Farm Vestn 2020; 71: 273–336; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229 november 2020, letnik 71

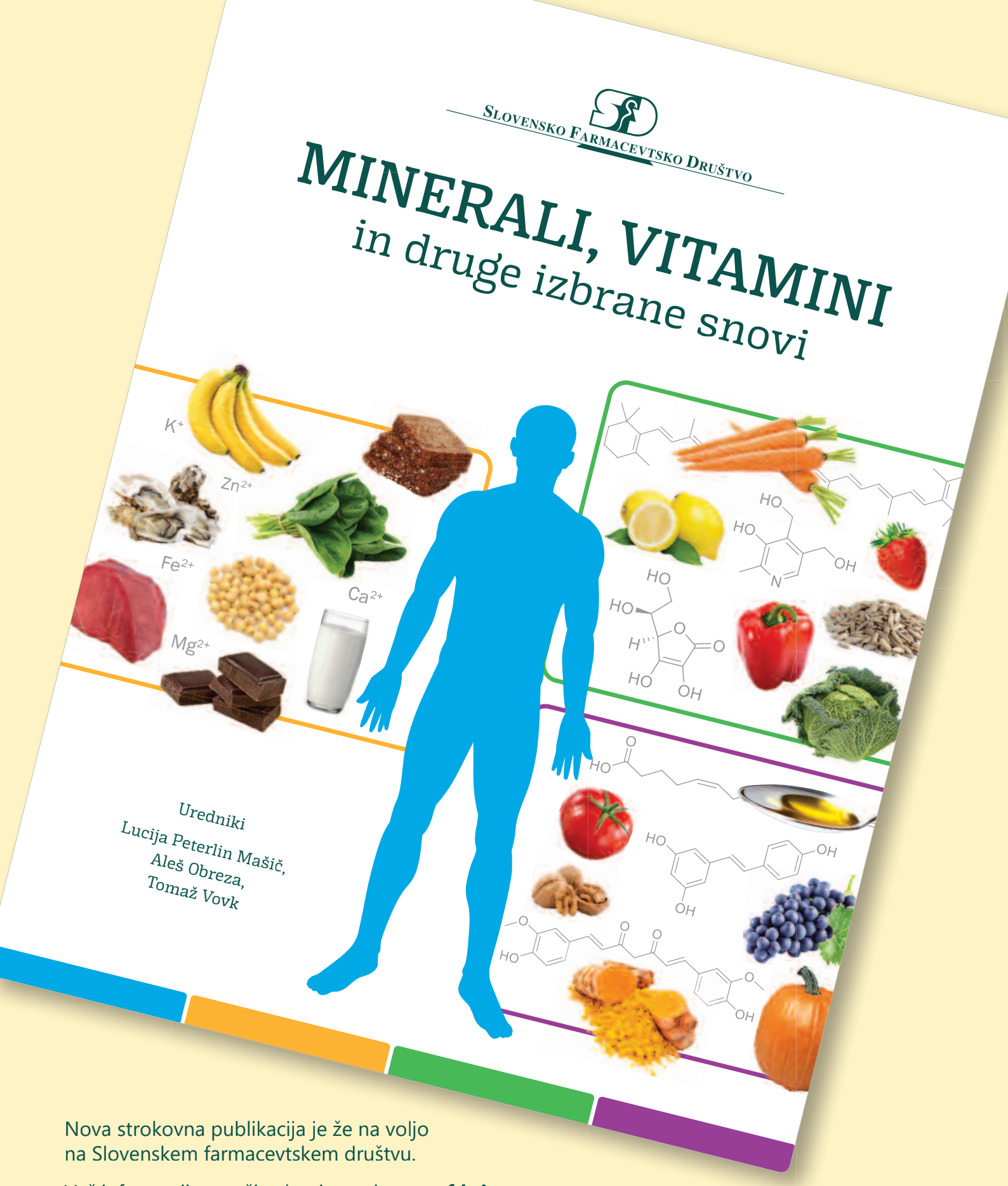
FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
MOŠKI IN ZDRAVILA

Praznujemo 70 let povezovanja.

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana



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

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

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | november 2020 | letnik 71

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar 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 Ilaš
Nina Pisk
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.

Dragi kolegi!

Četrta številka Farmacevtskega vestnika je posvečena moškim. Navadno pri zdravljenju z zdravili spolu ne posvečamo velike pozornosti, vendar pa so določene razlike lahko prisotne. Genetske in hormonske razlike lahko vplivajo na pojavnost nekega obolenja in njegovo simptomatiko, možne so razlike v učinkovitosti in neželenih učinkih zdravljenja z zdravili. Razlikujemo se tudi v samem sprejemanju bolezni, pripravljenosti na spremembe življenjskega sloga in v sodelovanju pri zdravljenju z zdravili.

Testosteron je pomemben pri ohranjanju fizičnega in psihičnega zdravja moških in eden izmed najpogostejših vzrokov njegovega pomanjkanja je pozno nastali hipogonadizem. Spoznali bomo diagnostiko in zdravljenje tega stanja. Pomembno se je tudi zavedati, da je erektilna disfunkcija med drugim lahko posledica zdravljenja z zdravili. Predstavljene so zdravilne učinkovine, katerih neželeni učinki najpogosteje vplivajo na spolno funkcijo pri moških. Moški večinoma še vedno težje spregovorijo o svojih težavah kot ženske, kar predstavlja poseben izziv pri farmacevtski obravnavi zdravstvenih težav pri moških, kot so npr. simptomi spodnjih sečil zaradi povečane prostate, inkontinenca, androgena plešavost in neplodnost. Za samozdravljenju navedenih zdravstvenih težav je na razpolago malo zdravil brez recepta, pri svetovanju uporabe prehranskih dopolnil in tradicionalnih rastlinskih izvlečkov pa je pogosta težava pomanjkanje kakovostnih kliničnih raziskav.

Raziskovalci s Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani v svojem prispevku predstavijo rezultate raziskave o odnosu do zdravil pri slovenskih bolnikih z arterijsko hipertenzijo ter kako to vpliva na njihov krvni tlak in sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. V tej številki lahko preberete tudi prispevek o vlogi fitosterolov pri zniževanju vrednosti LDL-holesterola. Fitosterolov z običajno prehrano navadno ne vnesemo dovolj za dosego tega učinka, zato poteka razvoj v smeri funkcionalnih živil in prehranskih dopolnil. Predstavljena je tudi medicinska uporaba gloga, za katerega Evropska agencija za zdravila navaja dve indikaciji v skladu z njegovo tradicionalno rabo, in sicer lajšanje simptomov prehodnih težav s srcem, povezanih z živčnostjo (seveda po izključitvi drugih resnejših bolezni s strani zdravnika), in pa lajšanje blagih simptomov mentalnega stresa in kot pomoč pri spanju.

V zadnjem delu Farmacevtskega vestnika tokrat ponujamo še nekaj društvenih vesti in novosti iz sveta farmacije.

Upamo, da boste ob prebiranju Farmacevtskega vestnika dobili informacije, ki vam bodo koristile pri vašem vsakdanjem delu ali v osebnem življenju. Razumevanje razlik med spoloma pa naj še izboljša naše medsebojne odnose.

izr. prof. Mojca Kerec Kos in dr. Marjetka Korpar,
gostujoči urednici

prof. dr. Borut Štrukelj,
odgovorni urednik

VSEBINA / CONTENT

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Ana Kodrič, Mitja Kos
275 Odnos do zdravil in sodelovanje bolnikov s hipertenzijo pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji
Medication beliefs and medication adherence in patients with hypertension in Slovenia

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Kristina Groti Antonić, Mojca Jensterle Sever
286 Pozno nastali hipogonadizem
Late-onset hypogonadism

Maruša Cvek, Barbara Koder
294 Neželeni učinki zdravil na spolno funkcijo in plodnost pri moških
Adverse drug effects on male sexual function and fertility

Marjeta Rak Namestnik
303 Zdravila brez recepta in prehranska dopolnila za obvladovanje moških težav
Over-the-counter medications and dietary supplements to relieve health problems in men

Anja Prešern, Samo Kreft
312 Fitosteroli – naravna pomoč pri povišanem holesterolu
Phytosterols – a natural remedy for elevated cholesterol

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Mateja Lobe Prebil
321 Varnost uporabe gloga pri boleznih srčno-žilnega sistema
Safety of hawthorn use in cardiovascular diseases

DRUŠTVENE VESTI

326 Ekskurzija v Švico Sekcije za zgodovino farmacije pri SFD

329 Novice iz sveta farmacije

333 Predstavitev knjige Management v zdravstvenih organizacijah

ODNOS DO ZDRAVIL IN SODELOVANJE BOLNIKOV S HIPERTENZIJO PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI V SLOVENIJI

MEDICATION BELIEFS AND MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN SLOVENIA

AVTORJA / AUTHORS:
asist. dr. Ana Kodrič, mag. farm.
prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: ana.kodric@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

V zunanjih lekarnah po Sloveniji smo izvedli raziskavo, s katero smo želeli ovrednotiti odnos do zdravil pri bolnikih s hipertenzijo in vpliv le-tega na sodelovanje pri zdravljenju in krvni tlak. Odnos smo ovrednotili z vprašalnikom *Beliefs about Medicines Questionnaire*, sodelovanje pri zdravljenju pa s štetjem osnovnih enot zdravila. V raziskavo je bilo vključenih 117 bolnikov. Med njimi jih 30,2 % ne prepoznava potrebe po jemanju zdravil za zniževanje krvnega tlaka in pri 12,9 % zaskrbljenost zaradi jemanja prevlada nad dojemanjem njihovih koristi. Glede antihipertenzivne terapije je skeptičnih 3,4 %, ambivalentnih 11,2 %, indiferentnih 26,7 % in sprejemajočih 58,6 %. Odnos do zdravil vpliva na sodelovanje pri zdravljenju z antihipertenzivi, saj bolniki, ki so glede jemanja zdravil zaskrbljeni, le-ta jemljejo manj redno. Sodelovanje je pri sprejemajočih za 16,5 % večje, pri indiferentnih pa za 18,7 % večje kot pri ambivalentnih bolnikih. Rezultati nakazujejo tudi na vpliv odnosa na urejenost krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo.

KLJUČNE BESEDE:
odnos do zdravil, sodelovanje pri zdravljenju, krvni tlak, hipertenzija

ABSTRACT

We conducted a study in community pharmacies in Slovenia with the aim of evaluating the hypertensive patients' medication beliefs and their impact on medication adherence and blood pressure control. Medication beliefs were evaluated by Beliefs about Medicines Questionnaire, and medication adherence was evaluated by pill count. A total of 117 patients were enrolled in the study. 30.2% of patients do not recognise the need to take blood pressure lowering medicines and in 12.9% of patients, concerns about taking them outweigh the perception of benefits. 3.4% of patients are sceptical, 11.2% ambivalent, 26.7% indifferent and 58.6% are accepting regarding their blood pressure lowering therapy. Medication beliefs have an impact on medication adherence, since patients who are concerned about taking antihypertensive medications are less likely to take them regularly. Medication adherence is 16.5% higher in accepting patients

and 18.7% higher in indifferent patients than in ambivalent patients. Results also indicate the impact of medication beliefs on blood pressure control in patients with hypertension.

KEY WORDS:
medication beliefs, medication adherence, blood pressure, hypertension

ALI STE VEDELI?

- Slaba tretjina bolnikov s hipertenzijo ne prepoznava koristi jemanja zdravil za zniževanje krvnega tlaka.
- Pri vsakem osmem bolniku zaskrbljenost zaradi jemanja antihipertenzivov pretehta dojemanje njihovih koristi.
- Bolnike v največji meri skrbijo dolgoročni učinki zdravil za zniževanje krvnega tlaka.
- Bolniki, ki so zaskrbljeni zaradi jemanja zdravil za zniževanje krvnega tlaka, le-ta jemljejo manj redno.

1 UVOD

Arterijsko hipertenzijo opredeljuje sistolični krvni tlak, višji ali enak 140 mmHg, in/ali diastolični krvni tlak, višji ali enak 90 mmHg (1). Mednarodni podatki kažejo, da ima povišan krvni tlak 30–45 % odrasle populacije, medtem ko so razširjenost arterijske hipertenzije v Sloveniji ocenili na okoli 60 % (2). Hipertenzija predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, dolgotrajno povišan krvni tlak pa je povezan z resnimi srčno-žilnimi dogodki, kot so možganska kap, miokardni infarkt, srčno popuščanje in končna ledvična odpoved (2). Znižanje krvnega tlaka lahko pomembno zniža tveganje za srčno-žilne dogodke, vendar pa raziskave kažejo, da je hipertenzija pogosto neodkrita oz. kljub zdravljenju 40 % bolnikov ne dosega ciljnih vrednosti krvnega tlaka (2, 3).

Najpomembnejši razlog za slabo urejenost krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo je slabo sodelovanje pri zdravljenju. Slednje je po WHO opredeljeno kot skladnost bolnikovega vedenja z dogovorjenimi priporočili zdravstvenih delavcev, ki se nanašajo na zdravljenje bolnika (4). Sodelovanje pri zdravljenju predstavlja precejšnji izziv, saj le 50–70 % bolnikov redno jemlje svoja zdravila, 16–50 % bolnikov pa antihipertenzivno terapijo opusti v prvem letu po njeni uvedbi (4). Slabo sodelovanje je lahko povezano z naravo bolezni (npr. asimptomatski potek bolezni), značilnostmi zdravil (npr. pogosti neželeni učinki), zdravstvenim sistemom (npr. omejen dostop do zdravnika in/ali zdravil ali pomanjkanje ustrezne komunikacije s strani zdravstvenih delavcev), bolnikovimi družbeno-ekonomskimi razmerami (npr. nizka izobrazba, slab ekonomski položaj), pogosto pa vzroki za nesodelovanje izvirajo iz bolnika samega (2, 4). Nesodelovanje je lahko nenamerno, kadar bolnik izpušča odmerke zaradi pozabljivosti ali drugih omejitev, ki mu preprečujejo izvajanje terapije, ali pa namerno, kadar je opuščanje terapije posledica bolnikove zavestne odločitve. Ta pogosto temelji na odnosu do zdravil ali zdravstvenega sistema, neustreznem poznavanju ali dojemanju bolezni in koristi zdravljenja ali pa na negativnih izkušnjah z zdravili ali strahu pred neželenimi učinki (5). Prepoznavanje bolnikovih prepričanj, zlasti dojemanja bolezni, njenih posledic in nujnosti zdravljenja, lahko igrajo pomembno vlogo pri ugotavljanju, kateri posamezniki pri zdravljenju slabo sodelujejo (5, 6).

Z raziskavo smo zato želeli osvetliti, kakšen je odnos do zdravil za zniževanje krvnega tlaka in kakšen je pogled na uporabo zdravil nasploh pri slovenskih bolnikih z arterijsko hipertenzijo. Prav tako smo želeli ugotoviti, ali odnos do zdravil vpliva na njihovo sodelovanje pri zdravljenju in urejenost krvnega tlaka.

2 METODE

2.1 OPIS RAZISKAVE

Raziskava je bila zasnovana kot prospektivna kohortna študija, ki je potekala v zunanjih lekarnah po Sloveniji. Raziskavo so izvajali študentje Enovitega magistrskega študija Farmacija (Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani) na praktičnem usposabljanju v 5. letniku študija, ob pomoči svojih mentorjev in drugih zaposlenih v lekarnah. Bolnike so k sodelovanju povabili ob izdaji zdravil, če so izpolnjevali naslednje kriterije:

(I) predpisano zdravilo z zaviralcem angiotenzin konvertaze (ACE) ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev II,
(II) diagnoza arterijske hipertenzije,
(III) polnoletnost in
(IV) sposobnost komuniciranja v slovenskem jeziku.

Bolniki s srčnim popuščanjem, atrijsko fibrilacijo, angino pektoris, kronično ledvično boleznijo in prebolelim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo niso bili vključeni v raziskavo.

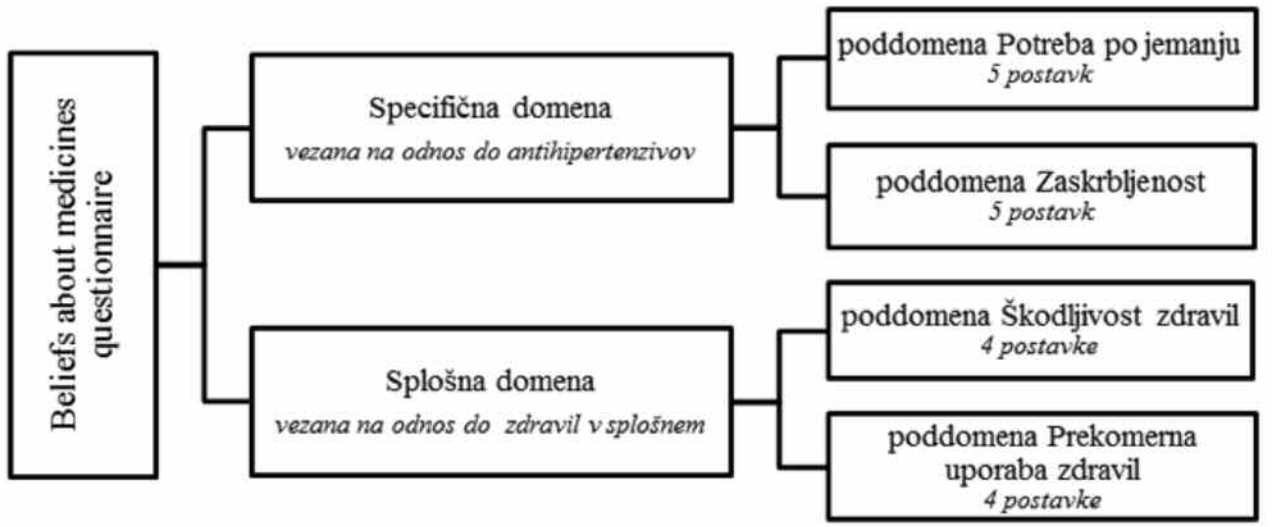
Bolniki, ki so po predstavitvi namena in kratkem opisu poteka raziskave privolili v sodelovanje, so v ta namen podpisali informirani pristanek. V krajšem strukturiranem intervjuju so bili zbrani podatki o demografskih značilnostih bolnika in njegovi terapiji arterijske hipertenzije, v nadaljevanju pa je vsak bolnik izpolnil vprašalnik za ovrednotenje odnosa do zdravil *Beliefs About Medicines Questionnaire* (BMQ), ki je vseboval dodatno vprašanje o neželenih učinkih zdravil. Bolniku je študent ob koncu srečanja izmeril krvni tlak z uporabo avtomatskega merilca krvnega tlaka Omron M6 Comfort po opredeljenem protokolu. Pri vsakem bolniku je izvedel tri meritve, prvi dve meritvi na vsaki roki, tretjo pa na roki, ki je pri prvih dveh meritvah kazala višje vrednosti. Čez osem tednov je sledil drugi, dogovorjeni obisk lekarne. Bolniki so po navodilu s prvega srečanja s seboj prinesli preostanek zdravil za zdravljenje hipertenzije, ki so jim ostala od prejšnjih izdaj, kar je omogočalo oceno sodelovanja pri zdravljenju s pomočjo štetja preostanka osnovnih enot zdravil. Ponovno je bil izmerjen tudi krvni tlak, na enak način kot pri prvem obisku. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (št. soglasja 0120-148/2016-4).

