličja 2021** je svet. asist. Monika Sonc, mag. farm., spec. klin. farm.,

prejemniki **Minařikovih priznanj 2021** pa so:

Vesna Bizjak, mag. farm., spec. klin. farm.;

Karmen Grom, farm. tehn.;

dr. Miha Homar, mag. farm.;

dr. Martina Perharič, mag. farm., in

Tanja Zorin, mag. farm., spec. klin. farm.

UTEMELJITEV ZA PODELITEV MINAŘIKOVEGA ODLIČJA 2020

Tone Strnad, mag. farm.

Tone Strnad, mag. farm., je član SFD že več kot štiri-deset let in vseskozi predano soustvarja slovensko farmacevtsko zgodovino. Nikoli ne pozabi povedati, da je biti farmacevt, najboljši poklic!

V farmacijo ga je napotil vonj lekarne na vogalu ulice, v kateri je živel kot otrok. Po končani Fakulteti za farmacijo na Univerzi v Ljubljani leta 1979 se je zaposlil v Lekarni Ljubljana, nato je sledilo 9-letno obdobje v farmacevtski družbi Lek, kjer je bil vodja področja registracij za dežele v razvoju, vodja prodaje in marketinga za Jugoslavijo, kasneje vodja prodaje za Sovjetsko zvezo in nato pomočnik direktorja za zunanjo trgovino. Leta 1989 je zapustil ugledno delo v Leku in ustanovil povsem novo farmacevtsko družbo Medis, ki je v 30 letih prerasla do mednarodnih razsežnosti s poslovalnicami v 15 državah. Od ustanovitve je njegova poslovna in življenjska pot neločljivo povezana z Medisom, vse aktivnosti podjetja nosijo njegov razmislek, pečat, velikokrat tudi izvedbo. Uvajal je nove metode vodenja in organizacije in postal zgled slovenskemu podjetništvu. Mag. Strnad od nekdaj in pred vsem drugim izpostavlja pomembnost sodelavcev, sedaj jih je skoraj 400 in med njimi 100 farmacevtov! Danes prav njegovi dolgoletni sodelavci prevzemajo večino dela in ga nadaljujejo z enako zavzetostjo kot on.

A njegov glavni prispevek v zdravstvu in farmaciji je uresničitev cilja, da slovenskim bolnikom omogoči kakovosten nabor zdravil, še posebej tistih, ki jih veliki proizvajalci zaradi vrste razlogov ne bi registrirali pri nas. Večinoma gre za zdravila v manjših indikacijskih skupinah. Mnogokrat je bil prav Medis tisti, ki je proizvajalca prepričal, da so zdravila pomembna tudi za Slovenijo in druge majhne evropske trge, ne le za velike trge. Tako so na njegovo pobudo v Slovenijo v devetdesetih letih uvedli oralne analgetike in



psihoterapevtike morfinskega tipa. Ne le, da je bilo treba prepričati proizvajalca, v Sloveniji je bilo treba uveljaviti pobudo in spremeniti zakonodajo, ki teh vrst zdravil ni predvidevala. Na podoben način so različni proizvajalci Medisu zaupali več kot 100 originalnih zdravil, ki jih sicer v Sloveniji najbrž ne bi bilo ali bi prišla z zamudo.

Mag. Strnad je tudi aktivno sodeloval v različnih skupinah za spremembe; sooblikoval je splošno zakonodajo o zdravilih in medicinskih pripomočkih bodisi kot direktor Medisa bodisi kot član različnih združenj. Bil je pobudnik in tudi predsednik poslovnih združenj, nazadnje Sekcije veletrgovcev z zdravili na debelo pri Trgovinski zbornici Slovenije. Od leta 2006 je član nadzornega odbora Slovensko nemške gospodarske zbornice in od leta 2020 tudi njegov predsednik. Poleg tega že ves čas pomaga pri upravljanju, financiranju in organiziranju številnih novih (start-up) podjetij. Pri projektih, ki jih je izvajalo SFD, je Tone Strnad aktivno sodeloval kot predsednik ali član različnih komisij in organizacijskih odborov, nekatere pa moralno in finančno podpira. V SFD je več let vodil Farmaceutske plese, pomagal pri organizaciji teniških turnirjev za farmacevte in organizaciji Farmaski. K strokovnim prispevkom sodi tudi generalno sponzorstvo Medisa za pripravo slovenskega Farmaceutskega terminološkega slovarja, ki je eden od temeljev slovenskega farmacevtskega izrazja. Že dolga leta podpira tudi izdajanje glasila Študentske sekcije Slovenskega farmacevtskega društva Spatula.

Za dolgoletno uspešno delo v SFD je leta 2002 prejel Minařikovo priznanje. A priznanja podeljuje tudi Medis in to najuspešnejšim raziskovalcem – farmacevtom in zdravnikom, imenovana International Medis Awards for Medical Research, ki jih bodo letos podelili že osmič.

Ko se ozremo nazaj na njegove številne vloge in predvsem na vlogo farmacevta, vidimo, da je več kot upravičeno stal na odru za nagrajence. Tonetu Strnadu Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minařikovo odličje 2020 za zavzeto podporo SFD ter prispevek k družbenemu in kulturnemu razvoju farmacevtov in farmacije v Sloveniji. Iskreno čestitamo!



UTEMELJITVE ZA PODELITEV MINAŘIKOVIH PRIZNANJ 2020



Prejemniki priznanj SFD 2020 (od leve proti desni): Matjaž Tuš (predsednik SFD), Tanja Tomšič, Marjetka Korpar, Alenka Hohler, Irena Debeljak, Marko Anderluh, Julijana Kristl (predsednica OPDP), Tone Strnad (prejemnik Minařikovega odličja 2020).

Prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Marko Anderluh je član SFD že od študentskih let. Diplomiral je leta 2000 in doktoriral leta 2004 na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani (FFA UL) in se nato izpopolnjeval na Univerzi v Milanu. V naziv redni profesor za farmaceutsko kemijo je bil izvoljen leta 2017, od 2019 pa je prodekan za študijsko področje. Med sodelavci in študenti na UL FFA je poznan kot izvrsten pedagog in raziskovalec zaradi izjemne interdisciplinarnе razgledanosti in raziskovalne uspešnosti. Bil je mentor več kot 40 magistrantov farmacije in trem doktorjem farmaceutskih znanosti, pet jih ima v postopku. Skupaj z raziskovalno skupino je objavil več kot 90 znanstvenih člankov, štiri patente in vodil deset projektov. Dosegel je več kot 1000 citatov (po WoS). V letu 2017 se je od mnogih osvojenih kemijskih sintez preusmeril k načrtovanju povsem novih učinkovin na osnovi ogljikovih hidratov in postal vodja EU-projekta PhD4GlycoDrug v sodelovanju s petimi uveljavljenimi evropskimi univerzami.