2.2 OPIS INSTRUMENTA ZA VREDNOTENJE ODNOSA DO ZDRAVIL

Vprašalnik BMQ (slika 1) obsega dve domeni, prva je vezana na specifični odnos do zdravil za zniževanje krvnega tlaka, druga pa je vezana na splošni pogled na uporabo zdravil. Specifična domena je nadalje razdeljena na dve poddomeni, in sicer na dojemanje potrebe po jemanju (*necessity*) in pa zaskrbljenost glede jemanja antihipertenzivov (*concern*), splošna domena pa obsega poddomeni, vezani na dojemanje škodljivosti (*harm*) in prekomerne rabe zdravil v splošnem (*overuse*) (7, 8). Struktura vprašalnika je shematsko predstavljena na sliki 1. Za vsako izmed poddomen lahko izračunamo skupni seštevek točk, ki je vsota vrednosti odgovorov, podanih na petstopenjski Likertovi lestvici (1 – sploh se ne strinjam, 2 – se ne strinjam, 3 – niti se strinjam niti se ne strinjam, 4 – se strinjam, 5 – se popolnoma strinjam). Skupni seštevki točk lahko variirajo med 5 in 25 pri poddomenah »Potreba po jemanju« in »Zaskrbljenost« ter med 5 in 20 pri poddomenah »Dojemanje škodljivosti zdravil« in »Dojemanje prekomerne rabe zdravil«.

2.3 STATISTIČNA ANALIZA

V raziskavo smo želeli vključiti vsaj 100 bolnikov, kar bi omogočalo vključitev vsaj 10 spremenljivk v model multivariabilne regresijske analize z namenom ovrednotenja povezave med odnosom in sodelovanjem pri zdravljenju.
Sodelovanje pri zdravljenju smo izračunali kot delež porabljenih osnovnih enot zdravil glede na število izdanih osnovnih enot zdravil za obdobje med obema obiskoma. Kot datum odprtja škatlice zdravila smo upoštevali datum, ki ga je bolnik po navodilu anketarja zapisal na škatlico na dan, ko je iz nje vzel prvo tableto.



Slika 1: Shema domen in poddomen vprašalnika BMQ.
Figure 1: Scheme of domains and subdomains of the BMQ questionnaire.

Bolnike smo razdelili v štiri skupine glede na analizo stališč (*attitudinal analysis*), ki deli osebe glede na prepričanja in stališča do zdravil, in sicer na skeptične (*skeptical*), ambivalentne (*ambivalent*), indiferentne (*indifferent*) in sprejemajoče (*accepting*). Bolnike smo skladno z metodologijo, objavljeno v članku Horna in sod. (9), kategorizirali v skupine na podlagi dihotomizacije, ki je temeljila na tem, ali je bolnik pri poddomeni »Potreba po jemanju« oz. »Zaskrbljenost« dosegel povprečje postavk nad sredino lestvice (vrednost 3). Povprečje postavk smo izračunali kot količnik med skupnim seštevkom posameznih postavk poddomene in številom postavk v poddomeni. Kot skeptične smo po Hornu opredelili tiste z veliko zaskrbljenostjo in majhno potrebo po jemanju, kot ambivalentne bolnike z veliko zaskrbljenostjo in veliko potrebo po jemanju, kot indiferentne tiste z majhno zaskrbljenostjo in majhno potrebo po jemanju in kot sprejemajoče bolnike z majhno zaskrbljenostjo in veliko potrebo po jemanju.

Povezavo med odnosom kot neodvisno spremenljivko in sodelovanjem pri zdravljenju kot odvisno spremenljivko smo vrednotili z multivariabilno linearno regresijo, pri čemer smo skupino ambivalentnih bolnikov vzeli kot referenco. Skupino skeptikov smo pri analizi zaradi majhnega števila bolnikov v tej skupini izpustili. Povezavo med posameznimi postavkami vprašalnika in sodelovanjem smo ovrednotili s Spearmanovo korelacijo. Tudi povezavo med odnosom kot odvisno spremenljivko (skupni seštevek točk posamezne poddomene) in značilnostmi bolnikov kot neodvisno spremenljivko oziroma krvnim tlakom kot odvisno in odnosom kot neodvisno spremenljivko smo vrednotili z multivariabilno linearno regresijo. Kot vrednost krvnega tlaka smo v analizi upoštevali povprečje prve ali druge meritve, in sicer tiste, katere vrednost je bila višja, in tretje meritve.

3 REZULTATI

3.1 VZOREC

V raziskavo smo vključili 117 bolnikov s povprečno starostjo 66 let, med njimi je bilo več žensk (65 %). Ostale značilnosti bolnikov prikazuje preglednica 1. Večina bolnikov je antihipertenzivno terapijo prejemala že dlje časa, kar 39 % bolnikov se je z zdravili za zniževanje krvnega tlaka zdravilo več kot 10 let. Najpogosteje predpisana terapija za zniževanje krvnega tlaka so zaviralci ACE, pogosto v fiksni kombinaciji z diuretiki ali zaviralci kalcijevih kanalčkov (preglednica 2).

Preglednica 1: Značilnosti bolnikov v vzorcu.
Table 1: Patient characteristics.

	Skupaj (N = 117)	**Skeptični (N = 4)**	**Ambivalentni (N = 13)**	**Sprejemajoči (N = 68)**	**Indiferentni (N = 31)**
Spol (% žensk)	65,0	50,0	69,2	69,1	54,8
Starost (povprečje (SD))	65,5 (10,4)	59,0 (10,2)	69,7 (8,2)	65,9 (9,7)	64,1 (12,3)
Stopnja izobrazbe (%)					
Osnovnošolska	17,9	25,0	38,5	17,6	9,7
Srednješolska	46,2	0,0	38,5	54,4	38,7
Visokošolska	35,9	75,0	23,1	27,9	51,6
Bolnik živi sam (%)	25,6	0,0	38,5	29,4	16,1
Kadilski status (%)					
Nekadilec	61,5	100	69,2	61,8	51,6
Bivši kadilec	29,9	0,0	30,8	26,5	41,9
Trenutni kadilec	8,5	0,0	0,0	11,8	6,5
Prekomerno uživanje alkohola (%)*	7,7	25,0	0,0	7,4	9,7

	Skupaj (N = 117)	Skeptični (N = 4)	Ambivalentni (N = 13)	Sprejemajoči (N = 68)	Indiferentni (N = 31)
Pogostost uživanja zelenjave (%)					
1–3-krat mesečno	0,9	0,0	7,7	0,0	0,0
1–3 dni v tednu	6,8	0,0	7,7	10,3	0,0
4–6 dni v tednu	22,2	25,0	7,7	26,5	19,4
Vsak dan	70,1	75,0	76,9	63,2	80,6
Zmerna telesna dejavnost (%)**					
Nikoli	8,5	0,0	7,7	8,8	9,7
1–3-krat tedensko	32,5	50	38,5	33,8	25,8
4–7-krat tedensko	59,0	50	53,9	57,4	64,5
Indeks telesne mase (%)					
Normalen	35,0	0,0	30,8	45,6	19,4
Zvečan	36,8	75	46,2	25,0	54,8
Debelost	28,2	25	23,1	29,4	25,8

** Uživanje več kot 2 merici (M) oz. 1 merice (Ž) alkohola na dan oz. 14/7 meric na teden; 1 merica = 1 dl vina = 2,5 dl piva = 0,3 dl žgane pijače.*

*** Ukvarjanje z vsaj zmerno intenzivno telesno dejavnostjo najmanj 30 minut; zmerna telesna dejavnost je tista, ki poveča srčni utrip, povzroči občutek toplote in zadihanost.*

Preglednica 2: Značilnosti antihipertenzivne terapije (N = 117).
Table 2: Characteristics of antihypertensive therapy (N=117).

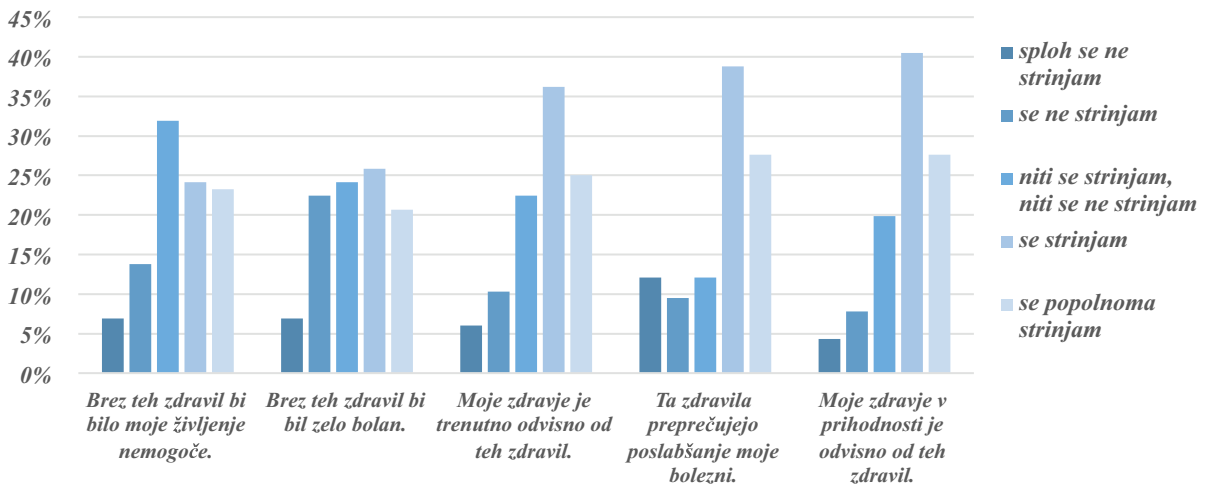
Predpisana terapija za zniževanje krvnega tlaka (%)*	
Zaviralci ACE	77,8
Diuretiki	44,5
Zaviralci kalcijevih kanalčkov	25,8
Antagonisti angiotenzinskih receptorjev II	27,4
Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	19,7
Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa	4,3
Število predpisanih antihipertenzivnih zdravil na bolnika (%)	
1	64,1
2	28,2
3	5,1
4	2,6

Trajanje antihipertenzivne terapije (%)	
< 1 leto	10,3
1–5 let	35,0
6–10 let	15,4
> 10 let	39,3
Pogostost merjenja krvnega tlaka doma (%)	
Nikoli	6,9
1-krat letno	6,9
1-krat mesečno	30,2
1-krat tedensko	31,9
1-krat dnevno	18,1
Večkrat dnevno	6,0

** Skupni seštevek večji od 100 % zaradi velikega števila kombiniranih zdravil.*

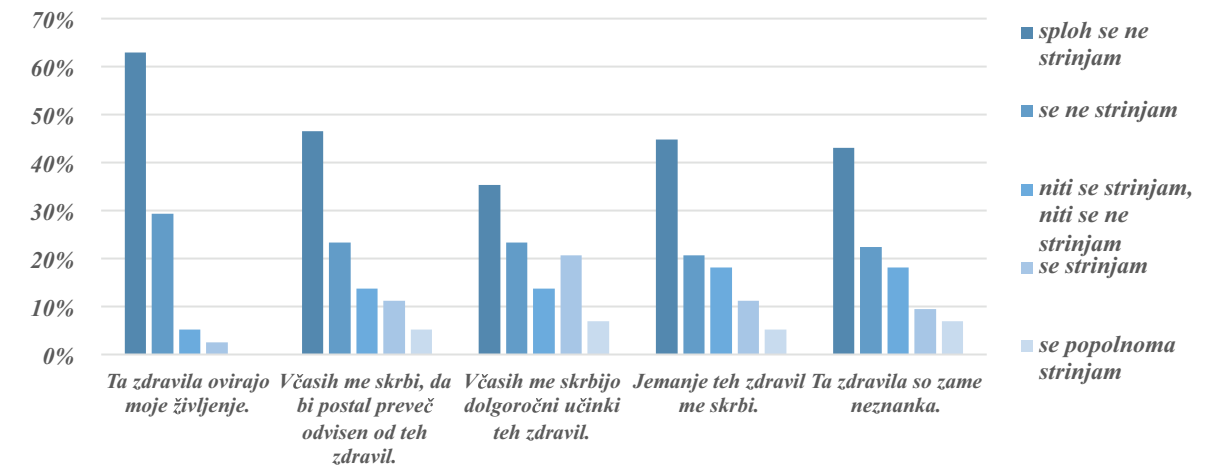
3.2 ODNOS DO ZDRAVIL ZA ZNIŽEVANJE KRVNEGA TLAKA

Povprečna vrednost (SD) skupnega seštevka poddomene »Potreba po jemanju« znaša 17,8 (4,7). Večina bolnikov (68,8 %) prepoznava potrebo po jemanju antihipertenzivnih zdravil, vendar pa jih 30,2 % izraža dvome glede njihove koristnosti ali ne čuti potrebe po jemanju. Povprečna vrednost (SD) skupnega seštevka točk poddomene »Zaskrbljenost znaša« 10,2 (4,4). Zaskrbljenost glede negativnih vidikov, povezanih z jemanjem zdravil za zniževanje krvnega tlaka, izraža 14,7 % bolnikov. Bolj poglobljen vpogled v dojemanje oziroma odnos do zdravljenja podajajo odgovori bolnikov na postavke v okviru poddomen »Potreba po jemanju« (slika 2) in »Zaskrbljenost« (slika 3). Bolniki v večini prepoznavajo pomen jemanja zdravil za zniževanje krvnega



Slika 2: Deleži bolnikov glede na stopnjo strinjanja s posamezno postavko poddomene »Potreba po jemanju« v okviru specifične domene (N = 116).

Figure 2: Proportions of patients according to the degree of agreement with an individual item of the subdomain "Necessity" within a specific domain (N=116).



Slika 3: Deleži bolnikov, glede na stopnjo strinjanja s posamezno postavko poddomene »Zaskrbljenost« v okviru specifične domene (N = 116).

Figure 3: Proportions of patients according to the degree of agreement with an individual item of the subdomain "Concern" within a specific domain (N=116).

tlaka tako za njihovo trenutno zdravstveno stanje (61,2 %) oz. poslabšanje bolezni (66,4 %) kot tudi zdravje v prihodnosti (68,1 %). Po drugi strani se pri bolnikih pojavljajo tudi skrbi, povezane z jemanjem antihipertenzivov, najpogosteje glede dolgoročnih učinkov teh zdravil (27,6 %). O neprijetnih neželenih učinkih je poročalo 8,6 % bolnikov. Pri 12,9 % bolnikov zaskrbljenost zaradi jemanja teh zdravil pretehta dojemanje njihovih koristi, saj so v poddomeni »Zaskrbljenost« zbrali večje število točk kot v poddomeni »Potreba po jemanju«.

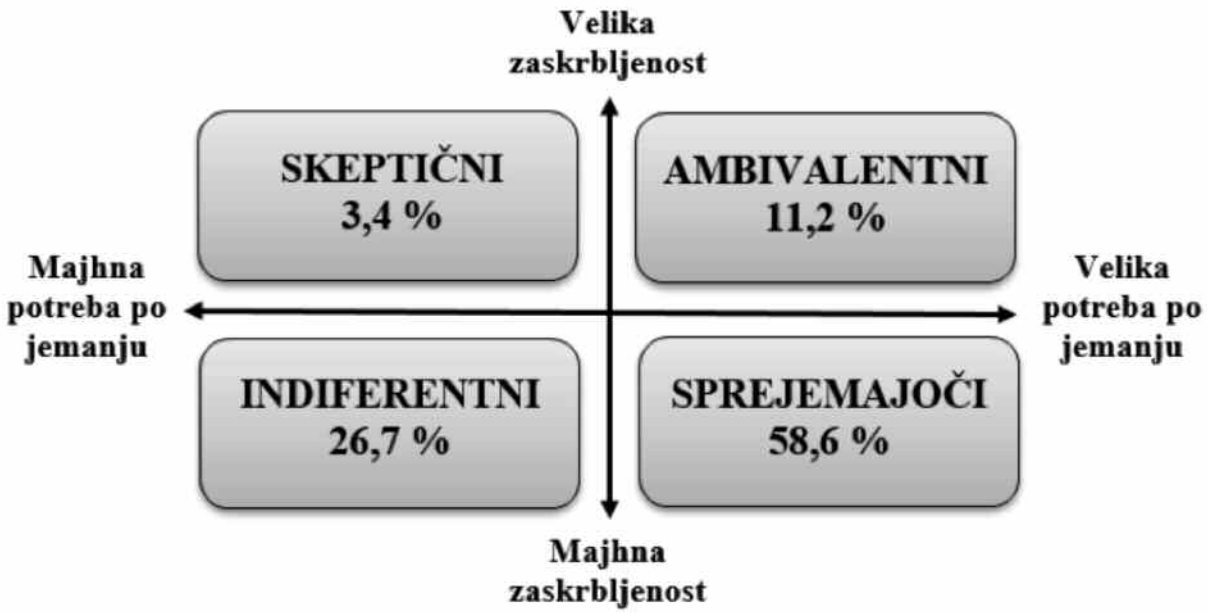
Bolnike smo razdelili glede na njihovo stališče o jemanju antihipertenzivov na skeptične, ambivalentne, indiferentne in sprejemajoče (4). Prevladovali so slednji (58,6 %), ki prepoznavajo pomen in koristi jemanja zdravil za zniževanje krvnega tlaka, medtem ko je zaskrbljenost prisotna v manjši meri ali pa sploh ne.

3.3 ODNOS DO ZDRAVIL V SPLOŠNEM

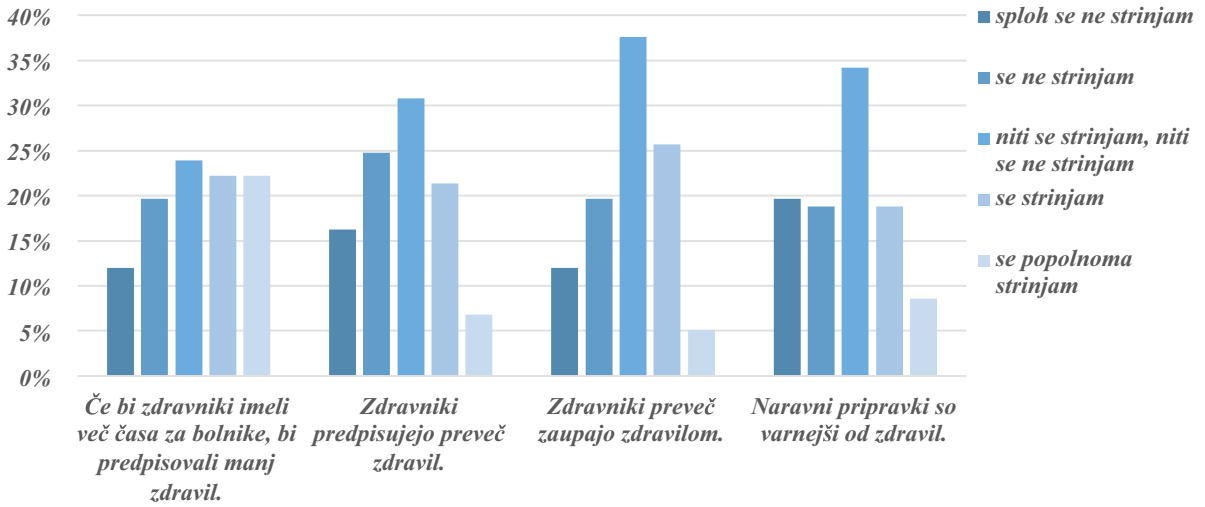
Povprečna vrednost (SD) skupnega seštevka poddomene »Prekomerna uporaba zdravil« znaša 11,7 (3,4). Mnogi bolniki so mnenja, da se zdravil uporablja preveč (38,5 %). Podrobnejši vpogled v mnenje bolnikov o prekomerni uporabi ponuja slika 5. V največji meri k prekomerni uporabi po njihovem mnenju prispeva to, da bi zdravniki predpisovali manj zdravil, če bi imeli za bolnike na voljo več časa (44,4 %). Povprečna vrednost (SD) skupnega seštevka poddomene »Škodljivost zdravil« znaša 9,4 (3,0). Negativen odnos do zdravil v splošnem, ker verjamejo, da so le-ta škodljiva, ima 12,9 % bolnikov. Skoraj četrtina (22,2 %) bolnikov meni, da zdravila povzročajo odvisnost, in 15,4 % da so le-ta strupena (slika 6).

3.4 ZNAČILNOSTI BOLNIKOV IN ODNOS DO ZDRAVIL

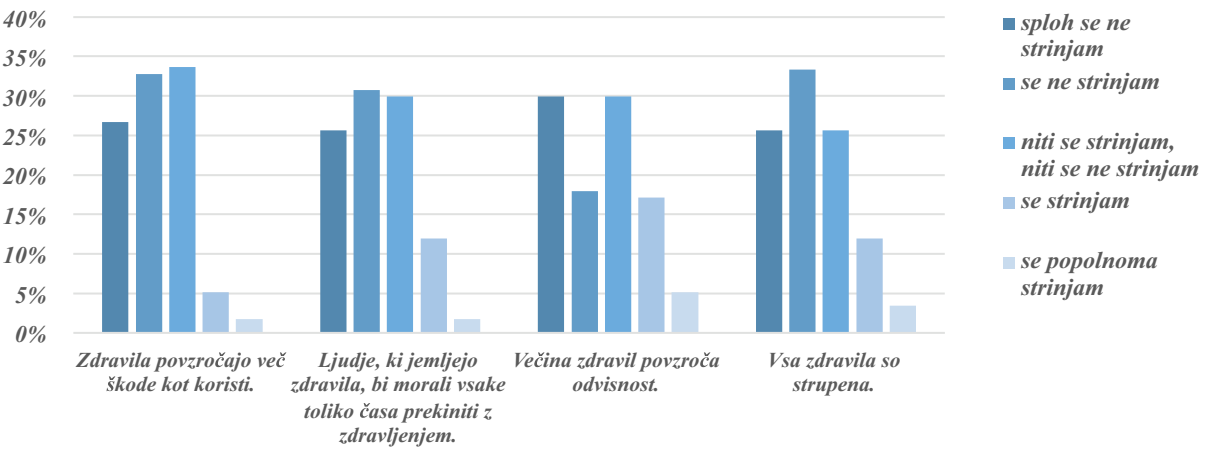
Prepoznavanje koristi oz. nujnosti jemanja zdravil za zniževanje krvnega tlaka se povečuje s starostjo bolnikov, do izrazitega povečanja potrebe po jemanju prihaja pri bolnikih, starih 65 let. Model linearne regresije (R^2 = 0,156; p < 0,001) je pokazal, da bolniki, stari 65 let in več, dosegajo za 2,54 višji seštevek točk poddomene »Potreba po jemanju« v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (p = 0,003). K dojemanju nuje po jemanju zdravil za zdravljenje hipertenzije značilno prispeva tudi izobrazba. Največjo potrebo po jemanju izražajo bolniki z osnovnošolsko, najmanjšo pa bolniki z visokošolsko oziroma univerzitetno izobrazbo. V primerjavi z bolniki z osnovnošolsko izobrazbo dosegajo tisti s srednješolsko za 2,87 nižji (p = 0,014), z visokošolsko pa za 3,91 nižji (p = 0,02) skupni seštevek točk, ki izraža



Slika 4: Skupine bolnikov na osnovi njihovih stališč glede jemanja antihipertenzivov (N = 116).
Figure 4: Groups of patients based on their beliefs about use of antihypertensives (N = 116).



Slika 5: Deleži bolnikov glede na stopnjo strinjanja s posamezno postavko poddomene Prekomerna uporaba zdravil v okviru splošne domene (N = 117).
Figure 5: Proportions of patients according to the degree of agreement with an individual item of the subdomain "Overuse" within a general domain (N=117).



Slika 6: Delež bolnikov glede na stopnjo strinjanja s posamezno postavko poddomene Škodljivost zdravil v okviru splošne domene (N = 117).
Figure 6: Proportions of patients according to the degree of agreement with an individual item of the subdomain "Harm" within a general domain (N=117).

potrebo po jemanju zdravil za zdravljenje hipertenzije. Na zaskrbljenost karakteristike bolnikov nimajo značilnega vpliva, vendar pa k zaskrbljenosti prispeva število predpisanih antihipertenzivov. Bolniki, ki imajo za zniževanje krvnega tlaka predpisanih več zdravil, so bolj zaskrbljeni. Model linearne regresije (R^2 = 0,048; p = 0,021) je pokazal, da vsako dodatno zdravilo poveča skupno število točk v poddomeni »Zaskrbljenost« za 1,32 (p = 0,021).

Starost in izobrazba sta povezani tudi z mnenjem glede škodljivosti zdravil v splošnem. Mlajši bolniki v večji meri izražajo mnenje o škodljivosti zdravil. Model linearne regresije (R^2 = 0,106; p = 0,007) je pokazal, da se s povečanjem starosti za 10 let zniža skupni seštevek točk poddomene »Škodljivost zdravil« za 0,61 (p = 0,021). Mnenje o škodljivosti zdravil je najbolj prisotno med bolniki z osnovnošolsko izobrazbo, najmanj pa pri bolnikih z visokošolsko

oziroma univerzitetno izobrazbo. Model linearne regresije je pokazal, da v primerjavi z bolniki z osnovnošolsko izobrazbo dosegajo tisti s srednješolko za 1,76 nižji (p = 0,019), z visokošolsko pa za 2,13 nižji (p = 0,08) skupni seštevek točk, ki izraža mnenje o škodljivosti zdravil.

3.5 ODNOS DO ZDRAVIL IN SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU

Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili za zniževanje krvnega tlaka je povezano z naravnanostjo bolnikov do jemanja teh zdravil. Bolniki v skupini ambivalentnih so v povprečju vzeli 79,1 % (N = 6) odmerkov, bolniki v skupini sprejemajočih 95,6 % (N = 57) in v skupini indiferentnih 97,8 % (N = 27). Analize v skupini skeptičnih zaradi majhnega števila podatkov (N = 2) nismo opravili. Sodelovanje je bilo značilno boljše v skupinah sprejemajočih in indiferentnih v primerjavi z ambivalentnimi. Model linearne regresije (R^2 = 0,102; p = 0,009) je pokazal, da je sodelovanje pri sprejemajočih bolnikih za 16,5 % večje (p = 0,005), pri indiferentnih pa 18,7 % večje (p = 0,003) v primerjavi z ambivalentnimi bolniki.

Na sodelovanje vplivajo tudi izkušnje z neželenimi učinki zdravil. Tisti bolniki, ki so poročali o tem, da jim jemanje zdravil za zniževanje krvnega tlaka povzroča neprijetne neželene učinke, so pri terapiji sodelovali značilno slabše od bolnikov brez neželenih učinkov (p = 0,011).

3.6 ODNOS DO ZDRAVIL IN UREJENOST KRVNEGA TLAKA

Povprečni sistolični in diastolični krvni tlak (SD) sta znašala v skupini skeptičnih 149,1 (29,9) mmHg in 95,3 (14,8) mmHg, v skupini ambivalentnih bolnikov 147,6 (27,5) mmHg in 87,1 (10,1) mmHg, v skupini indiferentnih 143,4 (18,5) mmHg in 87,6 (9,1) mmHg in v skupini sprejemajočih 138,9 in 84,9 mmHg. Krvni tlak je bil torej najvišji v skupini skeptičnih in najnižji v skupini sprejemajočih bolnikov, vendar naravnanost bolnikov do jemanja antihipertenzivne terapije ni pokazala značilnega vpliva na urejenost krvnega tlaka.

4 RAZPRAVA

Večina slovenskih bolnikov s hipertenzijo je mnenja, da je jemanje koristno oz. prepoznava potrebo po jemanju zdravil za zniževanje krvnega tlaka, vendar pa to ne drži za slabo tretjino bolnikov (30,2 %). Med tistimi, ki ne prepoznavajo potrebe po jemanju antihipertenzivne terapije, so pogostejši mlajši bolniki, medtem ko so starostniki glede tega manj problematični. Večja pozornost pri obravnavi bolnikov je torej potrebna pri mlajših in pa pri bolnikih z višjo izobrazbo. Večjo pozornost velja pri svetovanju nameniti tudi bolnikom, ki imajo predpisanih več antihipertenzivov, saj je zaskrbljenost pri teh bolnikih glede terapije za zniževanje krvnega tlaka večja.

Pri 14,7 % bolnikov se pojavlja zaskrbljenost glede negativnih vidikov, povezanih z jemanjem zdravil za zniževanje krvnega tlaka. Bolniki so v največji meri poročali o skrbi glede dolgoročnih učinkov teh zdravil, vendar pa je dolgotrajna terapija z antihipertenzivi neizogibna, če želimo učinkovito preprečiti srčno-žilne dogodke in druge zaplete, povezane s povišanim krvnim tlakom. Dodatno velja omeniti, da je 13,7 % bolnikov mnenja, da bi morali ljudje, ki jemljejo zdravila, vsake toliko časa prekiniti z njihovim jemanjem. Manjši delež bolnikov je poročal o slabih izkušnjah z zdravili za zniževanje krvnega tlaka, in sicer o tem, da doživljajo neželene učinke (8,6 %) oz. da ta zdravila ovirajo njihovo življenje (2,6 %). Vzrok za skrbi, povezane z jemanjem zdravil, je lahko tudi pomanjkljiva informiranost bolnikov, kar deloma prepoznavajo tudi sami, saj jih je 16,4 % poročalo o tem, da jim zdravila za zniževanje krvnega tlaka predstavljajo neznanko. Mnogi bolniki posredno izražajo željo po bolj poglobljeni interakciji z zdravnikom, saj jih 44,4 % meni, da bi le-ti predpisovali manj zdravil za različne bolezni, če bi si za bolnike vzeli več časa. Poleg tega znaten delež bolnikov meni, da se zdravil uporablja preveč (28,2 %). Zaskrbljujoč je podatek, da so med bolniki, ki prihajajo po zdravila v lekarno, tudi bolniki, ki menijo, da zdravila povzročajo več škode kot koristi. Med vključenimi bolniki je bilo takšnih 6,9 %, vendar pa je nemogoče oceniti, koliko bolnikov s hipertenzijo s takšnim mnenjem je s terapijo že prekinilo in jih zato v raziskavo nismo mogli vključiti. Prepričanje o škodljivosti zdravil lahko pogosteje odkrijemo pri mlajših bolnikih in bolnikih z osnovnošolsko izobrazbo.

Rezultati kažejo, da je med vključenimi bolniki dobra polovica takih, ki so jemanju antihipertenzivne terapije naklonjeni (sprejemajoči). Dobra četrtina je nekoliko bolj pasivnih bolnikov, ki ne prepoznavajo nuje po jemanju in tudi nimajo skrbi glede terapije (indiferentni). Dobra desetina je bolnikov, ki se sicer zavedajo, da jim jemanje antihipertenzivne terapije koristi, a jih po drugi strani skrbijo potencialni negativni učinki jemanja teh zdravil (ambivalentni). Le peščica je bolnikov, ki ne prepoznavajo potrebe po jemanju, hkrati pa jih

jemanje zdravil skrbi (skeptični). Naravnanost do zdravljenja hipertenzije vpliva na sodelovanje pri zdravljenju teh bolnikov. Najbolje pri terapiji sodelujejo sprejemajoči in indiferentni bolniki, slabše pa ambivalentni bolniki. Za razliko od sprejemajočih in indiferentnih bolnikov je pri slednjih prisotna velika zaskrbljenost glede jemanja antihipertenzivov. Kaže, da je pomembneje od tega, da bolnik prepoznava potrebo po jemanju, to, da glede jemanja ni zaskrbljen. Temu pritrjuje metaanaliza Horna in sod., v kateri so vrednotili povezavo med potrebo po jemanju oz. zaskrbljenostjo in sodelovanjem pri zdravljenju različnih bolezni. Rezultati metaanalize kažejo, da bolniki s hipertenzijo z izraženo potrebo po jemanju zdravil pri zdravljenju ne sodelujejo bolje od bolnikov, ki ne čutijo potrebe po jemanju oz. ne prepoznavajo koristi antihipertenzivne terapije (sedem raziskav: razmerje obetov 1,426; 95 % IZ 0,980–2,075). Po drugi strani pa je skupni rezultat metaanalize pokazal, da zaskrbljenost pri bolnikih s hipertenzijo poslabšuje njihovo sodelovanje pri zdravljenju (šest raziskav: razmerje obetov 0,433; 95 % IZ 0,340–0,552) (10). Pri svetovanju bolnikom se je torej pomembno posvetiti prepoznavanju in naslavljanju njihovih morebitnih skrbi glede zdravil, s čimer lahko preprečujemo oz. izboljšamo namerno nesodelovanje pri terapiji.

8,6 % bolnikov je poročalo o neželenih učinkih, ki jih po njihovem mnenju povzročajo njihova zdravila za zniževanje krvnega tlaka. Najpogosteje so navajali suh kašelj in vrtoglavico, poročali pa so tudi o povečanem odvajanju vode, bolečinah v nogah, težavah z vidom, utrujenosti in drugih težavah. Kljub temu, da gre za blage neželene učinke, ti zmanjšujejo kakovost življenja in bolnike motijo do te mere, da so v raziskavi značilno slabše sodelovali pri terapiji kot bolniki brez neželenih učinkov. V okviru svetovanja je torej ključno tudi prepoznavanje in ukrepanje glede neželenih učinkov, saj so le-ti eden izmed najpogostejših razlogov za opuščanje terapije (11).

Rezultati torej kažejo na vpliv odnosa do zdravil na sodelovanje pri zdravljenju, nismo pa potrdili vpliva odnosa do zdravil na urejenost krvnega tlaka. Kljub temu pa rezultati nakazujejo na vpliv zaskrbljenosti bolnikov na njihov krvni tlak, saj je bil v povprečju krvni tlak pri bolnikih z izraženo zaskrbljenostjo, to je pri skeptičnih in ambivalentnih, višji kot pri bolnikih, za katere to prepričanje ne velja. Razlog, da vpliva odnosa na krvni tlak nismo potrdili, je morda v velikosti vzorca in bi se le-ta pokazal, če bi v raziskavo vključili več bolnikov. Vpliv odnosa lahko razložimo preko vpliva na sodelovanje pri zdravljenju, saj je le-to neposredno povezano z nadzorom krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo (12, 13).

Odnos do zdravil je pomemben dejavnik sodelovanja pri zdravljenju, saj bolniki, pri katerih je prisotna velika zaskrbljenost v povezavi z antihipertenzivi ali pa se soočajo z neželenimi učinki ob njihovi uporabi, zdravila jemljejo manj redno kot bolniki, ki nimajo negativnih pogledov ali izkušenj z zdravili za zniževanje krvnega tlaka. To je pomembna usmeritev za vse, ki delajo z bolniki v praksi, saj rezultati kažejo, da mnogim bolnikom zdravila predstavljajo neznanko, pri svetovanju pa je potrebno pozornost nameniti tudi prepoznavanju in naslavljanju skrbi, povezanih z zdravili, ter reševanju neželenih učinkov. Na ta način bomo lahko preprečili odločitve bolnikov o opuščanju terapije in le pri bolnikih, ki bodo zdravila jemali redno, bomo lahko dosegali zastavljene cilje zdravljenja.

5 OMEJITVE RAZISKAVE

Med vključevanjem bolnikov niso bili zbrani podatki o številu bolnikov, ki so zavrnili sodelovanje v raziskavi, zato ni mogoče oceniti stopnje odziva. V raziskavi smo opredelili več izključitvenih kriterijev, ki predstavljajo stanja z vplivom na višino krvnega tlaka, in bolnike s temi sočasnimi diagnozami zaradi čim zanesljivejše ocene urejenosti krvnega tlaka smatrali kot neustrezne za sodelovanje v raziskavi. Vendar pa lahko ti izključitveni kriteriji vplivajo na reprezentativnost vzorca. V raziskavi nismo pokazali vpliva odnosa do zdravljenja na urejenost krvnega tlaka. Glede na to, da rezultati kažejo na vpliv odnosa na sodelovanje pri zdravljenju in nakazujejo na nižje vrednosti krvnega tlaka pri bolnikih, ki so manj zaskrbljeni glede terapije, bi ob večjem vzorcu morda lahko pokazali značilne tudi razlike v urejenosti tlaka med skupinami.

6 SKLEP

Slaba tretjina bolnikov s hipertenzijo ne prepoznava potrebe po jemanju zdravil za zniževanje krvnega tlaka in pri 12,9 % zaskrbljenost zaradi jemanja teh zdravil prevlada nad bolnikovim dojemanjem njihovih koristi oz. nujnosti jemanja. Odnos do zdravil vpliva na sodelovanje pri zdravljenju z antihipertenzivi, saj bolniki, ki so glede jemanja zdravil za-

skrbljeni, le-ta jemljejo manj redno kot bolniki brez skrbi glede zdravil. Rezultati nakazujejo tudi na vpliv odnosa na urejenost krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo.

7 LITERATURA

1. *Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.*
2. *Accetto R. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. Zdrav Vestn. 2014;83:727–58.3. Petek-Šter M. Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2007;76:397–403.*
4. *Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization2003.*
5. *Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. J Hum Hypertens. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Sep;18(9):607-13.*
6. *Llewellyn CD, Miners AH, Lee CA, Harrington C, Weinman J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. Psychol Health. 2003;18(2):185-200.*
7. *Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Dec;47(6):555-67.*
8. *Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. Psychol Health. 1999;14(1):1-24.*
9. *Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):837-44.*
10. *Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. PLoS One. 2013;8(12):e80633.*
11. *Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J, Saljo R. Reasons for adherence with antihypertensive medication. Int J Cardiol. 2000 Nov-Dec;76(2-3):157-63.*
12. *Bohm M, Schumacher H, Laufs U, Sleight P, Schmieder R, Unger T, et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. Am Heart J. 2012;166(2):306-14.*
13. *Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2017 Dec;35(12):2346-57.*

POZNO NASTALI HIPOGONADIZEM

LATE-ONSET HYPOGONADISM

AVTORICI / AUTHORS:
asist. dr. Kristina Groti Antonić, dr. med.[1,2]
izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.[1,2]

[1] *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Univerzitetni klinični center Ljubljana Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

[2] *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mojca.jensterlesever@kclj.si

POVZETEK

Testosteron je pomemben za ohranjanje fizičnega in psihičnega zdravja moških ne glede na njihovo starost. Pomanjkanje testosterona povzroči motnje spolnih funkcij, poslabša presnovno urejenost in fizično zmogljivost, povzroča osteopenijo/osteoporozo ter anemijo. Pozno nastali hipogonadizem je funkcionalna motnja, ki je posledica debelosti ali kroničnih bolezni. Pri diagnostiki, zdravljenju ter spremljanju učinkovitosti zdravljenja hipogonadizma sledimo mednarodnim smernicam. Nadomestno zdravljenje s testosteronskimi preparati dokazano izboljša omenjene simptome, kadar se izvaja v skladu s smernicami.

KLJUČNE BESEDE:

testosteron, pozno nastali hipogonadizem, funkcionalni hipogonadizem

ABSTRACT

Testosterone is important for maintaining physical and emotional wellbeing in men, regardless of age. Testosterone deficiency causes symptoms of a sexual nature, fosters metabolic dysfunction and impairs physical abilities as well as can cause osteopenia/osteoporosis and anemia. Late onset hypogonadism has a functional origin as the result of obesity or chronic illness. Diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism treatment are clearly regulated by international guidelines and replacement therapy is proven to be effective in ameliorating the above-mentioned symptoms when performed according to the guidelines.

KEY WORDS:

testosterone, late-onset hypogonadism, functional hypogonadism

1 UVOD

Pozno nastali hipogonadizem (ang. *late-onset hypogonadism*; LOH) je funkcionalna motnja testikularne osi in predstavlja najpogostejši vzrok pomanjkanja testosterona. Etiološko je bolj kot s staranjem povezan z debelostjo in kroničnimi vnetnimi boleznimi. Pri moških s temi stanji je hipogonadizem pogost. Pri diagnostičnih postopkih se je pri interpretaciji laboratorijskih vrednosti potrebno zavedati vseh metodoloških izzivov določanja testosterona, pri interpretaciji klinične slike pa zaradi manjše specifičnosti večine simptomov in znakov možnih vplivov pridruženih stanj. Največji učinek nadomestnega zdravljenja pri pozno nastalem hipogonadizmu je moč pričakovati, kadar je diagnoza sindroma pravilno postavljena. Vedno moramo sočasno zdraviti tudi bolezni in stanja, ki so s funkcionalnim hipogonadizmom etiološko povezana.