Marko Anderluh je aktiven član SFD, Sekcije za farmaceutsko kemijo in Ljubljanske podružnice. Na nivoju SFD je pokazal organizacijske sposobnosti in občutek za po-

vezovanje že kot član in kasneje podpredsednik. Uvedel je številne nove pristope za portoroški simpozij in predavanja za farmacevtske tehnike. Bil je med soustanovitelji Sekcije za farmaceutsko kemijo in jo sedem let uspešno vodil in razvijal. Kot predsednik organizacijskega odbora 25. simpozija za medicinsko kemijo (*European Federation of Medicinal Chemistry*; EFMC) je dr. Marko Anderluh leta 2018 organiziral in poskrbel skupaj s SFD in pod pokroviteljstvom EFMC, da je bil simpozij v Ljubljani dobro obiskan in uspešen.

Marko Anderluh je prejemnik Minařikovega priznanja 2020 za vsestransko dolgoletno delovanje v društvu in izven, usmerjeno predvsem v razvoj farmacevtske kemije in študija farmacije ter h kreptivi socialne dimenzije farmacije v Republiki Sloveniji. Čestitamo!

Irena Debeljak, rojena Dermelj, mag. farm.

Irena Debeljak je zaključila študij farmacije na Univerzi v Ljubljani leta 1967 in postala članica SFD. Ves čas se je zavzemala za dobrobit pacientov in farmacevtske stroke. V času pomanjkanja zdravil, kemikalij, medicinskih pripomočkov in opreme je vidno vplivala na zago-

tavljanje preskrbe s tem materialom. Na različnih področjih delovanja je zavzeto predstavlja poslanstvo poklica magistra farmacije, tudi na področju alternativne medicine. Irena Debeljak je bila med glavnimi pobudniki ustanovitve Združenja zastopnikov in predstavnikov farmacevtske industrije in njegova podpredsednica v letih 1995–1999.

Na njeno pobudo je skladatelj Primož Ramovš ustvaril skladbo in avizo za farmacevtski simpozij v Portorožu, ki je bil prvič izveden ob 22. skupščini SFD maja 1997. V letu 2021 je skupaj s kolegicama Darjo Frankič in Bredo Kosirnik poskrbela tudi za nov zvočni posnetek kongresnega aviza na podlagi notnih zapisov skladatelja Ramovša.

Bila je ustanovna članica Sekcije za zgodovino farmacije pri SFD, kjer je še izredno aktivna. Pri pisanju monografije Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem je bila koordinatorica za farmacevtsko področje. V prvi knjigi s podnaslovom »Medicina skozi čas, javno zdravstvo, farmacija« je posebej natančno opisan razvoj lekarništva in farmacevtske industrije. Kot članica drugih društev vedno zavzeto predstavlja poslanstvo poklica magistra farmacije na različnih področjih delovanja, tudi na področju alternativne medicine. Je ljubiteljica glasbe, plesa in tudi dobrotelost ji ni tuja.

Irena Debeljak na njeni življenjski poti vodi iskren in aktiven pristop k delu in organizaciji ter povezovanju različnih strokovnih področij, poudarja pa tudi pomembnost medgeneracijskega sodelovanja, zato ji SFD podeljuje Minaříkovo priznanje 2020. Čestitamo!

Andreja Hohler, mag. farm., spec. lek. farm.

Andreja Hohler se je leta 1990 vpisala na študij farmacije na Fakulteto za farmacijo Univerze v Ljubljani. Opravljala je obveznosti farmacevta receptarja v lekarni Slovenske Kojnice in po potrebi tudi v drugih lekarnah zavoda. Pri tem je spoznala specifično delo v manjših in večjih organizacijskih sredinah. Leta 2006 je zaključila specializacijo iz lekarniške farmacije in bila leta 2009 imenovana za področno mentorico študentom farmacije in farmacevtskim tehnikom. V letu 2017 je pridobila na LZS kompetenco za izvajanje farmakoterapijskega pregleda.

Leta 2011 je sprejela izziv vodenja Lekarne Slovenske Kojnice, ki jo uspešno vodi še danes. Uspela je izboljšati organizacijo dela v enoti, učinkovito obvladovati stroške, motivirati in voditi sodelavce do načrtovanih poslovnih rezultatov in izboljšala sodelovanje s sosednjimi lekarniškimi enotami ter stkala vezi dobrega sodelovanja z lokalno skupnostjo.

Andreja Hohler je poznana v Celjski regiji in širše. Svoje bogato strokovno znanje prenaša na laično javnost, predstavlja poklic osnovnošolcem, sodeluje na področju preventivnih zdravstvenih projektov, piše članke za lokalni časopis, sodeluje v oddajah na radiu, predava društvom in zdravstvene delavce obvešča o novostih na trgu zdravil. Občasno odgovarja na vprašanja uporabnikov lekarniških storitev na spletnem naslovu Celjskih lekarn. Napisala je samostojno poglavje v priročniku Samozdravljenje, aktivno se je udeležila več mednarodnih kongresov in sodelovala pri projektu Dan slovenskih lekarn.

Andreja Hohler je predana svojemu poklicu, z zavzetostjo in proaktivnostjo uspešno promovira lekarniško dejavnost in dejavnost farmacevta svetovalca, zato ji SFD podeljuje Minaříkovo priznanje 2020. Čestitamo!

Dr. Marjetka Korpar, mag. farm., spec. klin. farm.

Marjetka Korpar, rojena Pal, prihaja s Ptujja. Na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani je bila odlična študentka, po končanem študiju se je zaposlila kot magistra farmacije v Javnem zavodu Lekarne Ptuj, kjer dela še danes. Specializacija iz klinične farmacije ji omogoča delo tudi v ambulanti farmacevta svetovalca v Zdravstvenem domu Ptuj. Ob delu je vpisala podiplomski doktorski program Biomedicinska tehnologija na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru in doktorirala leta 2014. Leta 2010 je bila na Medicinski fakulteti v Mariboru prvič izvoljena v naziv asistentke za predmetno področje "farmakologija s toksikologijo" in pet let izvajala vaje. Je mentorica v lekarniški dejavnosti in članica Komisije za zaključno preverjanje znanj za pridobitev kompetence za pregled uporabe zdravil pri Lekarniški zbornici Slovenije.

Ves čas deluje povezovalno med medicino in farmacijo; teoretično znanje povezuje s strokovnim vsakdanjim delom v lekarni. Marjetka Korpar je napisala dve poglavji v priročniku Samozdravljenje, ki je izšel leta 2011, sodeluje pri pripravi strokovnih prispevkov v domačem okolju ter pri projektu Dan slovenskih lekarn. Je članica organizacijskega odbora simpozija Sekcije farmacevtov javnih lekarn in gostujoča urednica Farmacevtskega vestnika, ki izide ob teh simpozijih.