2 DEFINICIJA

Pozno nastali ali funkcionalni hipogonadizem je klinično in biokemično stanje, za katero so značilni motene spolne funkcije (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) in znižana raven celokupnega testosterona pod 11 nmol/l in/ali prostega testosterona pod

220 pmol/l (1–3). Gre za funkcionalno motnjo delovanja hipotalamo-hipofizno-testikularne (HHT) osi, ki je za razliko od organskega (klasičnega) hipogonadizma, ki je posledica prirojene ali pridobljene okvare organov HHT osi, potencialno reverzibilna (4). Zaradi funkcionalne motnje testikularne osi je posledično zmanjšana amplituda izločanja luteinizirajočega hormona (LH), zato je zmanjšan njegov učinek na Leydigove celice in s tem tudi sinteza testosterona (5).

3 TERMINOLOGIJA

Najprimernejša izraza sta pozno nastali hipogonadizem ali funkcionalni hipogonadizem (2). Funkcionalni hipogonadizem pokriva nekoliko širši pojem kot pozno nastali hipogonadizem. Poudarja predvsem funkcionalno motnjo testikularne osi, ki nima organskega vzroka v hipotalamusu, hipofizi ali testisih. Pozno nastali hipogonadizem hkrati opredeljuje funkcionalno etiologijo in kasnejši čas nastanka (npr. za razliko od prirojenega hipogonadizma), zanj se uporabljajo še nekatere sopomenke, kot so: sindrom pomanjkanja testosterona pri odraslih, andropavza ali climacterium virile ter okrajšavi ADAM (ang. *Androgen Deficiency in the Aging Male*) in PADAM (ang. *Partial Androgen Deficiency in the Aging Male*). Vse naštete sopomenke so zaradi analogije z menopavzo pri ženskah manj primerne, saj se pozno nastali hipogonadizem pri moških in menopavza razlikujeta po nastanku in drugih merilih (preglednica 1).

4 PREVALENCA

Multicentrična evropska raziskava EMAS (*European Male Ageing Study*) je ugotovila relativno nizko pojavnost pozno nastalega hipogonadizma: med moškimi starimi 40–80 let 2,1 %, med moškimi starimi od 70–80 let pa 5,1 % (6, 7). Poudariti je potrebno, da je EMAS zajela pretežno zdrave moške. Bolj kot starost na pojavnost pozno nastalega hipogonadizma vpliva debelost in pridružene kronične bolezni (7). Pri bolnikih z debelostjo in sladkorno boleznijo se pozno nastali hipogonadizem pojavlja že v 4. in 5. dekadi in je navzoč pri 50 % moških. Pri bolnikih enake starostne skupine s hipertenzijo, revmatoidnim artritisom, hiperlipidemijo, osteoporozo, astmo ali KOPB je prisoten pri 40–50 %, pri bolnikih s kronično bolečino pa pri 38 % (8).

5 ETIOPATOGENEZA

5.1 VPLIV STARANJA IN KRONIČNIH BOLEZNI

Pri moških po 40. letu starosti povprečna raven celokupnega testosterona v plazmi postopoma upada za 1,6 % na leto, raven prostega in biorazpoložljivega testosterona pa za 2–3 % na leto (9). Patofiziologijo pozno nastalega hipogonadizma zapletejo pridružene bolezni, povezane s staranjem, kot so: sladkorna bolezen, debelost, srčno-žilne bolezni, ki privedejo do pospešene hitrosti upadanja ravni testosterona. Začnejo se pojavljati s tem povezani znaki in simptomi, ki so nespecifični in težko ločljivi od drugih znakov staranja, zato pozno nastali hipogonadizem pogosto ostaja neprepoznan (2).

5.2 VPLIV DEBELOSTI

Med debelostjo in hipogonadizmom obstaja dvosmerna medsebojna povezava. Debelost je najpogostejši etiološki

Preglednica 1: Razlike med menopavzo in pozno nastalim hipogonadizmom.
Table 1: Differences between menopause and late-onset hypogonadism.

	Menopavza	**Pozno nastali hipogonadizem**
Čas nastanka	1–2 leti	Več desetletij
Razširjenost	Pri vseh ženskah	Pri 2–5 % moških
Stopnja pomanjkanja hormonov	Popolno pomanjkanje estradiola	Delno pomanjkane testosterona
Vzrok	Primarna odpoved jajčnikov	Motnja v delovanju celotne testikularne osi
Plodnost	Končana	Kljub temu možna v poznih letih

dejavnik, ki je povezan z razvojem funkcionalnega hipogonadizma (10); in obratno, pomanjkanje testosterona močno stimulira adipogenezo in kopičenje visceralne maščobe, kar privede do debelosti (11). Pri moških z indeksom telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2 je tveganje za nastanek pozno nastalega hipogonadizma kar 13-krat večje v primerjavi s tistimi z ITM < 25 kg/m^2 (7).

Patofiziološki mehanizmi, odgovorni za nastanek hipogonadizma zaradi debelosti, so zelo kompleksni. Debelost močno zavira HHT os. Normalen homeostatski odgovor testikularne osi na znižan testosteron je povečano izločanje gonadotropinov in stimulacija testisov (12). Pri moških z debelostjo je ta odgovor zavrt zaradi neposrednega zaviranja izločanja LH preko zapletenega ciklusa hipogonadizem-debelost-adipocitokini, delovanja encima aromataza ter vpliva leptinske rezistence v hipotalamusu (13).

5.3 OSTALA STANJA, KI POVZROČAJO FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM

Funkcionalni hipogonadizem lahko povzročajo tudi stanja, ki 1.) prehodno zavrejo izločanje testosterona (dolgotrajen napor, prebolevanje akutne bolezni), 2.) zloraba alkohola in drog, 3.) zdravljenje z opioidi, glukokortikoidi ter 4.) zgolj zgoraj naštete kronične bolezni, neodvisno od staranja in debelosti (2).

5.4 ANDROGENI RECEPTOR

Na serumsko raven testosterona in njegovo učinkovitost vpliva tudi občutljivost androgenega receptorja. Ko testosteron vstopi v tarčno celico, se pretvori v potentnejši dihidrotestosteron. Obe obliki androgena se vežeta na androgeni receptor. Sprožijo se konformacijske spremembe nastalih dimerov ter prenos v jedro, kjer se aktivira transkripcijska aktivnost. Na transkripcijsko aktivnost pomembno vpliva število ponovitev zaporedja CAG v genu za androgeni receptor (14). Opredelitev polimorfizmov v številu zaporedij CAG v prihodnosti predstavlja možnost za individulani pristop v prepoznavi in zdravljenju hipogonadizma. V zgodnjih fazah raziskovanja so tudi selektivni modulatorji androgenih receptorjev, ki zaradi tkivne selektivnosti veliko obetajo predvsem v zdravljenju katabolnih stanj, ki so posledica kroničnih bolezni.

6 DIAGNOSTIKA

6.1 ANAMNEZA

Simptome, ki so najpogosteje povezani z nizko vrednostjo testosterona, lahko v grobem razdelimo na tri skupine (15):

- V prvo skupino simptomov spadajo motnje spolnih funkcij. Najpomembnejša triada simptomov, ki jo pri obravnavi bolnika s sumom na pozno nastali hipogonadizem vedno opredelimo, so 1.) zmanjšan libido, 2.) slabše ali odsotne spontane erekcije ter 3.) zmanjšano število erekcij, povezanih s spolnim odnosom (7).
- V drugo skupino spadajo fizični simptomi in znaki: izguba vitalnosti, mišična nemoč, težave pri hoji, daljši od enega kilometra, nezmožnost upogniti se, zmanjšana mišična masa, manjša telesna poraščenost, ginekomastija, povečano kopičenje maščevja v trebušni votlini, znižana mineralna kostna gostota, slabokrvnost, stanjšana in suha koža in navali potenja ter vročine. Zmanjšana mišična moč pri starejših poveča tveganje za padce in – če je hkrati prisotna tudi znižana kostna gostota (osteopenija ali osteoporoza) – lahko privede do zloma kosti (15).
- Tretja skupina so psihični simptomi: izguba energije, nihajoče razpoloženje, depresivno razpoloženje in razdražljivosti, utrujenost, nespečnost ter motnje spomina in koncentracije (7, 15).

Ker so motnje spolnih funkcij od vseh skupin simptomov najbolj specifične, predstavljajo ključne klinične diagnostične kriterije pozno nastalega hipogonadizma. Simptome lahko semikavantitativno opredelimo z vprašalnikom AMS (ang. *Aging Male Symptoms*), ki služi predvsem kot izhodišče za oceno učinkov nadomestnega zdravljenja. Zaradi nizke specifičnosti ga ne uporabljamo za postavitev diagnoze.

6.2 KLINIČNI PREGLED

Klinični pregled mora vključevati antropometrične meritve z opredelitvijo ITM in obsega pasu, oceno poraščenosti, pregled dojk, pregled spolovila z oceno velikosti testisov in penisa ter pregled hrbtenice (povečana izbočena ukrivljenost hrbtenice). Digitalni rektalni pregled je smiseln, če ga izvaja izkušen specialist, ponavadi urolog. Objektivne posledice hipogonadizma lahko vključujejo debelost, ginekomastijo, zmanjšano poraščenost, znižano kostno gostoto z zlomi vretenc ter posledično kifozo in anemijo (1–3).

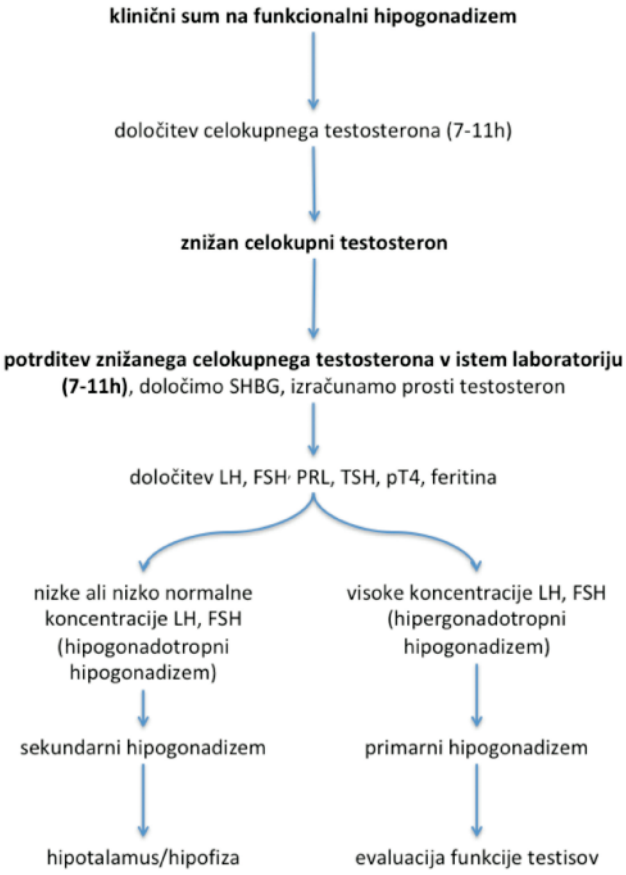
6.3 LABORATORIJSKE PREISKAVE

Za postavitev diagnoze pozno nastali hipogonadizem upoštevamo prisotnost treh simptomov s spektra motenj v spolnih funkcijah (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) ter znižano serumsko koncentracijo celokupnega testosterona pod 11 nmol/l in/ali prostega testosterona pod 220 pmol/l (1–3, 7). Določamo celokupni testosteron v serumu. Prosti testosteron v serumu izmerimo, kadar imamo na voljo masno spektrometrijo, ki omogoča natančne meritve prostega testosterona. V stanjih, kjer so prisotna pridružena stanja, ki vplivajo na nivo vezalne beljakovine za spolne hormone (ang. *sex hormone-binding globulin*; SHBG) – metabolični sindrom, sladkorna bolezen tipa 2, hipotiroza, HIV, ciroza jeter, zdravljenje z atorvastatinom, glukokortikoidi ali androgeni – določamo tudi SHBG (2, 3).

V primerih mejno nizkega celokupnega testosterona smernice priporočajo izračun ravni biorazpoložljivega in prostega testosterona, ki natančneje odražata raven bioaktivnega testosterona kakor meritev celokupnega testosterona v serumu. V serumu je namreč približno 98 % testosterona vezanega, od tega 50–60 % na SHBG in 40–50 % na albumin, le 2–3 % testosterona pa je prostega in aktivnega (16). Frakcija testosterona, vezana na SHBG, je zaradi visoke afinitete vezave biološko neaktivna (17). Zanesljiva metoda za oceno ravni prostega testosterona temelji na Vermeulenovi enačbi, ki vključuje raven celokupnega testosterona, SHBG in albuminov (1, 18). Kalkulator za izračun po omenjeni enačbi je dosegljiv na spletni strani (19).

Biokemični kriteriji za pozno nastali hipogonadizem se razlikujejo med smernicami različnih mednarodnih združenj (preglednica 2).

Za postavitev diagnoze pozno nastalega hipogonadizma moramo najprej izključiti druge oblike hipogonadizma – primarni (hipergonadotropni) in sekundarni (hipogonadotropni) hipogonadizem, torej tudi odpoved delovanja hipofize (hipopituitarizem), zato določimo tudi serumske koncentracije foliklestimulirajočega hormona (FSH) in LH. Testosteron se sprošča v značilnem dnevno-nočnem ritmu in je pod vplivom presnovnih hormonov, zato kri za določitev koncentracije testosterona v serumu jemljemo med 7. in 11. uro zjutraj na tešče (slika 1) (3, 20).



LH: luteinizirajoči hormon; FSH: foliklestimulirajoči hormon; PRL: prolaktin; TSH: tirostimulirajoči hormon; pT4: prosti tiroksin

Slika 1: Algoritem za postavitev diagnoze hipogonadizma.
Figure 1: Diagnosing hypogonadism.

Preglednica 2: Biokemične definicije hipogonadizma (1, 3, 7).
Table 2: Biochemical definitions of hypogonadism (1, 3, 7).

Smernice	Celokupni testosteron (nmol/l)	Prosti testosteron (pmol/l)
ISSM, EUA, BSSM, ASA	Blag <12; Hud <8	<225; <180
EMAS	<11	<220
Endocrine Society	<10,4	/
AACE	<7	/

7 ZDRAVLJENJE POZNO NASTALEGA HIPOGONADIZMA

Indikacija za zdravljenje s testosteronom je potrjeni hipogonadizem. Zdravimo tiste moške, pri katerih so hkrati prisotni specifični klinični simptomi in znaki pozno nastalega hipogonadizma (s spolnega področja), in imajo znižano serumsko koncentracijo testosterona (2, 3). Moškim z normalnimi koncentracijami testosterona tudi ob prisotni klinični sliki ne uvajamo zdravljenja, pri izolirani erektilni disfunkciji pa je nadomeščanje testosterona pridruženo specifični terapiji erektilne disfunkcije.

7.1 PRIPRAVKI TESTOSTERONA

V Sloveniji sta registrirana dva testosteronska pripravka – prvi v obliki injekcij in drugi v obliki gela.
Pripravek za parenteralno (*i. m.*) dajanje, ki je na voljo pri nas, je dolgodelujoči testosteron undekanoat v obliki depo injekcij v odmerku 1000 mg (21). Zdravilo se zelo počasi aplicira globoko v mišico vsakih 10-14 tednov. Med vzdrževanjem zdravljenja je potrebno skrbno spremljanje koncentracije testosterona v serumu. Meritve je potrebno opraviti pred aplikacijo naslednjega odmerka, ponavadi prvič pred 4. zaporedno injekcijo, kasneje pa glede na klinične znake. Glede na raven testosterona v serumu in klinične znake ter varnostni profil se lahko za vzdrževanje koncentracije presledek med dvema injekcijama skrajša oz. podaljša.
Transdermalno nadomeščanje testosterona v obliki testosteronskega gela je bolj fiziološko, saj posnema dnevni ritem spreminjanja ravni testosterona in omogoča doseganje stabilnih koncentracij testosterona v serumu (22). Zdravilo si bolnik aplicira sam, in sicer na čisto, suho, zdravo kožo na nadlahti in ramena. Možnost samoaplikacije zaradi manjšega obremenjevanja zdravstvenega sistema predstavlja prednost tudi v trenutnih epidemioloških razmerah. Priporočeni odmerek sta dva pritiska črpalke za gel (20,25 mg/pritisk = 40,50 mg testosterona) enkrat na dan, približno ob istem času zjutraj. Dnevni odmerek se prilagodi glede na klinični in laboratorijski odziv posameznega bol-

Preglednica 3: *Kontraindikacije za zdravljenje s testosteronom (2).*
Table 3: *Contraindications for testosterone treatment (2).*

Relativne kontraindikacije	**Absolutne kontraindikacije**
PSA > 4 ng/ml	Nezdravljen karcinom prostate ali zdravljen karcinom prostate z visokim tveganjem za ponovitev
PSA > 3 ng/ml in povečano tveganje za karcinom prosate	karcinom dojke
Neopredeljen nodus prostate	Miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih
Uspešno zdravljen karcinom prostate*	Sindrom angine pektoris v zadnjih 6 mesecih
IPSS >19	Revaskularizacija koronark v zadnjih 6 mesecih
Ht >50	Ht >54
Pomembna hipervolemija (srce, jetra, ledvica)	trombofilija
Srčno popuščanje NYHA III-IV	
Ishemična bolezen srca pri moških >65 let*	
Nezdravljen sindrom prekinitve dihanja v spanju	

**individualni pristop*
PSA: za prostato specifični antigen (angl. prostate-specific antigen); Ht: hematokrit; IPSS: mednarodni vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov benigne hiperplazije prostate (angl. international prostate symptom score); NYHA: združenje za srce New Yorka (angl. New York Heart Association)

nika. Za prilagoditev odmerka testosterona je potrebno koncentracijo testosterona v serumu izmeriti zjutraj, pred uporabo zdravila, ponavadi prvič po 3 mesecih zdravljenja, nato pa v presledkih med zdravljenjem.

7.2 ABSOLUTNE IN RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

Pred uvedbo nadomestnega zdravljenja s testosteronom je potrebno izključiti morebitne kontraindikacije za zdravljenje s testosteronom. Kontraindikacije, povzete po smernicah *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* (2) ter po nekaterih ekspertnih mnenjih, so povzete v preglednici 3.

7.3 CILJI ZDRAVLJENJA

Cilj zdravljenja s testosteronom je nadomeščanje in vzdrževanje serumske koncentracije androgenov in sistemsko delovanje testosterona. Pri zdravljenju upoštevamo veljavna priporočila mednarodnih endokrinoloških in uroloških združenj (1–3). Želeni učinki testosterona so: povečanje libida, spolne funkcije, mišične moči, izboljšanje počutja, korekcija anemije ter povečanje mineralne kostne gostote (2, 22). Pri funkcionalnem hipogonadizmu je obvezno tudi zdravljenje osnovnega stanja/pridruženih stanj.

7.4 SPREMLJANJE BOLNIKOV, KI PREJEMAJO TESTOSTERON

Prvo leto zdravljenja je potrebno kontrolirati vrednosti za prostato-specifičnega antigena (PSA; *prostate-specific antigen*) in hematokrit vsake tri mesece, nato pa enkrat na leto. V primeru, da se vrednost PSA kadarkoli zviša nad 4,0 ng/ml, ali če ugotovimo porast PSA za več kot 1,4 ng/ml od vrednosti pri prejšnjem letnem pregledu, je potrebno opraviti biopsijo prostate oziroma pregled pri urologu. V primeru, da ob nadomestnem zdravljenju s testosteronom vrednost hematokrita poraste nad 0,54, prekinemo nadomestnem zdravljenju s testosteronom ali zmanjšamo odmerek testosterona; potrebno je opraviti diagnostiko za opredelitev morebitnega drugega vzroka eritrocitoze (primarna policitemija, kronična obstruktivna pljučna bolezen, prekinitev dihanja med spanjem) (2, 3). Če je potrebno, bolnika napotimo na venepunkcijo, da mu s tem znižamo vrednost hematokrita, ali pa svetujemo prehodno antiagregacijsko zdravljenje.

Pred uvedbo nadomestnega zdravljenja s testosteronom je zelo pomembno paciente seznaniti s pojavom neplodnosti zaradi samega zdravljenja in reverzibilno disfunkcijo spermatogeneze (23).

7.5 NEŽELENI UČINKI

Prostata. Nadomeščanje testosterona ne povzroča raka prostate, spodbuja pa njegovo rast. Pred uvedbo zdravljenja je potrebno zato z gotovostjo izključiti skrite oblike raka prostate.

Hiperviskoznost. Povišan hematokrit (Ht) je najpogostejši neželeni učinek nadomestnega hormonskega zdravljenja. Mehanizem ni povsem pojasnjen. Poveča koncentracijo eritropoetina (24) in stimulira razvoj eritroidne kolonije v kostnem mozgu v linijo, ki je bolj občutljiva na eritropoetin brez povečanja koncentracije eritropoetina. Ko hematokrit poraste nad 54, se poveča viskoznost krvi, kar vodi v povečanje žilne rezistence in posledično zmanjšanje oksigenacije (25). Poveča se tudi tveganje za nastanek krvnih strdkov. Takrat prilagodimo ali prekinemo zdravljenje s testosteronom.

Prekinitve dihanja v spanju. Prekinitve dihanja v spanju se lahko v času zdravljenja s testosteronom poslabšajo. Na ta neželeni učinek moramo biti pozorni zlasti pri moških s prekomerno telesno maso in debelostjo, pri katerih je priporočljivo, da se že pred uvedbo nadomestnega zdravljenja s testosteronom izpelje ustrezno diagnostiko in uvede zdravljenje, kadar je potrjen kateri od sindromov prekinitev dihanja v spanju.

Neplodnost. Nadomeščanje testosterona zmanjšuje nastajanje spremijev in plodnost, zato ga je potrebno v času načrtovanja družine in zdravljenja neplodnosti ukiniti.

Določeni neželeni učinki nadomestnega zdravljenja s testosteronom so vezani na **farmacevtsko obliko zdravila.** Pri zdravljenju s **testosteron undekanoatom**, ki se aplicira v mišico, zaradi nihanj v koncentraciji testosterona lahko pride do nihanj v razpoloženju in libidu in redko do kašljanja po aplikaciji zaradi manjših maščobnih embolizmov. Pri nadomeščanju **testosterona v obliki gela** se redko pojavijo preobčutljivostne kožne reakcije, ki ne zahtevajo nujne prekinitve zdravljenja. Z direktnim kožnim kontaktom je možen prenos na ženske in otroke. Previdnostni ukrepi so umivanje rok po nanosu, pokritje mesta nanosa z oblačili in umitje kože nanosa neposredno pred stikom z drugo osebo. Konstantne koncentracije testosterona v krvi so prisotne, če se koža ne umije vsaj štiri do šest ur po aplikaciji gela.

Manj klinično pomembni in redki možni neželeni učinki nadomestnega zdravljenja so prehodne akne, mastna koža in povečanje prsi (ginekomastija).

8 DILEME PRI NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU POZNO NASTALEGA HIPOGONADIZMA S TESTOSTERONOM

8.1 NEOPREDELJENA TVEGANJA POVEZANA S SRČNO-ŽILNIMI DOGODKI

V zadnjih letih so posamezne opazovalne raziskave in ena randomizirana raziskava (26–28) v nasprotju z številnejšemi dokazi o ugodnih učinkih nadomeščanja testosterona na srčno-žilna obolenja opozorile na morebitna povečana tveganja za srčno-žilno obolevnost in umrljivost pri določenih skupinah moških, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s testosteronom. Vse omenjene raziskave so bile metodološko precej pomanjkljive in zato ne omogočajo dokončnih in trdnih zaključkov.

Finkle s sodelavci je poročal, da je pri moških, ki so imeli bolezen srca in so prejemali nadomestno zdravljenje s testosteronom, povečano tveganje za miokardni infarkt. Pregledali so dokumentacijo 55593 moških na nadomestni terapiji s testosteronom. Devetdeset dni po pričetku zdravljenja s testosteronom je bilo pri moških z **znano boleznijo srca** tveganje za srčni infarkt 2x večje kot v letu pred pričetkom jemanja testosterona. Ugotovili so tudi, da je tveganje za miokardni infarkt pri **moških, starejših od 65 let**, ki prejemajo testosteron, večje kot pri moških na nadomestnem zdravljenju in so mlajši od 65 let (26). Poročilo je bilo skladno z raziskavo Vigena s sodelavci (27), ki je prav tako opisovala večjo umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni pri moških z znano koronarno srčno boleznijo, če so prejemali testosteron. Randomizirana s placebom kontrolirana raziskava pri moških, starejših od 65 let (povprečna starost 74 let) z omejenimi gibalnimi sposobnostmi, je bila leta 2010 predčasno prekinjena, ker je bila pojavnost srčno-žilnih dogodkov v skupini, ki je prejemala testosteron, večja kot v kontrolni skupini (28). Nasprotno pa novejša retrospektivna študija (29) in manjša prospektivna raziskava pri moških, ki so prejemali testosteron, poročata o zmanjšanem tveganju za srčno-žilno umrljivost, v primerjavi z moškimi, ki nadomestnega zdravljenja s testosteronom niso prejemali (30). Prav tako 3-letna prospektivna raziskava, ki je vključevala približno 300 moških z subkliničnimi oblikami ateroskleroze in dejavniki tveganj za srčno-žilne bolezni, povprečne starosti skoraj 68 let, ni dokazala škodljivih učinkov na srčno-žilni sistem (31).

Za dokončni odgovor bi vsekakor potrebovali velike dolgotrajne randomizirane raziskave, ki so težko izvedljive in povezane z visokimi stroški. Pri odločanju o nadomeščanju testosterona pri starejših moških z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni in pozno nastalim hipogonadizmom so zato ključni dobra klinična presoja zdravnika, skrbno spremljanje in prioritete bolnika.

8.2 KARCINOM PROSTATE

Uporaba testosterona pri moških z anamnezo zdravljenega karcinoma prostate je kontroverzna zaradi ugotovitve, da eksogeni testosteron spodbuja rast latentnega karcinoma prostate (32). Retrospektivne študije pri moških, ki so bili po opravljeni radikalni prostatektomiji zdravljeni s testosteronom zaradi hipogonadizma, niso dokazale biokemične ali klinične ponovitve karcinoma po 12 letih spremljanja (33). Številne novejše raziskave so pokazale, da je uporaba testosterona varna pri pacientih, ki so bili v preteklosti zdravljeni zaradi karcinoma prostate in imajo nizko tveganje za ponovitev bolezni (34). Zato se pri obravnavi bolnikov z zdravljenim karcinomom prostate z nizkim tveganjem za ponovitev (radikalna prostatektomija in nemerljiv PSA) priporoča individualni pristop in se pri bolnikih, pri katerih koristi zdravljenja s testosteronom odtehtajo tveganja, priporoča uvedba zdravljenja s testosteronom (2, 3).

9 ZAKLJUČEK

Testosteron je pomemben hormon za ohranjanje fizičnega in psihičnega zdravja moških, ne glede na njihovo starost. Sindrom pomanjkanja testosterona je pogosto neprepoznan pri moških z debelostjo in kroničnimi boleznimi, s čimer te skupine moških prikrajšamo za fizične in psihosocialne dobrobiti nadomestnega zdravljenja. Kadar je nadomestno zdravljenje s testosteronom pravilno indicirano in nadzorovano, je nadomeščanje varno.

10 LITERATURA

1. *Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male. 2009 Jan 1;12(1)(1):5–12.*

2. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Mar 17;103(5):1–30.
3. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. Andrology [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2020 Jun 14];n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/andr.12770
4. Dwyer AA, Chavan NR, Lewkowitz-Shpuntoff H, Plummer L, Hayes FJ, Seminara SB, et al. Functional Hypogonadotropic Hypogonadism in Men: Underlying Neuroendocrine Mechanisms and Natural History. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Mar 11;104(8):3403–14.
5. J Svartberg, T Jenssen, J Sundsfjord, R Jorde. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. Diabetes Metab. 2004 Feb;30(1)(1):29–34.
6. Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. Ther Adv Urol. 2015 Dec;7(6):378–87.
7. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 2010 Jun 16;363(2):123–35.
8. Mulligan T, Frick M, Zuraw Q, Stemhagen A, Mcwrighter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract. 2006 Jul 1;60(7)(7):762–9.
9. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb 1;86(2)(2):724–31.
10. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al. Characteristics of Secondary, Primary, and Compensated Hypogonadism in Aging Men: Evidence from the European Male Ageing Study. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr 1;95(4):1810–8.
11. Lee H, Lee J, Cho B. The role of androgen in the adipose tissue of males. World J Mens Health. 2013 Aug;31(2):136–40.
12. Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. Eur Urol Suppl. 2007;6(16)(16):847–57.
13. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med. 1999 Apr 20;130(8)(8):671–80.
14. Tirabassi G, Corona G, Biagioli A, Buldreghini E, delli Muti N, Maggi M, et al. Influence of androgen receptor CAG polymorphism on sexual function recovery after testosterone therapy in late-onset hypogonadism. J Sex Med. 2015 Feb;12(2):381–8.
15. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. Am J Med Sci. 1992 Jul 1;304(1):4–8.
16. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. J Clin Endocrinol Metab. 1981 Jul 1;53(1):58–68.
17. de Ronde W, van der Schouw YT, Pols HAP, Gooren LJG, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. Clin Chem. 2006 Sep 1;52(9):1777.
18. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct;84(10):3666–72.
19. Free & bioavailable testosterone calculator [Internet]. [cited 2018 May 20]. Available from: http://www.issam.ch/freetesto.htm
20. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Jun 2;58(6):710–7.
21. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM, Miner MM, Shabsigh R, Swerdloff RS, et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study. J Urol. 180(6):2307–13.
22. Pfeifer M, Košnik M, Mrevlje F, Štajer D. Modo. In: Interna medicina. 4th ed. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 938–47.
23. Jan Z, Pfeifer M, Zorn B. Reversible testosterone-induced azoospermia in a 45-year-old man attending an infertility outpatient clinic. Andrologia. 2011 Jul 18;44(s1):823–5.
24. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun;69(6):725–35.
25. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar 1;93(3):914–9.
26. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. Gong Y, editor. PLoS ONE. 2014;9(1):e85805.
27. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1829–36.
28. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010 Jul 8;363(2):109–22.
29. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun 1;97(6):2050–8.
30. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2013 Dec 1;169(6):725–33.
31. Basaria S, Harman S, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. JAMA. 2015 Aug 11;314(6):570–81.
32. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol. 2002 Jul;168(1):9–12.
33. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. J Urol. 2004 Sep;172(3):920–2.
34. Nguyen TM, Pastuszak AW. Testosterone Therapy Among Prostate Cancer Survivors. Sex Med Rev. 2016/07/27 ed. 2016 Oct;4(4):376–88.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL NA SPOLNO FUNKCIJO IN PLODNOST PRI MOŠKIH

ADVERSE DRUG EFFECTS ON MALE SEXUAL FUNCTION AND FERTILITY

AVTORICI / AUTHORS:
Maruša Cvek, mag. farm.
Barbara Koder, mag. farm., spec. klin. farm.

Gorenjske lekarne,
Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

V prispevku so podrobno opisani primeri zdravilnih učinkovin, s katerimi se v lekarniški praksi pogosteje srečujemo v povezavi z neželenimi učinki na spolno funkcijo pri moških. Najpogosteje se neželeni učinki odražajo kot erektilna disfunkcija, vendar lahko zdravila na spolno funkcijo vplivajo tudi z drugimi manj znanimi mehanizmi, kot so npr. zmanjšanje libida ter ejakulacijske motnje. Pri obravnavi potencialnih neželenih učinkov je potrebno upoštevati, da so bolnikove težave lahko tudi posledica osnovnega obolenja.

Zdravila lahko na spermatogenezo vplivajo po različnih, trenutno še ne dobro poznanih mehanizmih, zato je klinični vpliv velikokrat nejasen. Kadar pri moškem ni jasnega vzroka za neplodnost, je smiselno pomisliti tudi na vpliv zdravil.

KLJUČNE BESEDE:
erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, neplodnost, spermatogeneza

ABSTRACT

In the following article we describe examples of drugs that we frequently encounter in pharmacy practice that are related to adverse effects on male sexual function. These adverse effects are mainly reflected as erectile dysfunction, but drugs can also affect sexual function through other less known mechanisms, such as reduced libido and ejaculation disorders. When dealing with potential adverse effects it is important to consider that patients` problems may be the result of an underlying disease.

Drugs can influence spermatogenesis through various, not yet well-known mechanisms, so the clinical effect is often unclear. If the cause of male infertility is unclear, it is reasonable to consider the possible influence of drug therapy.

KEY WORDS:
erectile dysfunction, ejaculatory disorders, infertility, spermatogenesis

1 UVOD

Neželeni učinki zdravil (NUZ) so pomemben dejavnik tveganja za namerno nesodelovanje pri zdravljenju z zdravili (1). Kadar govorimo o vplivu zdravil na spolno funkcijo pri moških, je težava zaradi psihosocialnih razlogov lahko pogosteje spregledana ali prikrita. Možne strategije pri soočanju s problemom so tri: zmanjšanje odmerka zdravila, zamenjava zdravila za takšnega z manj izrazitim vplivom na spolno funkcijo ali dodatek novega zdravila, ki zmanjša simptome spolne disfunkcije (2). Vpliv zdravil na plodnost je problematičen v pri-

ALI STE VEDELI?

- *Sladkorna bolezen je pomemben dejavnik tveganja za razvoj erektilne disfunkcije, na kar lahko v zgodnji fazi značilno vpliva intenziven pristop k uravnavanju glikemije in drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja.*
- *Kljub temu, da SSRI zelo pogosto povezujemo z NUZ na spolno funkcijo pri moških, imajo lahko vlogo pri zdravljenju prezgodnje ejakulacije.*

meru težav z zanositvijo. V večini primerov so učinki zdravil na spermatogenezo in spolno funkcijo reverzibilni ter izzvenijo po ukinitvi zdravljenja z zdravilom (3).

2 ZDRAVILNE UČINKOVINE IN NJIHOV VPLIV NA SPOLNO FUNKCIJO

Motnje spolne funkcije pri moških v grobem razdelimo na težave, povezane z zmanjšanjem spolne želje (libida), erektilno disfunkcijo (ED) ter motnje ejakulacije. Zdravila lahko pri moških povzročajo različne spolne motnje, čeprav pogosto zmotno govorimo zgolj o vplivu na ED (4). Povzročajo tudi priapizem (resen NUZ v smislu nehotene podaljšane erekcije), odsotnost orgazmov ali boleče orgazme pri moških (2, 5). Zaradi vpliva zdravil na ravnovesje med androgenimi in estrogenimi hormoni se pri moških lahko pojavi ginekomastija (proliferacija žleznega tkiva v dojki). Zdravila z znanim možnim vplivom na ginekomastijo so npr. spironolakton, antiandrogeni, zaviralci testosteron-5α-reduktaze (zaviralci 5α-reduktaze) (6). Kot zelo redek NUZ je ginekomastija opažena tudi pri učinkovinah, pri katerih nanjo ne pomislimo. Primer so potentni statini, ki lahko vplivajo na znižanje ravni testosterona (7, 8).

SLOVARČEK

OLIGOZOOSPERMIJA:
zmanjšana koncentracija semenčic v spermi

KRIPTOZOOSPERMIJA:
v izlivu so prisotne le posamezne semenčice

AZOOSPERMIJA:
popolna odsotnost semenčic v spermi

2.1 ZMANJŠANJE LIBIDA

Izguba spolnega poželenja nastane med drugim zaradi pomanjkanja moških spolnih hormonov (testosterona) ter dopamina. Zmanjšanje libida je tako bolj značilen NUZ z vplivom na centralni živčni sistem (CŽS) (3, 4). Primer so antipsihotiki, ki na spolno funkcijo vplivajo z močno blokado dopaminskih receptorjev ter hiperprolaktinemijo, kar še dodatno zavira izločanje dopamina v CŽS (9). Atipični antipsihotiki (zlasti aripiprazol, kvetiapin in olanzapin) imajo v primerjavi s klasičnimi (npr. klorpromazin, haloperidol, sulpirid) nižjo incidenco NUZ na spolno funkcijo (3). Zmanjšanje libida lahko povzročajo še selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – posredno zaviranje izločanja dopamina), opioidni analgetiki (kronična uporaba zmanjša koncentracijo testosterona), antiandrogeni (nesteroidni – bikalutamid, flutamid so z vidika NUZ ugodnejši kot steroidni – ciproteron acetat), zaviralci 5α-reduktaze (finasterid, dutasterid) ter tudi zloraba snovi z vplivom na CŽS (alkohol, rekreacijske droge) (3, 10). Kronična uporaba alkohola v količini 40 g dnevno (približno tri pijače) ali več prav tako zmanjša nastajanje testosterona (11).

2.2 EREKTILNA DISFUNKCIJA

Ocenjujejo, da je 25 % primerov ED posledica uporabe zdravil. Ugotavljanje vzročne povezave med zdravili in ED ovira dejstvo, da je etiopatogeneza ED pri večini bolnikov večfaktorska, pogosta je npr. v sklopu metabolnega sindroma in je neposredni znak endotelne žilne okvare, zato je hkrati tudi pomemben zgodnji napovedni dejavnik tveganja za kardiovaskularni dogodek (10). Ob normalni erekciji ima preko relaksacije gladkih mišic v žilah penisa pomembno vlogo dušikov oksid, katerega koncentracija je znižana pri kadilcih ter osebah s sladkorno boleznijo ter s pomanjkanjem testosterona. Zdravila, ki jih najpogosteje povezujemo z ED, so: antidepresivi, antihipertenzivi (spironolakton, tiazidni diuretiki, antiadrenergiki s centralnim delovanjem – klonidin, metildopa), antipsihotiki in nekatere druge starejše zdravilne učinkovine, ki niso več pogoste v klinični praksi (ketokonazol, cimetidin) (10).

2.3 MOTNJE EJAKULACIJE

Motnje ejakulacije so heterogena skupina motenj, ki vključuje prezgodnjo ejakulacijo (ejakulacija pred ali v prvi minuti po vaginalni penetraciji), zakasnjeno ejakulacijo (za ejakulacijo potrebna dolgotrajna spolna stimulacija), retrogradno

ejakulacijo, anejakulacijo ter anorgazmijo. V to kategorijo uvrščamo tudi boleče orgazme (t. i. Peyronijevo bolezen). Do retrogradne ejakulacije (ejakulacije v sečni mehur) najpogosteje pride po operativnem zdravljenju benigne hiperplazije prostate (BHP), anejakulacija pa je povezana z radikalno prostatektomijo. Z anorgazmijo ter zakasnjeno ali odsotno ejakulacijo so od zdravil pogosto povezani antidepresivi (zlasti SSRI), z retrogradno ali odsotno ejakulacijo pa nekateri antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 (npr. tamsulozin) (3, 10).

V nadaljevanju so natančneje opisani obravnavani NUZ izbranih farmakoloških skupin (antidepresivi, antihipertenzivi ter zdravila za zdravljenje BHP).