Marjetka Korpar je s svojim delom kot vodja lekarnice Ptuj, asistentka na Medicinski fakulteti v Mariboru, pa tudi kot predavateljica na izobraževanjih in avtorica znanstvenih in strokovnih prispevkov, mentorica dijakom, študentom in lekarniškimi farmacevtomter kot farmacevtska svetovalka veliko prispevala k delovanju, razvoju in ugledu lekarniške stroke, zato ji SFD podeljuje Minaříkovo priznanje 2020. Čestitamo!



Tanja Tomšič, mag. farm., spec. klin. farm.,

Tanja Tomšič je zaključila Fakulteto za farmacijo Univerze v Ljubljani leta 2008, specializacijo iz klinične farmacije pa 2013. O klinični farmaciji je razmišljala že v času diplomskega študija, saj si jo je izbrala za temo magistrske naloge, ki jo je opravila v Veliki Britaniji, nato pa jo nadgrajevala v različnih okoljih primarnega, sekundarnega in terciarnega zdravstva. Začela je v Splošni bolnišnici Novo mesto, kjer je vzpostavila nove storitve klinične farmacije in sodelovala pri razvojni nalogi Kakovostno predpisovanje zdravil in ambulante farmacevtov svetovalcev. Bila je ena izmed tistih, ki so utirali pot za financiranje te storitve v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja. V tej smeri je svojo poklicno pot tudi nadaljevala, in sicer je kot prva klinična farmacevtka v Sloveniji za polni delovni čas opravljala farmakoterapijske preglede v ambulanti farmacevta svetovalca v Zdravstvenem domu Ljubljana in preko širšega sodelovanja z zdravniki utemeljevala prednost kliničnega farmacevta v zdravstvenem timu tudi na primarni ravni. Leta 2019 se je zaposlila v bolnišnični lekarni UKC

Maribor, kjer je primarno usmerjena na področje protimikrobnega zdravljenja in je zato imela pomembno vlogo pri reševanju številnih izzivov in neznank ob pandemiji covid-19. V vseh teh različnih okoljih je mag. Tomšič poznana kot vestna, delavna in strokovno odlična klinična farmacevtka.

Tanja Tomšič svoje delo, znanje in izkušnje rada podaja strokovni in laični javnosti. Poleg številnih strokovnih predavanj in delavnic, namenjenih kolegom farmacevtom, je bila predavateljica tudi na strokovnih srečanjih izvajalcev zdravstvene nege in zdravnikov, pa tudi v rednem podiplomskem izobraževanju specializantov družinske medicine. Je mentorica specializantom klinične farmacije in somentorica magistrskih nalog študentov farmacije.

S strokovno odličnostjo je Tanja Tomšič prispevala k prepoznavnosti kliničnih farmacevtov v širši družbeni skupnosti, s samoiniciativnostjo, pogumom in širokim pogledom prijaznega in toplega človeka pa navdihuje in spodbuja kolege, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje 2020. Čestitamo!



Predsednik SFD Matjaž Tuš je podelil Minařikovo priznanje za leto 2020 bodočemu predsedniku SFD Marku Anderluhu.



Vokalna skupina Jazzva je s svojim pevskim nastopom počastila nagrajence in vse prisotne.

UTEMELJITEV ZA PODELITEV MINAŘIKOVEGA ODLIČJA 2021

**Svetnica, asist.
Monika Sonc, mag.
farm., spec. klin. farm.**

Monika Sonc je svojo poklicno pot začela kot farmacevska tehničarka leta 1982 in od leta 1987 naprej kot magistra farmacije v lekarni Onkološkega inštituta Ljubljana (OI LJ), ki jo uspešno vodi od leta 2003. Že zelo zgodaj je prepoznala pomembnost znanja in sodelovanja za napredek strokovnega področja. V ta namen se je aktivno vključevala v strokovna združenja in delovne skupine na nacionalnem in mednarodnem nivoju. Njeni glavni prioriteti, ki jima je ostala zvesta tekom celotne poklicne poti sta razvoj klinične in onkološke farmacevske dejavnosti.

Monika Sonc je bila med pobudniki za ustanovitev Sekcije kliničnih farmacevtov pri SFD leta 1997 in bila soglasno izvoljena za prvo predsednico. Aktivno je zastopala klinične farmacevte v SFD, različnih delovnih telesih Lekarniške zbornice Slovenije, Ministrstva za zdravje Republike Slovenije (MZ RS) in v Evropskem združenju kliničnih farmacevtov (ESCP). Prizadevala se je predvsem za opredelitev nalog in opravil kliničnih farmacevtov, postavitve programa specializacije iz klinične farmacije in uvedbo predmeta klinična farmacija v univerzitetni študijski program farmacije ter za stalno izpopolnjevanje članov. Sekcijo je vodila do leta 2005, od takrat aktivno sodeluje kot članica odborov Sekcije za organizacijo strokovnih in znanstvenih simpozijev, večkrat pa tudi kot vabljen predavateljica. Vedno si je v okviru svojih pristojnosti in zmožnosti prizadevala za prepoznavnost bolnišničnega farmacevta in onkološke farmacevske dejavnosti med svojimi kolegi, med zdravstvenimi delavci in sodelavci ter v širši javnosti.

Na področju onkološke farmacevske dejavnosti je s svojo samoiniciativnostjo, prodornostjo, vztrajnostjo in doslednostjo omogočila razvoj in napredek, saj se ni ustavila pred nobenim izzivom. Tako predstavlja lekarna Onkolo-



škega inštituta Ljubljana danes primer dobre prakse ne le v državi, temveč tudi v regiji in v Evropi. Pod njenim vodenjem so v lekarni prvi v državi organizirali in implementirali napredne in zahtevne nove storitve in dejavnosti. Sem sodita med drugim centralizirana priprava protitumornih zdravil, ki je informacijsko podprta (digitalizirana) vse od naročanja do izdaje, ter individualna aseptična priprava analgetičnih mešanic za posamezne bolnike. V zadnjem letu so dobro organizirano dejavnost še oplemenitili z robotizacijo priprave citostatičnih zdravil. Magistra Sonc je bila pobudnica za pripravo in posodobitev Standardov kakovosti za področje onkološke farmacevske dejavnosti na Zdravstvenem svetu MZ RS, ki omogočajo vzpostavitev sistema kakovosti ter ocenjevanje in zagotavljanje kakovosti onkoloških lekarn v okviru bolnišnic. Certificiranje lekarn ob upoštevanju standardov ne poveča le ugleda lekarn, temveč, kar je po mnenju magistre Sonc najpomembnejše, koristi bolnikom, ki imajo pravico do izčrpane in kvalificirane oskrbe in zdravljenja s protitumornimi učinkovinami.