2.4 ANTIDEPRESIVI

Vzročna povezanost depresije in spolne disfunkcije je pogosto otežena, saj je spolna disfunkcija simptom depresije, hkrati pa je depresija lahko posledica psihosocialne stiske, ki jo spolna disfunkcija povzroči (12). Z NUZ na spolno funkcijo najpogosteje povezujemo SSRI in triciklične antidepresive (TCA). Okrepljen prenos serotonina ter posredni zaviralni učinki na izločanje dopamina v CŽS lahko vodijo predvsem do zmanjšanja libida, anorgazmije ter zakasnjene ejakulacije (celo anejakulacije) ob zdravljenju s SSRI (3). SSRI (zlasti paroksetin) imajo tako lahko tudi vlogo pri obravnavi/zdravljenju prezgodnje ejakulacije (11). V Sloveniji je uradno za zdravljenje prezgodne ejakulacije sicer indiciran dapoksetin, ki je po mehanizmu delovanja močan SSRI. Dapoksetin se odmerja po potrebi, približno 1 do 3 ure pred spolnim odnosom (13).

Antidepresivi (AD) z manj izrazitim vplivom na serotoninski sistem (npr. bupropion) ne vplivajo na spolno funkcijo, zato so pri spolnih motnjah antidepresivi izbora, saj lahko celo izboljšajo spolno funkcijo (14, 15). Preglednica 1 navaja predvideno stopnjo vpliva AD na spolno funkcijo v splošni populaciji (vir ne zajema le moških) (14).

Opazovalne študije ocenjujejo visoko incidenco pojava spolnih motenj ob uporabi SSRI (npr. v študiji STAR*D na 1473 pacientih, zdravljenih s citalopramom, je 54 % zdravljenih opisovalo ↓ libida, 36 % anorgazmijo) (16). Zamenjava SSRI znotraj skupine lahko omili težave, saj so med učinkovinami možne individualne razlike. Najvišja incidenca NUZ je zaradi dodatnega zaviranja nastajanja dušikovega oksida pričakovana pri paroksetinu (podoben mehanizem je značilen tudi za predstavnika zaviralca ponovnega priv-

Preglednica 1: Neželeni učinki antidepresivov na spolno funkcijo (14).
Table 1: Adverse effects of antidepressants on sexual dysfunction (14).

Skupina antidepresivov	Učinkovina	Spolna disfunkcija (NUZ)
SSRI	citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin	3+
	paroksetin	4+
atipični	agomelatin	0 do 1+
	bupropion	0
	mirtazapin	1+
SNRI	duloksetin	1+
	venlafaksin	3+
serotoninski modulatorji	trazodon	1+ *
	vortioksetin	1+
triciklični, tetraciklični AD	amitriptilin	3 do 4+
	maprotilin	*ni podatka*

Skala: 0 ni učinka; 1+ blago; 2+ nizko; 3+ srednje; 4+ visoko;
** redko povezan s priapizmom (nujno stanje)*
Okrajšave: SSRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina, SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, NUZ – neželeni učinek zdravil, AD – antidepresivi

zema serotonina in noradrenalina – venlafaksin). V prvi stopnji po uvedbi SSRI je priporočeno počakati na morebitno spontano remisijo NUZ (2–8 tednov) oz. znižati odmerek, v kolikor je to v okviru zdravljenja možno (14). Pomembno je poznavanje stanja spolne funkcije pred uvedbo zdravila. Nadaljnji ukrepi so odvisni od učinkovitosti AD in izraženosti neželenega vpliva na spolno funkcijo. Če je mogoče, je ob poslabšanju spolne funkcije po uvedbi SSRI smiselna zamenjava za AD z nižjo pričakovano incidenco NUZ npr. bupropion, mirtazapin, vortioksetin, agomelatin, ki pa mora potekati previdno s priporočenimi shemami menjave, upoštevajoč bolnikova pridružena obolenja. Manj pogost NUZ na spolno funkcijo pričakujemo tudi pri moklobemidu, uporaba katerega se v klinični praksi sicer zmanjšuje (3, 14).

2.5 ANTIHIPERTENZIVI

Pri osebah z arterijsko hipertenzijo je prevalenca spolne disfunkcije v primerjavi s splošno populacijo višja in predstavlja pomemben zgodnji kazalec okvare žilja. Vpliv osnovnega obolenja tako lahko oteži jasno vzročno povezanost z antihipertenzivi (3, 17). Značilneje spolno disfunkcijo preko različnih mehanizmov poslabšajo starejši antihipertenzivi: spironolakton, tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid, klortalidon), neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev β (propranolol, karvedilol), centralno delujoča zdravila (klonidin, metildopa) ter verapamil (18–21). V primeru s spironolaktonom povzročene ED (antiandrogene lastnosti) je ob oprijemljivi indikaciji smiseln poskus zamenjave za eplerenon (3). Pri zaviralcih kalcijevih kanalčkov je malo poročil o NUZ na spolno funkcijo, izjema je impotenca po verapamilu (v ozadju gre za hiperprolaktinemijo) (20). Prav tako je malo poročil o NUZ na spolno funkcijo pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) (3).

Kardioselektivni zaviralci β_1 (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) imajo manjši vpliv na pojav ED, saj je za NUZ odgovorno zaviranje relaksacije gladkih mišic kavernoznih teles preko receptorjev β_2. Ob tem je potrebno upoštevati, da se z večanjem odmerka zaviralca β_1 selektivnost manjša. Vazodilatacijski selektivni zaviralci β_1 (nebivolol) pa imajo preko sproščanja dušikovega oksida lahko celo ugodne učinke na spolno funkcijo (3).

V literaturi so opisani koristni učinki antagonistov angiotenzinskih receptorjev AT1 (sartanov) na izboljšanje endotelne funkcije žilja, zato spadajo med antihipertenzive izbora pri spolno aktivnih moških (3, 17). Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije iz leta 2018 se nevtralno opredelijo do uporabe sartanov (kot zdravilo izbora enakovredno z zaviralci ACE, kalcijevimi antagonisti ter vazodilatacijskimi zaviralci β), seveda pa je ob izboru zdravila bistveno upoštevanje tudi ostalih indikacij (17).

2.6 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 (antagonisti α_1) neposredno ne povzročajo ED, pač pa zaradi zmanjšanja krčenja gladkih mišic urinarnega trakta ter zmanjšanja mišičnega tonusa vratu mehurja pogosto povzročajo ejakulacijske motnje (retrogradna ejakulacija, anejakulacija). Ob pojavu ejakulacijskih motenj je smiselna zamenjava zdravila znotraj skupine antagonistov α_1 (3). Pri manj selektivnih antagonistih α_1 (npr. doksazosin, terazosin) je opisana nižja incidenca ejakulacijskih motenj v primerjavi s tamsulozinom (3, 22, 23).

Zaviralci testosteron-5α-reduktaze (finasterid, dutasterid) zaradi antiandrogenega učinka z visoko mero dokazov povzročajo zmanjšanje libida, ED ter redkeje tudi ejakulacijske motnje (11). Tovrstne težave lahko sicer povzroča tudi BHP, kar izkazuje primerjava incidence pojava dveh najbolj značilnih NUZ v 1. in 2. letu zdravljenja z dutasteridom (podatki na osnovi kliničnih preizkušanj). O impotenci je v 1. letu zdravljenja poročalo 6 % bolnikov, v 2. letu zdravljenja pa 1,7 % bolnikov. O zmanjšanem libidu v 1. letu zdravljenja je poročalo 3,7 % bolnikov, v 2. letu pa 0,6 % bolnikov (24).

2.7 ZDRAVLJENJE SPOLNE DISFUNKCIJE Z ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5

V primeru, da zdravljenja z zdravilom, ki povzroča NUZ na spolno funkcijo, ni možno zamenjati ali prilagoditi, se v praksi pogosto poslužujemo uvedbe dodatnega zdravila. V večini primerov so ob ED prvi izbor zdravila iz skupine zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5): sildenafil, vardenafil, tadalafil in avanafil, ki so podobno učinkovita, razlikujejo pa se v nastopu in trajanju učinka (10). V primeru neodzivnosti na peroralna zdravila je zdravilo drugega izbora alprostadil, ki se aplicira intrakavernozno (3).

Zaviralci PDE5 so učinkoviti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo. Previdno se lahko uporabljajo tudi pri bolnikih z večtirno antihipertenzivno terapijo ob pozornosti na kardiovaskularno ogroženost (zdravljenje odsvetovano pri nestabilnih bolnikih s hudo srčno-žilno ogroženostjo in neurejeno arterijsko hipertenzijo) ter na potencialne interakcije (17).

Zaviralci PDE5 so kontraindicirani pri sočasnem zdravljenju z nitrati, saj kombinacija lahko vodi do hude hipotenzije. Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi tudi med sočasnim zdravljenjem z zaviralci PDE5 in antagonisti α_1 (terazosin, doksazosin, tamsulozin). Potrebna je velika mera previdnosti (najnižji priporočeni odmerki, spremljanje). Manj izrazita interakcija je zaradi večje selektivnosti pričakovana pri tamsulozinu. Priporoča se, da je bolnik pred uvedbo zaviralca PDE5 na stabilnem odmerku antagonista α_1 ter da prejme nižji začetni odmerek (npr. 25 mg sildenafila) (11, 25).

Ob sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, makrolidi, azolni antimikotiki) so plazemske koncentracije zaviralcev PDE5 pomembno povišane, kar lahko vodi do izrazitejših NUZ. Skladno s povzetkom temeljnih značilnosti zdravila (SmPC) za sildenafil je sočasna uporaba z ritonavirjem, ki je zelo močan zaviralec, odsvetovana (potencialno tudi pri močnih zaviralcih, kot sta ketokonazol in itrakonazol), ob ostalih zaviralcih CYP3A4 pa se svetuje 25 mg začetni odmerek (25).

3 VPLIV ZDRAVIL NA PLODNOST PRI MOŠKIH

Nekatera zdravila in rekreacijske droge lahko prek različnih mehanizmov vplivajo tudi na posamezne faze nastajanja semenčic in posledično na plodnost pri moških. Z motnjami sistema za regulacijo hormonov (hipotalamo-hipofizna os) lahko posegajo v endokrino funkcijo testisov, kar povzroči padec testosterona ter vpliva na proizvodnjo semenčic (3, 26). Vsaka učinkovina, ki škodi spermatogonijem, Sertolijevim ali Leydigovim celicam ter povzroča škodljive spremembe v mikrookolju testisov ali obmodka, lahko vpliva na procese spermatogeneze. Kakovost semena je lahko prizadeta tudi pri znižani vrednosti ščitničnih hormonov v krvi ter pri spremenjeni koncentraciji prolaktina, kar sta lahko neželena učinka več zdravil (26).

Podatke o vplivu zdravil na plodnost najdemo v SmPC v poglavju *4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje* ter *5.3 Predklinični podatki o varnosti*. Neželeni učinki zdravila, povezani s plodnostjo, ter njihova pogostost, so navedeni v poglavju *4.8 Neželeni učinki, motnje reprodukcije in dojk.*

V večini primerov so učinki zdravil na spermatogenezo in spolno funkcijo reverzibilni ter izzvenijo po ukinitvi zdravljenja z zdravilom (3). Izjema so nekateri citostatiki, ki lahko povzročijo ireverzibilno neplodnost, zato se pred pričetkom zdravljenja pri moških, ki želijo spočeti otroka, priporoča shranjevanje sperme z zamrznitvijo (3, 27, 28). V preglednici 2 so zbrane skupine učinkovin, ki vplivajo na plodnost pri moških, pogostnost NUZ in njihova reverzibilnost. Med alkilirajočimi citostatiki so zbrani le takšni, ki se lahko izdajajo na recept v lekarnah, ter imajo dostopen SmPC, ki je osnovni vir zbranih podatkov v preglednici.

3.1 ALKILIRAJOČI CITOSTATIKI

Alkilirajoči citostatiki lahko pri moških poškodujejo tako zarodne celice kot tudi podporne Sertolijeve celice, kar vodi v hudo oligozoospermijo ali azoospermijo, ki se običajno pojavi takoj po končanem ciklu kemoterapije. Zaradi sposobnosti tvorbe navzkrižnih vezi med molekulami DNK azoospermija lahko traja dlje časa (40). Obseg NUZ je odvisen od same učinkovine ter njenega odmerka ter starosti pacienta oziroma stanja funkcije spolne žleze v času zdravljenja (27, 41).

3.2 ANDROGENI

Hormonsko zdravljenje s testosteronom zavira povratno zvezo med hipotalamusom, hipofizo in testisi ter vodi v hipogonadotropni hipogonadizem (3). Vsa zdravila, ki vsebujejo moške hormone ali njihove derivate, lahko zmanjšajo proliferacijo in/ali zorenje semenčic ter zavirajo spermatogenezo in delovanje testisov, kar lahko povzroči oligozoospermijo (40).

3.3 ANTIANDROGENI

Ciproteron acetat je močan antiandrogen, ki kompetitivno zavira vezavo 5α-dihidrotestosterona na receptor v tarčnih celicah. Centralni antigonadotropni učinek ciproteron acetata zmanjša sintezo testosterona v testisih (3).

3.4 ANTIEPILEPTIKI

Valproat in karbamazepin lahko z vplivom na delovanje membrane spermijev zmanjšata njihovo gibljivost. Specifični od zdravila odvisni NUZ, ki so jih opazili, so vključevali še spremenjeno morfologijo in zmanjšano število spermijev ter zmanjšan volumen testisov. Karbamazepin neposredno vpliva na zarodne celice, kar povzroča večje število nekrotičnih zarodnih celic (3, 26). Pri uporabi valproata obstajajo zelo redka poročila o motnjah plodnosti pri moških in nenormalni spermatogenezi (33).

Preglednica 2: Učinkovine, ki vplivajo na plodnost pri moških, neželeni učinki na plodnost ter njihova reverzibilnost (24, 27–39).
Table 2: Drugs that influence male fertility, adverse effects pertaining fertility and reversibility of these effects (24, 27–39).

UČINKOVINA	NEŽELENI UČINEK ZDRAVILA VPLIV NA PLODNOST	REVERZIBILNOST VPLIVA NA PLODNOST
alkilirajoči citostatiki*		
ciklofosfamid	zavira spermatogenezo (27)	ireverzibilno pri nekaterih bolnikih (27)
klorambucil	NEZNANA POGOSTOST: azoospermija (28)	ni podatka (28)
melfalan	NEZNANA POGOSTOST: azoospermija vpliva na spermatogenezo (29)	lahko ireverzibilno (29)
temozolomid	genotoksičnost (30)	možna ireverzibilna neplodnost (30)
androgeni		
testosteron	zaviranje spermatogeneze (31) pojav azoospermije v 4 mesecih po pričetku zdravljenja (3)	reverzibilno (31) povrnitev parametrov sperme v običajno stanje v 3–7 mesecih po prenehanju zdravljenja (3)
antiandrogeni		
ciproteronacetat	ZELO POGOSTO: zaviranje spermatogeneze (32), zmanjšanje parametrov semenske tekočine (3)	reverzibilno povrnitev v 6–22 tednih po prenehanju zdravljenja (3)
antiepileptiki		
valproat	REDKO: moška neplodnost (33)	reverzibilno (33)
karbamazepin	ZELO REDKO: nenormalna spermatogeneza (z zmanjšanim številom in/ali gibljivostjo semenčic) (34)	ni podatka (34)
imunosupresivi		
sirolimus	poslabšanje parametrov semenske tekočine: število, gibljivost in morfologija (3, 35) zmanjšana serumska koncentracija testosterona (3)	v večini primerov reverzibilno (35)
metotreksat	vpliv na spermatogenezo, REDKO: oligozoospermija ZELO REDKO: neplodnost (36)	reverzibilno (36)
opioidi		
metadon	zmanjšana serumska koncentracija testosterona, zmanjšana plodnost pri dolgotrajni uporabi (37)	ni podatka (37)
protivnetna zdravila		
sulfasalazin	OBČASNI: reverzibilna oligospermija, reverzibilna neplodnost pri moških (38), zmanjšani parametri semenske tekočine: število, gibljivost in morfologija (3)	reverzibilno (38) v 2–3 mesecih po prenehanju zdravljenja (3)
zaviralci testosteron-5-alfa-reduktaze		
dutasterid	poslabšanje parametrov semenske tekočine: število, količina, gibljivost (24) ni vpliva na morfologijo (3)	ni podatka (24)
finasterid	NEZNANA POGOSTNOST: neplodnost pri moških in/ali slabša kakovost semenske tekočine (39)	reverzibilno v 3–4 mesecih po prekinitvi zdravljenja (3, 39)

Pogostnost neželenih učinkov: zelo pogosti (>1/10), pogosti (med 1/10 do 1/100), občasni (med 1/100 in 1/1000), redki (med 1/1000 in 1/10.000), zelo redki (< 1/10.000)
**zbrani zgolj takšni, ki se lahko izdajajo na Rp v lekarni (Centralna baza zdravil)*

3.5 IMUNOSUPRESIVI

Sirolimus povzroča distrofijo semenovodov z reverzibilno spremembo parametrov sperme, za katero je značilno zmanjšano število, gibljivost in morfologija spermijev. Spermatogenezo zavira na ravni spermatogonijev ter na ta način postopoma zmanjšuje število spermatocitov, spermatidov in spermijev (3). Metotreksat vpliva na spermatogenezo, kar lahko povzroči zmanjšanje plodnosti. Ugotovljeno je bilo, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligozoospermijo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo (36).

3.6 OPIOIDI

Zavrtje hipotalamo-hipofizne osi z opioidno inhibicijo gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) ima za posledico zmanjšano izločanje luteinizirajočega hormona (LH) ter padec nivoja testosterona ter spermatogeneze. Pomanjkanje testosterona je bilo zabeleženo pri pacientih, ki so se zaradi odvisnosti od heroina zdravili z metadonom (42).

3.7 PROTIVNETNA ZDRAVILA IN SALICILATI

Kronična uporaba sulfasalazina (več kot 2 meseca) pri nekaterih moških lahko povzroči reverzibilno oligozoospermijo, zmanjšano gibljivost ter spremenjeno morfologijo spermijev (3, 43). Kot alternativa je primerna zamenjava mesalazin, pri katerem je verjetnost za pojav oligozoospermije manjša (3). Acetilsalicilna kislina in redkeje nesteroidni antirevmatiki pri kronični uporabi lahko zmanjšajo kakovost semenske tekočine (zmanjšano število, gibljivost, vitalnost in morfologijo semenčic). Ta zdravila reverzibilno ali ireverzibilno zavirajo encim ciklooksigenazo, ki je odgovoren za sintezo prostaglandinov, ki bi bili lahko vpleteni v nadzor spermatogeneze in steroidogeneze v testisih ter akrosomsko reakcijo spermijev (3, 43). Neželeni učinki so reverzibilni in odvisni od odmerka. Acetilsalicilna kislina v dnevnem odmerku, večjem od 2,6 g, lahko ovira spermatogenezo. Ni pričakovati, da bi se enaki NUZ pojavili tudi pri nizkih odmerkih (npr. pri antiagregacijski terapiji) (43).

3.8 ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV

V posameznih primerih so pri oploditvi *in vitro* ugotovili povezavo med zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot je npr. nifedipin) in reverzibilnimi biokemičnimi spremembami v glavah semenčic. Posledica tega je lahko slabše delovanje semenčic (44).

3.9 ZAVIRALCI TESTOSTERON-5-ALFA-REDUKTAZE

Zaviralci encima testosteron-5α-reduktaze zavirajo pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron, ki ima pri vezavi na androgene receptorje v tarčnih celicah močnejšo afiniteto kot testosteron. Padec koncentracije dihidrotestosterona ima za posledico NUZ na parametre sperme in moško reproduktivno funkcijo (3).