Obsežna bibliografija magistre Sonc priča o njeni predanosti ne le stroki in poklicu, temveč tudi prenosu znanja, izkušenj in dobrih praks svojim kolegom in drugim zdravstvenim delavcem. Aktivno je sodelovala kot vabljen predavateljica na številnih domačih in mednarodnih kongresih, šolah in izobraževanjih. Kot mentorica na usposabljanjih, pripravništvih in specializacijah je zaznamovala karierno pot res velikemu številu študentov farmacije, specializantov klinične farmacije in farmacevtskih tehnikov.

Monika Sonc je aktivna tudi na mednarodnem področju. Za njene zasluge in aktivnosti kot dolgoletne podpredsednice Evropskega združenja za onkološko farmacijo ji je omenjeno združenje v letu 2016 podelilo priznanje »Klaus Meier award«. Njen prispevek k razvoju dejavnosti so prepoznali tudi na MZ RS in ji podelili naziv svetnice v zdravstvu.

Moniki Sonc Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minařikovo odličje 2021 za posebne zasluge za razvoj slovenske klinične in onkološke farmacevske dejavnosti ter prizadevno delo v SFD. Iskreno čestitamo!



UTEMELJITVE ZA PODELITEV MINAŘIKOVIH PRIZNANJ 2021



Prejemniki priznanj SFD 2021 (od leve proti desni): Miha Homar, Vesna Bizjak, Martina Perharič, Matjaž Tuš (predsednik SFD), Monika Sonc (prejemnica Minařikovega odličja 2021), Julijana Kristl (predsednica OPDP), Tanja Zorin, Karmen Grom.

Vesna Bizjak, mag. farm., spec. klin. farm

Vesna Bizjak se je zaposlila v lekarni Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana (UKCLJ) leta 2002 po končanem študiju na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Sodeluje tudi pri obravnavi bolnikov na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja, predvsem na področju virusa Hepatitis C in HIV. Spodbuja timski pristop pri reševanju izzivov bolnišnične farmacije, uspešno objavlja in predava na temo okužb, protimikrobnih in protiparazitnih zdravil in njihovih toksičnih vplivov na jetra. Je aktivna članica Komisije za antibiotike v UKCLJ, kjer v interdisciplinarnem timu prispeva k učinkoviti, smotni in varni uporabi protimikrobnih zdravil ter preprečevanju odpornosti mikroorganizmov nanje. Vesna Bizjak je aktivna v domačem in mednarodnem prostoru. V Sekciji bolnišničnih farmacevtov pri SFD je bila več let aktivna v izvršnem odboru, od letos pa je njena predsednica. Bolnišnične lekarne zastopa v Lekarniški zbornici Slovenije in tudi v Zdravstvenem svetu pri Ministrstvu za zdravje RS. Leta 2014 se je aktivno vključila v Evropsko združenje bolnišničnih farmacevtov (*European Association of Hospital Pharmacists*, EAHP), ki predstavlja in razvija bolnišnično farmacijo v Evropi. Zaradi angažira-

nosti in zavzetosti so Vesno Bizjak izbrali v različne delovne skupine EAHP, med drugim je leta 2016 postala ambasadorka za implementacijo Evropskih izjav o bolnišnični farmaciji (*The European Statements of Hospital Pharmacy*), ki izražajo skupno dogovorjene cilje, h katerim bi morali strmeti vsi evropski zdravstveni sistemi za zagotavljanje kakovosti bolnišničnih lekarn. V zvezi s tem podpira idejo EAHP o skupni evropski specializaciji iz bolnišnične farmacije.

Prava kombinacija temperamenta, strokovne angažiranosti in želje po spremembah Vesni Bizjak omogočajo zastopati bolnišnično farmacevtsko dejavnost samozavestno in suvereno ter povezovalno v najširšem pomenu besede. Vedno je pripravljena priskočiti na pomoč in najti rešitev. Kot pravi sama: »Čeprav pomaga kolegu farmacevtu, zdravniku ali medicinski sestri, v vsakem primeru je pomoč namenjena bolniku«.

Vesna Bizjak svoje delo opravlja z veliko predanostjo. Zavzema se za sodelovanje znotraj in med strokami, ob čemer se trudi, da bolnišnična farmacija ne zaostane v razvoju in prepoznavnosti, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje 2021. Čestitamo!

Karmen Grom, farm. tehnik

Karmen Grom se je zaposlila kot farmacevtska tehničarka leta 1983. Dela v Javnem zavodu Mestne lekarne, v enoti Litija. Že več kot 20 let konstruktivno sodeluje pri izvajanju aktivnosti Sekcije farmacevtskih tehnikov pri SFD. Pri tem so ji v veliki meri pomagale izkušnje, ki si jih je nabrala pri delovanju v sindikatih, saj je bila od 1994 do 2005 predsednica Konference lekarn pri Sindikatu zdravstva in socialnega varstva Slovenije (SZSVS) in članica Republiškega odbora SZSVS. V tej funkciji je aktivno sodelovala pri spremembah in dopolnitvah Kolektivne pogodbe za dejavnost zdravstva in socialnega varstva ter se zavzemala za pravice lekarniških delavcev in prepoznavnost lekarniške stroke na državnem nivoju. Za svoje delo v okviru sindikata je leta 2000 prejela Zlato odličje, najvišje državno priznanje Sindikata zdravstva in socialnega varstva Slovenije.

V osmih letih vodenja Sekcije farmacevtskih tehnikov je Karmen Grom tradicionalne aktivnosti nadgradila z večjim številom srečanj. Kot prva med farmacevtskimi tehnikami je sprejela izziv in na simpoziju na Rogli leta 2007 svojim stanovskim kolegom v obliki predavanja predstavila delo v Galenskem laboratoriju, kjer je bila takrat zaposlena. Na simpoziju farmacevtskih tehnikov Srbije na Zlatiboru leta 2015 je nastopila s predavanjem Farmacevtski tehnik v Sloveniji.

Prepričljiv in suveren nastop je Karmen Grom omogočil uveljavitev številnih idej tudi na zakonodajnem področju: v Zakonu o lekarniški dejavnosti je poklic farmacevtskega tehnika ohranil svoj status in pridobil možnost dodatnega izobraževanja. Farmacevtski tehnik s specialnimi znanji je novo delovno mesto v seznamu delovnih mest po Kolektivni pogodbi za dejavnost zdravstva in socialnega varstva Slovenije. Karmen Grom ohranja dobro sodelovanje tudi s kolegi izven naših meja, tako na ozemlju bivše domovine kot s kolegi iz držav, ki so vključene v Evropsko združenje farmacevtskih tehnikov (EAPT) in podpira prizadevanja te organizacije, da bi poklic farmacevtskega tehnika postal reguliran poklic znotraj EU.