4 SKLEP

Posebno pozornost v povezavi z NUZ na spolno funkcijo je potrebno nameniti prepoznavanju slabega sodelovanja pri zdravljenju z zdravili pri bolnikih s kroničnimi obolenji, kot so npr. arterijska hipertenzija, depresija, BHP ...
NUZ na plodnost lahko vodijo do začasnih ali trajnih težav z zanositvijo. Podrobnosti o učinkih zdravil na spermatogenezo pri ljudeh v glavnem primanjkuje, mehanizmi pogosto niso znani, klinični vpliv številnih ugotovitev pa trenutno ni jasen, zato so potrebne nadaljnje raziskave ter predvsem skrbno poročanje NUZ v obdobju po prihodu zdravil na trg.
Vloga lekarniškega farmacevta ni le strokovna podpora zdravniku v smislu optimizacije terapije ter predloga ustreznih alternativ zdravljenja ob pojavu NUZ na spolno funkcijo, pač pa je ključen pogovor z bolnikom, pri čemer moramo veliko pozornost nameniti ustrezni komunikaciji, še zlasti v primerih, ko so bolnikove težave lahko tudi posledica obolenja samega.

5 LITERATURA

1. *Devine F, Edwards T, Feldman SR. Barriers to treatment: describing them from a different perspective. Patient Prefere Adherence. 2018; 12: 129–133.*
2. *Fecik SE, Drug-induced sexual dysfunction. Medical Update for Psychiatrists. 1998;3:6 176–181.*

3. *Semet M, Paci M, Saias Magnan J, Metzler-Guillemain, Boissier R, Lejeune H. The impact of drugs on male fertility: a review. Andrology. 2017; 5: 640–663.*
4. *UpToDate podatkovna baza. Evaluation of male sexual dysfunction. [Internet].; Datum zadnje posodobitve april 2020 [cited 2020 julij 7. Available from: https://www.uptodate.com.*
5. *Medscape podatkovna baza. Priapism. [Internet].; Datum zadnje posodobitve december 2019 [cited 2020 julij 7. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/437237-overview*
6. *UpToDate podatkovna baza. Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia. [Internet].; Datum zadnje posodobitve februar 2019 [cited 2020 julij 7. Available from: https://www.uptodate.com/.*
7. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sorvasta. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila december 2019 [cited 2020 julij 7. Available from: http://www.cbz.si.*
8. *Sceldon CS, Carleton B, Brophy MJ, Sodhi M, Etminan M. Statin medications and the risk of gynecomastia. [Internet].; Oct 2018 [cited 2020 september 16. Avaliable from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923212/*
9. *Montejo A, Montejo L, Navarro - Cremades F. Sexual Side-Effects of Antidepressant and Antipsychotic Drugs. [Internet].; Nov 2015 [cited 2020 julij 7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26382168/.*
10. *UpToDate podatkovna baza. Overview of male sexual dysfunction. [Internet].; Datum zadnje posodobitve januar 2020 [cited 2020 julij 7. Available from: www.uptodate.com.*
11. *UpToDate podatkovna baza. Treatment of male sexual dysfunction. [Internet].; Datum zadnje posodobitve april 2020 [cited 2020 julij 8. Available from: www.uptodate.com.*
12. *Lučovnik M., Prokšelj T. Komorbidnost depresije in spolne disfukcije pri pacientih ambulante za zdravljenje spolnih motenj. Med Razgl. 2006; 45: 49–55.*
13. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Priligy. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila januar 2019 [cited 2020 september 18. Available from: http://www.cbz.si*
14. *UpToDate podatkovna baza. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. [Internet].; Datum zadnje posodobitve oktober 2019 [cited 2020 julij 14. Available from: https://www.uptodate.com/.*
15. *Stahl MS. Essential Psychopharmacology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.*
16. *Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. Neuropsychopharmacology. 2009; 34(7).*
17. *Slovensko zdravniško društvo. Zbornik združenja za arterijsko hipertenzijo. In Strokovni sestanek; 27; 2018; Ljubljana. p. 70–71.*
18. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Aldactone. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila junij 2020 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si/.*
19. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Coryol. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila maj 2018 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si*
20. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Lekoptin. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila julij 2019 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si/.*
21. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Co - Nebilet. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila januar 2019 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si/*
22. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilosti zdravila Cardura XL. [Internet].; Datum zadnje posodobitve oktober 2019 [cited 2020 julij 15. Available from: http://www.cbz.si/.*
23. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Omnic Ocas. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila maj 2015 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si/.*
24. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Avodart. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila julij 2018 [cited 2020 julij 15. Available from: http://www.cbz.si/.*
25. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Vizarsin. [Internet].; [cited 2020 julij 15. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizarsin-epar-product-information_sl.pdf.*
26. *Brezina P, Yunus F, Zhao Y. Effects of Pharmaceutical Medications on Male Fertility. J Reprod Infertil. 2012; 13(1): 3–11.*
27. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Endoxan. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila april 2020 [cited 2020 junij 25. Available from: http://www.cbz.si/.*
28. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leukeran. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila april 2018 [cited 2020 junij 25. Available from: http://www.cbz.si/.*
29. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Alkeran. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila marec 2019 [cited 2020 september 23. Available from: www.cbz.si/.*
30. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Temodal. [Internet].; [cited 2020 september 23. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_sl.pdf.*
31. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Androtop. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila april 2020 [cited 2020 junij 25. Available from: http://www.cbz.si/.*
32. *Centralna baza zdravil. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Androcur. [Internet].; Datum zadnje revizij besedila november 2017 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si/.*
33. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Depakine chrono. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila november 2019. [cited 2020 junij 25. Available from: http://www.cbz.si/.*
34. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tegretol. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila februar 2019. [cited 2020 junij 27. Available from: http://www.cbz.si/.*
35. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rapamune. [Internet].;[cited 2020 junij 25. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_sl.pdf.*
36. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metotreksat Ebewe. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila september 2019. [cited 2020 junij 27. Available from: http://www.cbz.si/.*
37. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metadonijev klorid Alkaloid-INT. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila marec 2018. [cited 2020 junij 27. Available from: http://www.cbz.si/.*
38. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sulfasalazin Krka. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila oktober 2019. [cited 2020 junij 27. Available from: http://www.cbz.si/.*
39. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prostide. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila maj 2019 [cited 2020 julij 12. Available from: http://www.cbz.si/.*
40. *Ding J, Shang X, Zhang Z, Jing H, Shao J, Fei Q, et al. FDA - approved medications that impair human spermatogenesis. Oncotarget. 2017; 8: 10714–10725.*

41. *UpToDate podatkovna baza. Effects of cytotoxic agents on gonadal function in adult men. [Internet].; Datum zadnje posodobitve november 2019 [cited 2020 junij 27. Available from: https://www.uptodate.com/.*
42. *Fronczak C, Kim E, Barqawi A. The insults of Illicit drug use on male fertility. Journal of Andrology. 2012; 33 (4): 515–528.*
43. *Bermas B, Ziff M. Paternal safety of anti-rheumatic medications. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and gynaecology. 2020; 64: 77–84.*
44. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adalat Oros. [Internet].; Datum zadnje revizije besedila december 2018. [cited 2020 junij 27. Available from: http://www.cbz.si/.*

ZDRAVILA BREZ RECEPTA IN PREHRANSKA DOPOLNILA ZA LAJŠANJE ZDRAVSTVENIH TEŽAV PRI MOŠKIH

OVER-THE-COUNTER MEDICATIONS AND DIETARY SUPPLEMENTS TO RELIEVE HEALTH PROBLEMS IN MEN

AVTORICA / AUTHOR:
Marjeta Rak Namestnik, mag. farm., spec. lek. farm.

JZZ Mariborske lekarne, Maribor; Lekarna Qlandia, Cesta proletarskih brigad 100, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: marjeta.namestnik@mb-lekarne.si

POVZETEK

Farmacevtska obravnava zdravstvenih težav pri moških predstavlja posebne izzive, saj moški še vedno težje spregovorijo o svojih težavah, poleg tega je za obvladovanje težav in stanj, primernih za samozdravljenje, na razpolago zelo malo registriranih zdravil brez recepta. Na področju svetovanja uporabe prehranskih dopolnil in tradicionalnih rastlinskih izvlečkov se srečujemo s pomanjkanjem kakovostnih kliničnih raziskav. Farmacevti v lekarni smo najdostopnejši zdravstveni delavci, ki imamo ob uporabi ustreznih komunikacijskih veščin še veliko možnosti za izboljšanje obravnave moških težav, kot so: simptomi spodnjih sečil zaradi povečane prostate, inkontinenca, androgena plešavost in neplodnost, poleg tega lahko pomagamo razumeti pomembnost vzpostavitve rutine in upoštevanja celotnega načrta zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:
moško zdravje, simptomi spodnjih sečil, plešavost, prehranska dopolnila, farmacevt

ABSTRACT

Pharmaceutical care of health problems in men presents special challenges, as men still find it difficult to talk about their problems, and there is also a shortage of over-the-counter medications for self-treatment of minor health conditions. When counseling the use of dietary supplements and traditional plant extracts, we encounter a lack of quality clinical studies. Community pharmacists are the most accessible health professionals, who have a lot of opportunities to improve men's health problems such as lower urinary tract symptoms due to an enlarged prostate, incontinence, androgenic alopecia and infertility, using appropriate communication skills. They can help men understand the importance of establishing a routine and adhering to an overall treatment plan.

KEY WORDS:
men's health, lower urinary tract symptoms, alopecia, dietary supplements, pharmacist

1 UVOD

Obravnava moških težav v lekarni predstavlja posebne izzive, saj si moški želijo hitrih in enostavnih rešitev. Želijo si večno mladost in neusahljivo spolno moč, pogosto zanikajo bolezenske znake. Težave in bolezni, povezane s sečili in spolnimi organi, še vedno predstavljajo tabu teme, o katerih moški spregovorijo le s težavo (1, 2).

2 SIMPTOMI SPODNJIH SEČIL IN BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE

Simptomi spodnjih sečil (SSS) pri moških so najpogosteje povezani s povečano prostato. Simptomi se lahko izražajo v obliki draženja, obstrukcije ali kombinacije obojega in se pojavljajo kot moteno shranjevanje, zadrževanje, odvajanje urina in motnje po končanem uriniranju. Poleg povečane prostate so za nastanek SSS odgovorne tudi težave s sečnim mehurjem (npr.: preveč ali premalo aktiven mehur, tumor) ali z ledvicami (npr. nočna poliurija). V začetni fazi bolezni so moški lahko brez simptomov, ti se razvijejo s poslabševanjem stanja, kar lahko traja tudi nekaj let. Razvoj simptomov pomembno vpliva na zmanjšano kakovost življenja moških (3, 4).

Čeprav je priporočljivo, da moški po 50. letu sami poskrbijo za preventivni pregled prostate, jih velika večina poišče pomoč šele, ko se razvijejo SSS. V kolikor so simptomi blagi, se pogosto obrnejo po nasvet v lekarno. Preden se odločimo za možnost samozdravljenja ali podpore s prehranskimi dopolnili, mora moški opraviti pregled pri urologu, da se izključi rakave spremembe ali resne težave zaradi benigne hiperplazije prostate (BHP). Dejavniki tveganja, ki pomembno prispevajo k nastanku BHP, so: staranje, rasa, debelost, diabetes, prekomerno uživanje alkohola in telesna neaktivnost (4).

2.1 VLOGA FARMACEVTA PRI OBRAVNAVA MOŠKEGA S SIMPTOMI SPODNJIH SEČIL ZARADI BENIGNEGA POVEČANJA PROSTATE

Mednarodni vprašalnik o simptomih prostate (IPSS) je pripomoček zdravniku in farmacevtu. Zdravnik se na podlagi vprašalnika in dodatnih preiskav odloča o nadaljnji obravnavi bolnika in spremlja uspešnost zdravljenja, farmacevtu pomaga pri odločitvi, kdaj bolniku svetovati obisk zdravnika. Vprašalnik vsebuje sedem vprašanj, ki se nanašajo na simptome prostate (nepopolno praznjenje, pogostost, prekinitve uriniranja, nenadna potreba po uriniranju, šibek curek, naprezanje ob začetku uriniranja), in eno vprašanje, ki se nanaša na kakovost življenja. Odgovori se točkujejo glede na stopnjo izraženosti simptomov. Seštevek točk od 0 do 7 pomeni blago, 8–19 zmerno in 20–35 hudo izražene simptome. V primeru, da bolnik doseže 8 točk in je starejši od 50 let, je potreben obisk zdravnika (1, 3).

Slovenske Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil zaradi benignega povečanja prostate vključujejo zdravljenje bolnikov na podlagi izraženosti simptomov. Bolnikov z blagimi težavami SSS zaradi BHP se običajno ne zdravi, temveč se jih nadzorovano spremlja. Bolniku se pojasni stanje in potek bolezni in svetuje ustrezno prilagoditev življenjskega sloga. V tej fazi spremljanja je vloga farmacevta zelo pomembna, saj lahko bistveno prispeva k spremembi življenjskega sloga, svetuje zdravila brez recepta, ki so indicirana za zdravljenje blagih simptomov SSS, in usmerja uporabnike k smiselni uporabi prehranskih dopolnil, saj je njihova uporaba pogosto nekritična in narekovana preko najrazličnejših medijev, po drugi strani pa je farmacevt sposoben kritične presoje, kdaj bolnika ponovno napotiti k zdravniku (3, 5).

Simptomi in stanja, ko mora bolnik obiskati zdravnika, so:

- nenaden pojav oz. poslabšanje SSS,
- trajanje simptomov vsaj 3 mesece v zadnjega pol leta,
- ponavljanje težav večkrat letno,
- spremljajoča bolečina,
- počasno slabšanje in bolj izraženi simptomi,
- splošno slabo počutje, hujšanje, izguba apetita in utrujenost (6).

2.2 ZDRAVILA BREZ RECEPTA ZA ZDRAVLJENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

V Sloveniji so za zdravljenje blagih SSS na voljo zdravila rastlinskega izvora brez recepta, ki vsebujejo **izvlečke plodu žagastolistne palme** (palmeta) – *Sabalis serrulatae fructus extractum spissum* (*Serenoa repens* (Bartram) Small (*Sabal serrulata* (Michaux) Nichols)). Ena kapsula zdravila vsebuje 320 mg gostega ekstrakta plodu palmeta. Ekstrakcijsko topilo je 96 % (V/V) etanol. Etanolni izvleček je v monografiji Evropske agencije za zdravila (EMA) opredeljen kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora (7–9). Namenjen je zdravljenju urogenitalnih motenj, ki so povezane z BHP (II. in III. stopnje po Vahlenseicku oziroma I. in II. stopnje po Alknu), ki je bila ustrezno zdravniško diagnosticirana. Mehanizem delovanja še ni v celoti pojasnjen. Izvleček plodu palmeta ima predvidoma antiandrogeno, protivnetno in antiedematozno delovanje. Izvlečki lajšajo simptome, povezane s povečanjem prostate, vendar ne vplivajo na zmanjšanje prostate. Pred zdravljenjem mora zdravnik izključiti druge resne bolezni (8, 9).

2.3 ZDRAVILNE RASTLINE IN SIMPTOMI SPODNJIH SEČIL ZARADI POVEČANE PROSTATE

Evropsko urološko združenje (EAU) v svojih smernicah (10), ki jih povzemajo tudi slovenske smernice, predstavlja zdravilne rastline, ki se tradicionalno uporabljajo za blaženje SSS, vendar ne podaja priporočil v zvezi z njihovo uporabo pri obravnavi bolnikov. V evropskih državah in svetu so priporočila glede zdravljenja s fitofarmaki različna; francoske smernice jih postavljajo kot alternativo sinteznim zdravilom, v Nemčiji, Italiji, Kanadi in na Japonskem so predstavljeni kot možnost, v določenih državah niso niti omenjeni in ponekod, tudi v Sloveniji, se njihova uporaba odsvetuje (3, 11). Pripravki iz zdravilnih rastlin za zdravljenje oz. podporno zdravljenje SSS zaradi povečane prostate najpogosteje vsebujejo izvlečke palmeta (*Serenoa Repens*), afriškega pigeja (*Prunus Africana*), koprive (*Urtica dioica*), drobnocvetnega vrbovca (*Epilobium Parviflorum*) in semen buče (*Curcubita Pepo*) (12). Za te zdravilne rastline oz. njihove izvlečke, prikazane v preglednici 1, so na voljo monografije, ki jih je izdal Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri EMA, ki opredeli njihovo učinkovitost in varnost. Učinkovitost se opredeli kot tradicionalna uporaba ali z dokazi podprta uporaba, v kolikor za to obstajajo ustrezne klinične raziskave (10).

Ne glede na priporočila stroke je uporaba pripravkov iz zdravilnih rastlin med bolniki zelo razširjena. Bolniki z blagimi do zmernimi bolezenskimi znaki pogosto niso pripravljeni uporabljati zdravil (antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze) ali pa zdravljenje opustijo zaradi neželenih učinkov, ki vplivajo na spolno funkcijo, saj so običajno za moške bolj moteči od SSS (11).

2.3.1 Palmeto – žagastolistna palma – *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, Palmovke

Palmeto je do 2 m visoka palma, ki raste v obliki grmičastih goščav. Uporaba plodov palmeta izhaja iz Amerike, kjer so jih Indijanci uživali pri impotenci in neplodnosti. V Evropi se uporabljajo od 17. stoletja dalje. Plodovi vsebujejo polisaharide (galaktoza, arabinoza, uronska kislina …), sterole, flavonoide, trigliceride, maščobne kisline in v manjšem deležu tudi hlapna olja, antranilno kislino, smole in tanine. Največ kliničnih raziskav so opravili z etanolnim in heksanskim izvlečkom plodov (12, 17). V zadnjih metaanalizah so potrdili učinkovitost izvlečkov ob dolgotrajni uporabi vsaj 6 mesecev. Ocenjevali so zmanjšanje SSS preko vprašalnika IPSS, izboljšanje kvalitete življenja, rezidualni urin in tok urina. Heksanski izvleček plodu palmeta se je izkazal za nekoliko učinkovitejšega kot etanolni, oba pa manj kot zaviralci α_1-receptorjev. Dolgotrajna uporaba se je izkazala kot varna. Izvlečki plodu palmeta niso imeli vpliva na zmanjšanje spolne sle in funkcije (17–19). Ob sočasni uporabi sinteznih zdravil niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja, razen pri sočasni uporabi varfarina ali derivatov estrogena (20).

2.3.2 Navadna buča – *Cucurbita pepo* L., Bučevke

Seme in olje bučnih semen se v ljudskem zdravilstvu že mnogo let uporabljata za blaženje težav s prostato in prekomerno aktivnim mehurjem. Monografija navaja uporabo

Preglednica 1: Monografije zdravil rastlinskega izvora, izdanih pri EMA.
Table 1: EMA monographs for herbal medicinal products.

Zdravilna rastlina ali njen del (droga)	HMPC opredelitev učinkovitosti	Indikacije
Plod palmeta (Sabal fructus) Ekstrakcijsko topilo: heksan (7)	z dokazi podprta uporaba	simptomatsko zdravljenje BHP
Plod palmeta (Sabal fructus) Ekstrakcijsko topilo: etanol (7)	tradicionalna uporaba	lajšanje SSS zaradi BHP
Seme buče (Cucurbitae semen) Izdelki predstavljeni v monografiji (13)	tradicionalna uporaba	lajšanje SSS zaradi BHP in prekomerno aktivnega mehurja
Skorja afriške slive (Pruni africanae cortex) Izdelki predstavljeni v monografiji (14)	tradicionalna uporaba	lajšanje SSS zaradi BHP
Korenina koprive (Urticae radix) Izdelki predstavljeni v monografiji (15)	tradicionalna uporaba	lajšanje SSS zaradi BHP
Zel drobnocvetnega vrbovca (Epilobii herba) Izdelki predstavljeni v monografiji (16)	tradicionalna uporaba	lajšanje SSS zaradi BHP

EMA – Evropska agencija za zdravila, HMPC – Odbor za zdravila rastlinskega izvora, SSS – simptomi spodnjih sečil

celih zrelih in posušenih semen, drobljenih semen, gostega izvlečka bučnih semen, suhega izvlečka in olja. Tradicionalno se navedeni pripravki uporabljajo za lajšanje SSS zaradi BHP in prekomerno aktivnega mehurja, potem ko je zdravnik izključil resne zdravstvene težave. Uporaba in odmerjanje:

- semena buče: 2,5 do 7,5 g, 2 × dnevno
- gosti izvleček: 500 mg, 2 × dnevno
- suhi izvleček: 105 mg, 3 × dnevno ali 152 mg, 2 × dnevno
- bučno olje: 1 do 1,2 g, 3 × dnevno; dnevni odmerek je 3–4 g (13).