Karmen Grom je predana poklicu farmacevtskega tehnika, dobra sogovornica, nastopa z argumenti in ima dolgoletne izkušnje. Njena prioriteta je zadovoljstvo farmacevtskih tehnikov, njihova pripadnost društvu, povezanost, kolegialnost in sodelovanje, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje 2021. Čestitamo!

Na svečani podelitvi priznanj se je ob upoštevanju covid ukrepov zbralo lepo število udeležencev simpozija in vabljenih gostov.

Dr. Miha Homar, mag. farm.

Miha Homar je diplomiral (2002) in doktoriral (2007) na Fakulteti za farmacijo, Univerze v Ljubljani. Proučeval je mikrodcelce z nanooblogo, mikrokapsule s samomikroemulgirajočimi jedri za peroralno uporabo in mikrodcelce s talinami. Eno leto se je izpopolnjeval v Franciji na Univerzi v Lillu. Po doktoratu mu je Evropska mreža farmacevtskih znanosti GALENOS podelila listino *Euro-PhD in Advanced Drug Delivery*. Na Fakulteti za farmacijo je bil večkrat habilitiran kot asistent za farmacevtsko tehnologijo. S fakulteto je povezan tudi sedaj, ko je zaposlen v Leku, predvsem kot somentor številnih raziskovalnih, diplomskih ali magistrskih nalog, s čimer pomembno prispeva k predajanju znanja na mlajše generacije, kakor tudi k povezovanju in prenosu znanja med industrijo in univerzo.

Pri delu v Leku v Razvojnem centru Slovenija je Miha Homar samostojen, zelo kreativen in samoiniciativen, je neizmerno predan farmacevtski tehnologiji tako na svojem delovnem mestu, kot tudi širše. Je izjemno inovativen in prodoren raziskovalec, ki prepoznava prihajajoče trende v svetovni farmacevtski tehnologiji in jih vsakodnevno testira, razvija in vpeljuje v razvojne procese. Njegova inovativnost se odraža v objavljenih člankih s področja farmacevtske tehnologije, tako v slovenskih kot tujih znanstvenih revijah. Je soavtor dveh podeljenih patentov in osmih patentnih prijav. S SFD ga povezuje dolgoletno članstvo v Sekciji farmacevtskih tehnologov, kjer sodeluje pri organizaciji vsakoletnih tehnoloških simpozijev.

V prostem času predstavlja poklic farmacevta na osnovni šoli svojih otrok in jih navdušuje za študij farmacije. Je spreten plezalec po strmih planinskih stenah.

Mihi Homarju za izjemno zavzeto razvojno delo, povezovanje in prenos znanja med industrijo in univerzo ter vsestransko aktivno sodelovanje z društvom, podeljuje SFD Minařikovo priznanje 2021. Čestitamo!



Dr. Martina Perharič, mag. farm.

Martina Perharič je poklicno pot po diplomi na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani leta 1990 začela kot raziskovalka na Inštitutu za patološko fiziologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer je leta 1998 doktorirala na področju temeljnih nevroloških ved.

Zaposlila se je v farmacevtskem podjetju Hoechst, kasneje Aventis kot vodja terapevtskih področij za uvajanje inovativnih zdravil. Leta 2001 je prevzela vodenje sektorja Farmaceutika v podjetju Medis, kjer je sodelovala pri razvoju lastnih OTC-zdravil in internacionalizaciji poslovanja vse do leta 2018, ko je postala generalna direktorica Medisa. Pod njenim vodstvom si skupine farmacevtov in drugih strokovnjakov prizadevajo s farmacevtskimi proizvajalci doseči dogovore za uvedbo najnovejših zdravil v Sloveniji in še drugih 14 državah. Njen največji doprinos zagotovo je, da je Medis v zadnjih 20 letih omogočil bolnikom zdravljenje z vsaj 100 zdravili, ki jih pred tem ni bilo na teh tržiščih.

Martina Perharič je bila soustanoviteljica in prva urednica revije Naša lekarna. Od 2009 do 2013 je bila vabljen predavateljica za predmet »Marketing v zdravstvu« na podiplomskem študiju Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani. Bila je tudi ena od idejnih ustanoviteljev nagrad International Medis Awards za raziskovalne dosežke v medicini in farmaciji. Na takšen način osveščajo širšo javnost o pomembnih dosežkih in spodbujajo sodelavce k inovacijam in ciljem v duhu odgovornosti za oskrbo bolnikov z zdravili. Združenje Manager je dr. Martini Perharič januarja 2020 podelilo priznanje Artemida za ustvarjalno vodenje, razvoj podjetniške kulture in prilagajanje novi realnosti.

Martina Perharič se vedno zavzema za spodbujanje mladih h kreativnemu delu, za prepoznavnost in uveljavitev farmacevtov in SFD ter za krepitev farmacije in zdravstva kot celote, tudi s spodbujanjem povezovanja ob organizaciji društvenih predavanj in srečanj. Je ambiciozna, dinamična in zanesljiva, z veliko znanja in izkušenj ter vedno znova dokazuje, kako lahko skupaj pomembno vplivamo na zdravje ljudi ter pozitivno prispevamo k družbi in okolju. SFD ji zato podeljuje Minařikovo priznanje 2021. Čestitamo!

Na koncu so se fotografirali prejemniki priznanj Slovenskega farmacevtskega društva za leti 2020 in 2021 s predsednikom SFD in predsednico OPDP, ki sta bila zadnjič v tej vlogi.

Tanja Zorin, mag. farm., spec. klin. farm.

Tanja Zorin, magistra farmacije, specialistka klinične farmacije, je članica SFD od leta 1995. Po diplomi leta 1998 se je zaposlila kot lekarniški farmacevt v Javnem zavodu Celjske lekarne, enoti Rogaška Slatina in v Rogatcu. Po končani specializaciji iz klinične farmacije 2004, v kateri je podrobneje preučevala vpliv inzulina glargina na zdravljenje sladkorne bolezni tipa I, je ostala lekarniški farmacevt.

Po umestitvi dejavnosti farmacevta svetovalca je leta 2017 začela opravljati storitve farmakoterapijskega pregleda v Zdravstvenih domovih Šentjur ter Šmarje pri Jelšah, kamor sodita tudi dva domova starejših občanov (Pegazov dom v Rogaški Slatini in Dom upokojencev Šmarje pri Jelšah). Na potencialno neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih je opozorila že pred tem s preglednim člankom v Farmacevtskem vestniku.

Že petnajst let redno sodeluje s predavanji za laično javnost v okviru Točke zdravja v Celju in Rogaški Slatini, na zdravstveno-vzgojnih delavnicah v okviru ZD Šmarje in Centra za krepitev zdravja Šentjur, piše prispevke za lokalne medije in strokovno javnost.

Je tudi mentorica študentom farmacije na praktičnem usposabljanju, zelo predana poklicu, ki ga uspešno promovira v svojem okolju in širše. Kot farmacevtka svetovalka svetuje s področja preventive in predlaga najboljše zdravljenje z zdravili za posameznega pacienta, s tem pa ohranja pomen in ugled poklica specialista klinične farmacije. Tanji Zorin SFD podeljuje Minařikovo priznanje 2021. Čestitamo!



Prejemniki pohval, ki so jih podelile podružnice in sekcije v letu 2020

Celjska podružnica

Frida Novak, mag. farm.
Vesna Holeček, mag. farm.

Sekcija za zgodovino farmacije

Lovro Dermota, mag. farm.
prof. dr. Borut Božič, mag. farm.
Irena Debeljak, mag. farm.

Študentska sekcija

Eva Velimirović

Sekcija farmacevtov javnih lekarn

Maša Koritnik Zadavec, mag. farm., spec.
izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.
dr. Marjetka Korpar, mag. farm., spec.
Patricija Dolinar, mag. farm.
Andrea Šetina, mag. farm.

Sekcija seniorjev

Marija Vrtačnik, mag. farm.

Sekcija bolnišničnih farmacevtov

Simona Mitrovič, mag. farm., spec.
Mateja Babič, mag. farm., spec.
Jure Bračun, mag. farm., spec.
Tina Benedejčič, mag. farm.
Katja Mihovec, mag. farm.
Demetrij Petrica, mag. farm., spec.

Prejemniki pohval, ki so jih podelile podružnice in sekcije v letu 2021

Sekcija farmacevtov javnih lekarn

Patricija Dolinar, mag. farm.
Andrea Šetina, mag. farm.
Iva Horvat, mag. farm.

Ljubljanska podružnica

Nuša Japelj in Nejc Ajlec v imenu Študentske sekcije SFD in Društva študentov farmacije

Študentska sekcija

Anže Zidar

Primorska podružnica

Karmen Bončina, mag. farm., spec.

Sekcija kliničnih farmacevtov

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



Zahvala

Uredništvo Farmacevtskega vestnika se iskreno zahvaljuje avtorjem in recenzentom za kakovostne prispevke, ki so nas tudi v letu 2021 informirali o novih spoznanjih v farmaciji in nas oborožili z znanjem, ki ga vsak na svojem področju s pridom uporablja pri delu danes. Za jutri pa – pišite in raziskujte, veselimo se vaših novih prispevkov! Zlasti vas spodbujamo k pisanju originalnih znanstvenih člankov, ki bodo še povečali ugled naše strokovne revije, ki izhaja že 72 let.

Izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, glavna urednica Farmacevtskega vestnika

Članke, objavljene v letu 2021, so recenzirali:

Alenka Kovačič • Alenka Šmid • Alenka Zvonar Pobirk • Aleš Berlec • Aleš Obreza • Ana Banović Koščak
 Ana Kodrič • Andrej Perdih • Barbara Koder • Bojan Madjar • Boštjan Martinc • Darija Mateja Strah • Darja Arko
 Dunja Urbančič • Eda Vrtačnik – Bokal • Igor Locatelli • Janja Jazbar • Julijana Kristl • Jure Knez • Lea Knez
 Luka Peternel • Maja Petre • Maja Remškar • Manja Kurečič • Marija Bogataj • Marija Petek Šter
 Marjetka Korpar • Marko Likon • Marko Saje • Martina Hrast • Peter Molek • Maša Bošnjak • Matej Zadravec
 Matjaž Ravnikar • Miha Homar • Mirjam Gosenca Matjaž • Mirjana Gašperlin • Mitja Kos • Mitja Pohlen
 Mojca Kerec Kos • Mojca Lunder • Nanča Čebbron Lipovec • Nejc Horvat • Nina Kočevar Glavač • Nina Pisk
 Odon Planinšek • Pegi Ahlin Grabnar • Petra Kocbek • Petra Kotnik • Samo Kreft • Sara Kenda
 Špela Bernik Golubič • Špela Žerovnik • Špela Zupančič • Tihomir Tomašič • Tomaž Velnar • Tomaž Vovk
 Tomislav Laptoš • Urška Nabergoj Makovec • Žiga Jakopin

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA V LETU 2022

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SFD V LETU 2022.

Predloge za prejem društvenih priznanj v letu 2022 morajo podružnice in sekcije SFD vložiti v skladu z določili Pravidnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva v obdobju od datuma objave razpisa do vključno

31. januarja 2022.

Predlogi morajo biti pripravljene na obrazcih, ki so objavljeni na spletni strani **www.sfd.si**, zavihek »O društvu/Društvena priznanja«. Vlogo sestavlja ustrezno izpolnjen obrazec, utemeljitev, sklep društvenega organa, ki je predlog potrdil, in soglasje kandidata, pri predlogu za Minařnikovo odličje pa tudi bibliografija. V utemeljitvi predlagatelj navede zasluge kandidata pri delovanju društva, pri razvoju farmacije v dobrobit družbe in okolja, skladno s kriteriji, kot so določeni v pravilniku.

Popolno vlogo predlagatelj pošlje v elektronski obliki na naslov **info@sfd.si**,

en podpisan in žigosan izvod pa po navadni pošti na naslov:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana.

ISTROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Novi pristopi preprečevanja srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2/ <i>Novel approaches to cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes</i> (Herman R, Janež A, Jensterle Sever M)	83
Vloga lekarniškega farmacevta pri zdravljenju luskavice – primer nepravilne uporabe peresnika/ <i>The role of the community pharmacist in the psoriasis treatment – a case report of impropriety pen use</i> (Grohar Maležič T)	312
Zdravljenje z zdravili med nosečnostjo in dojenjem – primeri iz prakse/ <i>Drug use during pregnancy and lactation – examples from practice</i> (Rak Namestnik M)	376
Terapija rakavih obolenj pri ženskah (klinična primera)/ <i>Cancer therapy in women (clinical cases)</i> (Eberl A)	381
Primeri bolnic z okužbami urogenitalnega trakta v zunanji lekarni/ <i>Patients with infections of urogenital tract in a community pharmacy</i> (Kukenberger N)	387

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Digitalno zdravstvo v Sloveniji/ <i>Digital health in Slovenia</i> (Cuzak G, Cvirn M)	3
Digitalna preobrazba lekarne na primarni ravni/ <i>Digital transformation in a community pharmacy</i> (Pisk N, Rakuša J)	9
Digitalna preobrazba v lekarniški dejavnosti z vidika bolnišničnih lekarn/ <i>Digital transformation in hospital pharmacies</i> (Laptoš T)	17
mZdravje/mHealth (Horvat N, Janžič A)	24
Množični podatki v farmaciji/ <i>Big data in pharmacy</i> (Jazbar J, Kos M)	31
Umetna inteligenca v zdravstvu in farmaciji/ <i>Artificial intelligence in healthcare and pharmacy</i> (Batková A, Kos M)	38
Uporaba umetne inteligence pri odkrivanju novih učinkovin/ <i>The use of artificial intelligence in drug discovery</i> (Toplak Ž, Proj M)	44
Digitalizacija pri obvladovanju podatkov, procesov in dokumentov v farmacevtskem razvoju generičnih zdravil/ <i>Digitalisation for data, process and document management in pharmaceutical development of generic medicines</i> (Hudovornik G, Korasa K)	51
Digitalna transformacija v farmacevtski industriji/ <i>Digital transformation in the pharmaceutical industry</i> (Kunej P, Pevec N)	58
Principi farmakogenetike – od genetske variabilnosti do terapevtskih priporočil/ <i>Principles of pharmacogenetics – From genetic variability to therapeutic recommendations</i> (Redenšek S, Dolžan V)	90
Tarčna razgradnja proteinov z uporabo himernih molekul/ <i>Utilizing proteolysis-targeting chimeras for targeted protein degradation</i> (Bricelj A, Anderluh M, Sosič I)	100
Od starega zdravila do nove protimikrobne indikacije/ <i>Repurposing old drugs for new antimicrobial indication</i> (Frlan R)	107
Diabetična dislipidemija/ <i>Diabetic dyslipidemia: from pathogenesis to the latest treatment options</i> (Janič M, Lunder M)	115
Rastlinski pripravki za lajšanje simptomov menopavze/ <i>Plant products for the relief of menopause symptoms</i> (Gregorič K, Lanišnik Rižner T, Sinreich M)	125
Mikrobiološka zaščita farmacevtskih izdelkov/ <i>Antimicrobial preservation of pharmaceuticals</i> (Gosenca Matjaž M, Zvonar Pobirk A)	147



Pomen procesa liofilizacije v farmaciji/ <i>Importance of lyophilisation in pharmacy</i> (Bjelošević M, Ahlin Grabnar P)	159
Ekstrakcija s subkritično vodo za pridobivanje rastlinskih ekstraktov/ <i>Subcritical water extraction for the production of plant extracts</i> (Schoss K, Kočevar Glavač N)	167
Tehnološke možnosti za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo s peroralnimi farmacevtskimi oblikami/ <i>Approaches to oral colon-specific drug delivery</i> (Brunec S, Gašperlin M)	173
Nanovlakna za dostavo učinkovin in tkivno inženirstvo/ <i>Nanofibers for drug delivery and tissue engineering</i> (Zidar A, Kristl J, Zvonar Pobirk A)	180
Nanoteranostiki in njihov potencial v personalizirani medicini/ <i>Nanotheranostics and their potential in personalised medicine</i> (Dragar Č, Gašperlin M, Kocbek P)	190
Filtriranje zraka in razvoj obraznih mask iz nanovlaken za zaščito pred virusi/ <i>Air filtration and the development of nanofiber face masks for protection against viruses</i> (Gostiša M, Gostiša J, Gosenca Matjaž M, Kristl J)	199
Profilaktična cepiva na osnovi informacijske RNA proti nalezljivim boleznim/ <i>Prophylactic messenger RNA-based vaccines against infectious diseases</i> (Vencelj A, Bratkovič T)	211
Pomen barierne funkcije za zdravje naše kože/ <i>The skin health and the role of epidermal barrier function</i> (Zvonar Pobirk A)	231
Mikrobiota zdrave kože – zapostavljena zaščitna bariera/ <i>Skin microbiota – neglected protective barrier</i> (Kocbek P)	242
Razkužila in koža/ <i>Disinfectants and the skin</i> (Kumperščak Duh M)	249
Zdravilne rastline za dermalno uporabo – nova znanja in trendi/ <i>Medicinal plants for dermal use – new knowledge and trends</i> (Kočevar Glavač N)	256
Suha koža: vzroki in simptomi/ <i>Dry skin: causes and symptoms</i> (Gosenca Matjaž M)	265
Reševanje težav s kožo v lekarni – nega ali zdravljenje/ <i>Managing skin conditions in a community pharmacy – care or treatment</i> (Čvan M)	273
Bolezni kože, pri katerih lahko glede zdravljenja svetuje tudi magister farmacije/ <i>Skin diseases where a pharmacist can advise on treatment</i> (Drešček M)	281
Atopijski dermatitis pri otrocih/ <i>Atopic dermatitis in children</i> (Točkova O)	291
Sodobno zdravljenje luskavice/ <i>Current treatment options in plaque psoriasis</i> (Marovt M)	299
Kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 – pregled literature/ <i>Cutaneous manifestations in patients with covid-19 – literature review</i> (Ponorac S)	304
Kako izbrati primerno kontracepcijsko metodo/ <i>How to choose an eligible contraceptive method</i> (Pinter B)	323
Vzroki in zdravljenje ženske neplodnosti/ <i>Causes and treatment of female infertility</i> (Kovač V)	337
Miti in resnice o hormonskem nadomestnem zdravljenju/ <i>Myths and truths about hormone replacement therapy</i> (Mlinarič M)	342
Rak pri ženskah/ <i>Women's cancer</i> (Borštnar S)	348
Zdravljenje bipolarnе motnje/ <i>Treatment of bipolar disorder</i> (Čeranić Ninić K)	354
Zdravila brez recepta in prehranska dopolnila za ženske težave/ <i>Over-the-counter medications and dietary supplements for health problems in women</i> (Tomašič M)	360
Izzivi doseganja preskrbljenosti z vitaminom D pri prebivalcih Slovenije/ <i>Challenges in achieving adequate vitamin D status in Slovenian population</i> (Pravst I, Pfeifer M, Žmitek K)	368

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Upravljanje javnih podob vodilnih farmacevtskih podjetij na spletnih družbenih omrežjih/ <i>Management of leading pharmaceutical companies' online social network profiles</i> (Prevolšek A, Kos M)	65
Pogled študentov na izvajanje raziskovalne dejavnosti v okviru praktičnega usposabljanja/ <i>Students' view on the implementation of research activities as part of traineeship</i> (Kodrič A, Horvat N, Locatelli I, Kos M)	132

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

Evropska noč raziskovalcev 2020 na Fakulteti za farmacijo (Mravljak J)	75
Nosno pršilo za zaščito pred okužbo s koronavirusom (SARS-COV-2) (Bjelošević M, Zvonar Pobirk A)	76
Platforma na osnovi tankih filmov, ki omogoča shranjevanje cepiv pri sobni temperaturi (Zvonar Pobirk A, Gosenca Matjaž M)	76
Iztiskanje talin kot metoda priprave filamentov za uporabo v 3D tiskanju (Bjelošević M, Zvonar Pobirk A)	77
S svetlobo aktivirani liposomi za dostavo genske terapije CRISPR (Bjelošević M, Gosenca Matjaž M)	77
1. Kongres ŠSSFD – Moč personalizirane medicine (Krošelj A, Ajlec N)	139
Napredne klinične storitve v lekarnah – hitri testi (Horvat N, Nabergoj Makovec U, Omersel J)	226
Nanotehnologija in cepiva proti koronavirusu (Ahlin Grabnar P)	226

DRUŠTVENE NOVICE

In memoriam, Milan Popovski (Lešnjak MM)	142
46. skupščina in simpozij – poročilo (Tivadar A)	395
Priznanja Slovenskega farmacevtskega društva 2020 in 2021 (Kristl J)	397
Zahvala avtorjem in recenzentom, Razpis za podelitev priznanj 2022	408
Letno kazalo	409
Indeks avtorjev	412



INDEKS AVTORJEV ZNANSTVENIH IN STROKOVNIH ČLANKOV / INDEX OF AUTHORS

Ahlin Grabnar P	159	Lunder M	115
Anderluh M	100	Marovt M	299
Baťková A	38	Mlinarič M	342
Bjelošević M	159	Pevec N	58
Borštnar S	348	Pinter B	323
Bratkovič T	211	Pisk N	19
Bricelj A	100	Ponorac S	304
Brunec S	173	Pravst I	368
Cuzak G	3	Pfeifer M	368
Cvirn M	3	Prevolšek A	65
Čvan M	273	Proj M	44
Čeranić Ninić K	354	Rak Namestnik M	376
Dolžan V	90	Rakuša J	9
Dragar Č	190	Redenšek S	90
Drešček M	281	Schoss K	167
Eberl A	381	Sinreih M	125
Frlan R	107	Sosič I	100
Gašperlin M	173, 190	Točkova O	291
Gosenca Matjaž M	147, 199, 265	Tomašič M	360
Gostiša J	199	Toplak Ž	44
Gostiša M	199	Vencelj A	211
Gregorič K	125	Zidar A	180
Grohar Maležič T	312	Zvonar Pobirk A	147, 180, 231
Herman R	83	Žmitek K	368
Horvat N	24, 132		
Hudovornik G	51		
Janež A	83		
Janič M	115		
Janžič A	24		
Jazbar J	31		
Jensterle Sever M	83		
Kocbek P	190, 242		
Kočevar Glavač N	167, 256		
Kodrič A	132		
Korasa K	51		
Kos M	31, 38, 65, 132		
Kovač V	337		
Kristl J	180, 199		
Kukenberger N	387		
Kumperščak Duh M	249		
Kunej P	58		
Lanišnik Rižner T	125		
Laptoš T	17		
Locatelli I	132		

VABILO

Vljudno vas vabimo, da spremljate našo spletno stran **www.sfd.si**, kjer se lahko prijavljate na dogodke SFD, in sicer tako na simpozije sekcij kot na strokovna izpopolnjevanja, ki jih organizirajo podružnice.



Simpozij Sekcije bolnišničnih farmacevtov pri SFD

OSEBNA VAROVALNA OPREMA

25. november 2021, spletni simpozij



Homeopatska sekcija pri SFD vas obvešča, da je

14. jesenski homeopatski spletni simpozij v sodelovanju s The Other Song International Academy, Mumbai, TaraHomeos centrom in podjetjem Gourmet Vegan z naslovom

**HOMEOPATSKA MINERALNA ZDRAVILA PO SHEMI
PERIODNEGA SISTEMA J. SCHOLTENA**

prestavljen na januar 2022.

Za program simpozija nam je LZS dodelila **3,5 licenčnih točk.**

Kotizacija (z vključenim DDV): **za člane SFD 80 evrov, za ostale pa 100 evrov.**



FARMA-SKI 2022

Sobota, 29. januarja 2022, na smučišču Rogla



Še vedno na voljo:

Spletno izobraževanje S KOMUNIKACIJO NIMAM TEŽAV

3 licenčne točke za magistre farmacije z licenco, za področje KOMUNIKACIJE (kategorija samoizpopolnjevanje s pomočjo multimedijskih programov za učenje na daljavo).

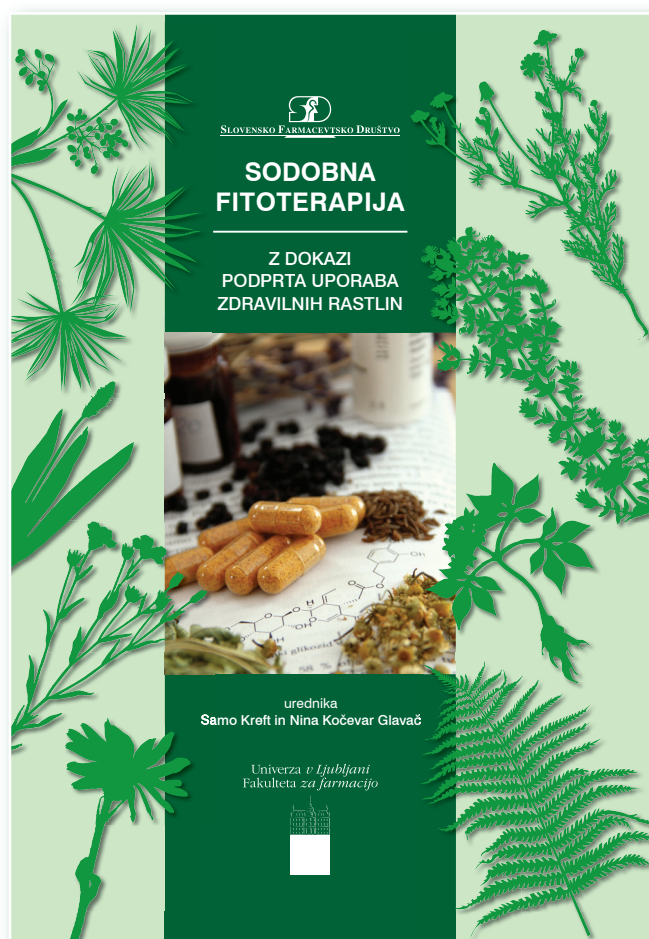
KOTIZACIJA: 80 evrov za člane SFD in 100 evrov za ostale, ki niso člani SFD

www.sfd.si

PONOVNO NA VOLJO

SODOBNA FITOTERAPIJA –

Z DOKAZI PODPRTA UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN



PONATIS 2021

Naročila: tajnistvo@sfd.si

MINERALI, VITAMINI in druge izbrane snovi



Uredniki
Lucija Peterlin Mašič,
Aleš Obreza,
Tomaž Vovk



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