Semena buče vsebujejo približno 50 % maščobnega olja, ki vsebuje linolno in oleinsko kislino, tokoferole, karotenoide, klorofilna barvila in sterole (avenasterol, spinasterol, sitosterol, stigmasterol) kot domnevne aktivne sestavine (21).

2.3.3 Afriška sliva, Afriški pigej – *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm., Rožnice

Afriška sliva je vednozeleno drevo tropskih gozdov Afrike in Madagaskarja. Raste na višini med 900 in 3000 m. Afričani uporabljajo uprašeno skorjo za zdravljenje urinarnih težav. V Evropi so ga okrog leta 1960 začeli raziskovati francoski znanstveniki (12, 22). Uporablja se gosti izvleček skorje afriške slive v dnevnem odmerku 100 mg (14).

Skorja vsebuje sterole, nenasičene maščobne kisline, triterpenske spojine, dolgoverižne alifatske alkohole in atrarno kislino (12, 22).

V predkliničnih raziskavah so ugotovili vpliv na kontraktilnost mehurja, inhibicijo razrasta fibroblastov, protivnetno delovanje in povečano izločanje androgenov iz skorje nadledvične žleze (12).

2.3.4 Kopriva – *Urtica dioica* L., Koprivovke

Korenino koprive je v zdravstvene namene uporabljal že Paracelzus. Za zdravljenje SSS so jo prvič uporabili okrog leta 1950. V terapevtske namene se uporablja tekoči etanolni izvleček in različni suhi izvlečki (12, 23).

Uporaba in odmerjanje:

- čaj: 1,5 g razdrobljene droge kot prevretek, 3–4 × dnevno
- suhi izvleček: ekstrakcijsko topilo metanol, 160 mg, 3 × dnevno, ali 320 mg, 1 × dnevno
- suhi izvleček: ekstrakcijsko topilo 20 % (v/v) etanol, 240 mg, 3 × dnevno
- suhi izvleček: ekstrakcijsko topilo 70 % (v/v) etanol, 150 do 190 mg, 2 × dnevno
- tekoči izvleček: največ 5 ml dnevno, razdeljeno na 3–4 odmerke (15).

Korenina koprive vsebuje lektine, polisaharide, lignane, sterole, fenilpropanske derivate, ceramide, hidroksi maščobne kisline, mono in triterpene, amino kisline, silicijevo kislino … Izvlečki korenine koprive zavirajo encime 5-α-reduktazo in aromatazo, vezavo spolnih hormonov v prostati, rast prostate, imajo protivnetno in imunomodulatorno delovanje (12, 23).

2.3.5 Drobnocvetni vrbovec – *Epilobium angustifolium* L., Svetlinovke

Uporaba drobnocvetnega vrbovca je zelo priljubljena v ljudski medicini. Pripisujejo mu analgetično, emolientno, protimikrobno, protivnetno in antiandrogeno delovanje, nekateri pa tudi pomoč pri astmi, kolitisih, inkontinenci in motnjah spanja. Monografija predvideva uporabo posušene zeli, in sicer za pripravo zeliščnega čaja (16, 24).

Uporaba: poparek 1,5–2,0 g posušene droge z 250 ml vode, 2 × dnevno (16).

Drobnocvetni vrbovec vsebuje flavonoide, tanine, maščobne kisline, sterole, lahkohlapne snovi, askorbinsko kislino in tokoferol. Predvideva se, da je za učinke na prostato odgovoren elagotanin oenotein B, vendar mehanizem delovanja ni znan (24).

2.4 PREHRANSKA DOPOLNILA

Trg ponuja množico prehranskih dopolnil, namenjenih moškim po štiridesetem letu, ki vsebujejo različna hranila, med katerimi so najpogostejši rastlinski izvlečki (likopen, fitosteroli, izvlečki brokolija, koprive, buče, palmeta …), vitamini (B-vitamini, vitamin D …), minerali in elementi v sledovih (selen, cink). Za mnoga od njih je bila podana vloga pri Evropski agenciji za varno hrano (EFSA), za odobritev zdravstvenih trditev, da hranilo ugodno vpliva na zdravje prostate. Do sedaj za nobeno od njih ni bila odobrena zdravstvena trditev, ki se nanaša na zdravje prostate ali SSS (25).

Farmacevti imamo pri svetovanju prehranskih dopolnil nemalo težav, saj zanje nimamo ustreznih zagotovil in dokumentacije o varnosti, kakovosti in učinkovitosti. Srečujemo se z vprašljivo vsebnostjo in biološko uporabnostjo hranil, odsotnostjo zdravstvenih trditev, pomanjkanjem kakovostnih dobro načrtovanih kliničnih raziskav in velikim marketinškim vplivom na uporabnike (26).

2.5 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

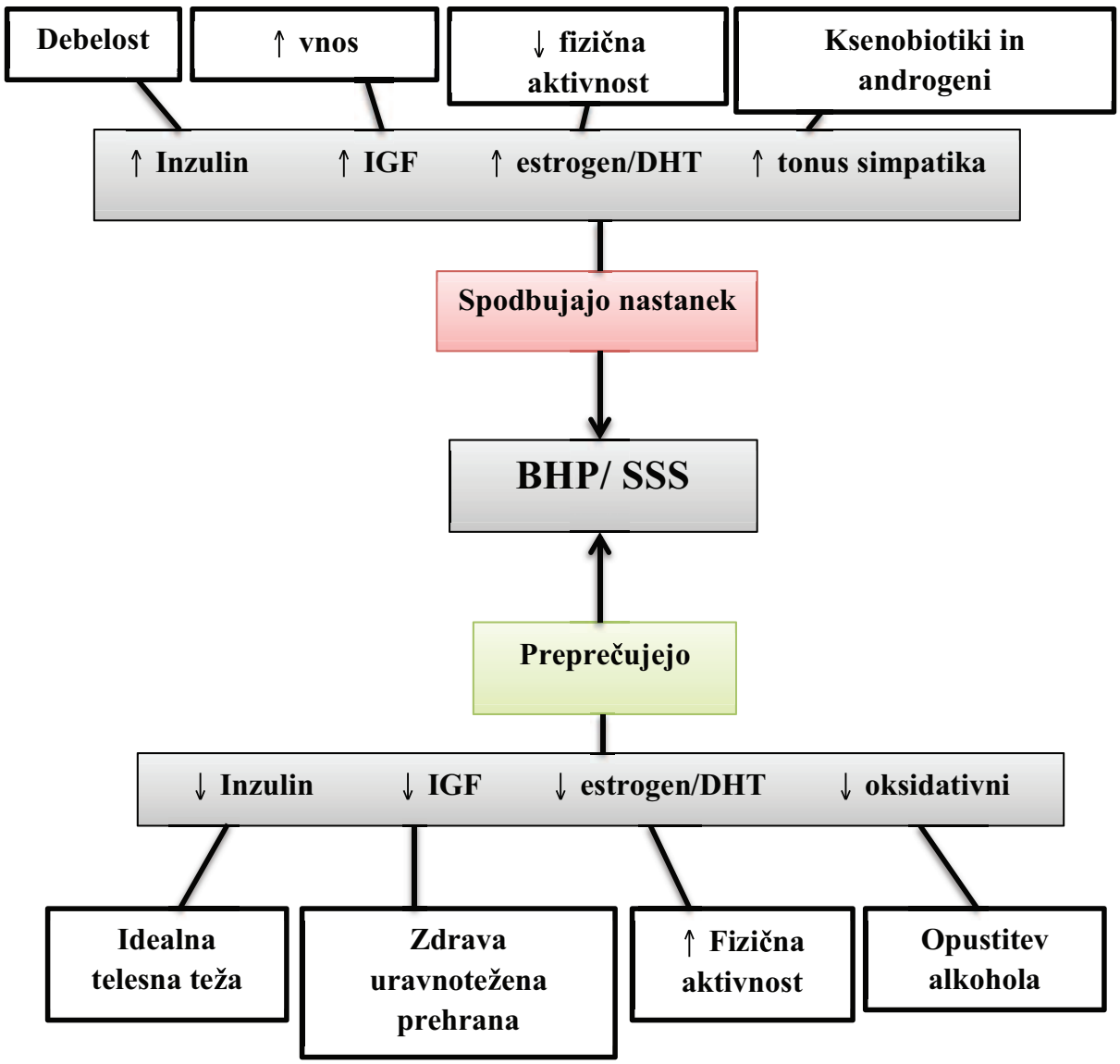
Bolnikom, ki imajo SSS zaradi BHP, je potrebno svetovati spremembo življenjskega sloga. Sprememba življenjskega sloga je priporočljiva na vseh stopnjah bolezni (slika 1). Priporoča se pitje zadostnih količin vode, telesna aktivnost,

izogibanje alkoholu in večjim količinam kofeina, odsvetuje se pitje tekočin pred spanjem, omejiti je potrebno prekomeren vnos energije s hrano. Priporočljivo je uživanje sadja in zelenjave, bogate z antioksidanti (3, 27).

Bolnikom s SSS se priporočajo različne aktivnosti za zmanjšanje simptomov in izboljšanje kakovosti življenja (10):

- Trening vzdržljivosti mehurja – zadrževanje uriniranja vsakič približno za 10 min, za postopno zmanjšanje pogostosti odvajanja urina.
- Pristop k uriniranju brez napenjanja in popolna izpraznitev mehurja – dvojno praznjenje mehurja.
- Vaje za krepitev medeničnega dna za moške.
- Vodenje dnevnika uriniranja.

Debelost, metabolni sindrom in inzulinska rezistenca vplivajo na pojav sistemskega vnetja, kar je eden od dejavnikov, ki vplivajo na pojav BHP. Telesna vadba je učinkovita le v primeru, da se izvaja redno in dovolj intenzivno vsaj 4–6 krat na teden (27).



Slika 1: Vpliv življenjskega sloga na spodbujanje oz. preprečevanje nastanka BHP in SSS (IGF – inzulinu podoben rastni dejavnik, DHT – dihidrotestosteron) (27).

Figure 1: Influences affecting the promotion and prevention of benign prostatic hypertrophy (BPH) and lower urinary tract symptoms (LUTS) (27).

3 INKONTINENCA

Pri moških se pojavljajo različne vrste urinske inkontinence (UI), in sicer urgentna (40–80 % bolnikov z uhajanjem urina), stresna (10 %), mešana inkontinenca (10–30 %), pretočna inkontinenca – retenca urina in funkcionalna inkontinenca. Inkontinenca je pri moških redkejša kot pri ženskah, vendar pri njih traja dlje, da se odločijo za reševanje težav, saj se teže soočajo s pojavom in priznavanjem težav (28, 29).

Farmacevtovo svetovanje bolnikom z inkontinenco lahko bistveno pripomore k izboljšanju kakovosti življenja. Pomembno je, da v primeru zaznanih težav bolnika opogumimo, da o njih spregovori. Za pogovor o težavah zagotovimo diskreten prostor, kjer se bolnik počuti varnega. Nasvet naj vključuje postopno spremembo življenjskega sloga, prepoznavanje dejavnikov, ki so vzrok za nastanek inkontinence (preglednica 2). Pomembno je, da se:

- omeji vnos tekočin v večernih urah,
- poskrbi za redno odvajanje blata,
- preveri skladnost jemanja zdravil z navodili,
- zmanjša vnos kofeina,
- poskrbi za izboljšanje navad uriniranja – dnevnik uriniranja (29).

Poleg omenjenih ukrepov je pomembno svetovanje primernih inkontinenčnih vložkov, ki bodo zagotovili udobje in boljšo samopodobo moškega z UI.

4 NEPLODNOST PRI MOŠKEM

V razvitem svetu se neplodnost pojavlja pri 10–15 % parov. Vzroki za neplodnost so lahko povezani s stanjem ženske ali moškega, obeh ali pa zanjo ne najdejo vzroka. Najpogostejši vzroki za neplodnost moških predstavljajo genitalna vnetja, neustrezen življenjski slog in pomanjkanje ustreznih hranil (30).

Farmacevt ima pomembno vlogo predvsem pri obravnavi moških, kjer ni pojasnjenega vzroka za neplodnost in se priporočajo nefarmakološki ukrepi, saj lahko opogumi moškega k spremembi življenjskega sloga (30):

- Zmanjšanje stresa.
- Zmanjšanje telesne teže in redna vadba.
- Prenehanje kajenja, zmanjšanje vnosa alkohola.
- Opustitev morebitne zlorabe kokaina in marihuane.
- Izogibanje aktivnostim, kjer lahko pride do segrevanja testisov (npr. savna).

Preglednica 2: Zdravila in druge snovi, ki lahko prispevajo k nastanku ali poslabšanju urinske inkontinence (UI) (29).
Table 2: Drugs and other substances that can contribute to urinary incontinence (UI) (29).

Vrsta UI	Snovi, ki lahko poslabšajo UI	Primeri
Funkcionalna	Zdravila in snovi, ki povečajo retenco urina, nočna diureza, sediranost, kognitivne motnje	antiholinergiki, antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, NSAR, opioidi, sedativi in hipnotiki, relaksanti skeletnih mišic, tiazolidindioni, alkohol
Pretočna	Zdravila, ki sprostijo mišice mehurja, sedacija in retenca urina	antiholinergiki, antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, agonisti dopamina, opioidi, relaksanti skeletnih mišic
Stresna	Zdravila, ki oslabijo tonus sfinktra mehurja, kašelj	ACE-inhibitorji (bradikininski kašelj), antagonisti α-adrenergičnih receptorjev
Urgentna in/ali preveč aktiven sečni mehur	Zdravila in snovi, ki povečujejo pretok urina in krčenje mehurja	diuretiki (zaviralci karboanhidraze, diuretiki zanke, tiazidi), litij, alkohol, kofein

NSAR – nesteroidni antirevmatiki, ACE-inhibitorji – zaviralci angiotenzinske konvertaze

Farmacevt lahko na podlagi pogovora oceni prehransko ustreznost moškega, ki se sooča z nepojasnjeno neplodnostjo in poleg spremembe življenjskega sloga svetuje podporo s prehranskimi dopolnili.

Na trgu obstaja veliko prehranskih dopolnil, ki obljubljajo rešitve pri zmanjšani spermatogenezi in zmanjšani mobilnosti spermijev. EFSA je odobrila zdravstvene trditve za cink in selen (25):

- Cink prispeva k normalni plodnosti in razmnoževanju.
- Cink prispeva k vzdrževanju normalne ravni testosterona v krvi.
- Selen prispeva k normalni spermatogenezi.

Na podlagi pregleda raziskav (randomizirane, pregledne raziskave in 2 meta-analizi) so oblikovali seznam spojin, ki podpirajo normalno spermatogenezo, prispevajo k normalnemu številu in gibljivosti spermijev oz. imajo zaščitno delovanje na dedno zasnovo (preglednica 3). Na italijanskem trgu so leta 2020 pregledali 21 prehranskih dopolnil za podporo neplodnosti pri moških in ugotovili, da jih 10 % vsebuje spojine, ki so se izkazale za učinkovite in so prisotne v ustreznih odmerkih, 71 % jih je vsebovalo snovi, ki sicer vplivajo na lastnosti spermijev, a so imele prenizko vsebnost, 19 % prehranskih dopolnil pa je vsebovalo snovi, za katere ni dokazov o njihovi učinkovitosti (30).

Za potrditev učinkovitosti, ustreznosti odmerkov in varnosti so potrebne še nadaljnje dobro načrtovane klinične raziskave posameznih spojin, ki se na trgu pojavljajo v različnih kombinacijah v prehranskih dopolnilih. Uporaba oz. svetovanje prehranskih dopolnil naj bo preudarna in pretehtana (30).

5 PLEŠAVOST

Do 80 % moških v zrelih letih in starosti prizadene androgena plešavost. Najpogostejši vzrok zanjo je hormonsko neravnovesje, pri čemer se predvideva, da poteka pretvorba presežnega testosterona v dihidrotestosteron (DHT) s pomočjo 5α-reduktaze, pomemben vlogo pri nastanku androgene plešavosti ima dednost (31, 32).

Preglednica 3: Spojine, ki na podlagi raziskav vplivajo na lastnosti sperme in njihovi minimalni učinkoviti dnevni odmerki (30).
Table 3: Substances with evidence of influence on sperm parameters, and their minimal effective daily doses (30).

Snov	Opazovani parametri sperme	Minimalni učinkovit odmerek
Cink	koncentracija, morfologija	50 mg
Selen	koncentracija, gibljivost	50 µg
Vitamin B_{12}	število	20 µg
Folna kislina	število, gibljivost, zaščita DNK	400 µg
L-arginin	gibljivost, koncentracija	1,4 g
L-citrulin	volumen, koncentracija, gibljivost, vitalnost	1,2 g
α-lipojska kislina	koncentracija, gibljivost, morfologija	600 mg
L-karnitin	gibljivost, število, koncentracija	1g
N-acetil cistein	gibljivost, zaščita DNK, morfologija	600 mg
Koencim Q_{10}	gibljivost, število, koncentracija, morfologija	200 mg
Astaksantin	gibljivost	16 mg
D-asparaginska kislina	število, gibljivost	2,7 g
Suhi izvleček navadne zobačice (*Tribulus terrestris*)	število, gibljivost, morfologija	250 mg
Mioinozitol	gibljivost, koncentracija	2 g
α-tokoferol	gibljivost, zaščita DNK, morfologija, lipidna oksidacija	20 mg
Vitamin C	koncentracija, gibljivost, zaščita DNK	500 mg
EPK+DHK	koncentracija, gibljivost, zaščita DNK	480 mg DHK
Likopen	koncentracija, gibljivost, število, morfologija	4 mg

EPK – eikozapentaenojska kislina, DHK – dokozaheksaenojska kislina, DNK – deoksiribonukleinska kislina

V Sloveniji je za samozdravljenje registrirano zdravilo brez recepta z minoksidilom v koncentraciji 2 in 5 % za dermalno uporabo. Zdravljenje je dolgotrajno, a v kolikor v štirih mesecih ni izboljšanja, je potrebno zdravljenje prekiniti. Minoksidil spodbuja rast las in prepreči nadaljnje izpadanje las le pri posameznikih z zgodnjo in zmerno stopnjo androgene plešavosti, ne vpliva pa na rast las ob drugih vzrokih za izpadanje (nenadna nepojasnjena izguba las, neznan vzrok plešavosti). Natančen mehanizem delovanja še ni pojasnjen, vendar naj bi minoksidil povečal premer lasu, spodbudil in podaljšal anagensko fazo (obdobje rasti) in spodbujal okrevanje anagenske faze po telogenski (obdobje mirovanja). Pri zdravljenju z minoksidilom je potrebna previdnost, saj se ne sme nanašati na razdraženo, okuženo, vneto ali boleče lasišče, poleg tega je potrebno upoštevati še druge omejitve, ki se nanašajo na pridružene bolezni in stanja (33).

Klinične raziskave nakazujejo potencialno učinkovitost izvlečkov zdravilnih rastlin za podporno zdravljenje plešavosti. Izvlečki palmeta (*Serrenoa repens*), zelenega čaja (*Camelia sinensis*), bučnih semen (*Cucurbita pepo*) in sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*) zavirajo encim 5α-reduktazo, rožmarin (*Rosmarunus officinalis*) pospešuje prekrvavitev lasišča, izvleček grozdnih pešk (*Vitis vinifera*) pospeši proliferacijo lasnih mešičkov (32).

EFSA je odobrila zdravstvene trditve za biotin, cink in selen (25):

- Biotin prispeva k ohranjanju zdravih las.
- Selen prispeva k ohranjanju zdravih las.
- Cink prispeva k ohranjanju zdravih las.

6 SKLEP

Moški večinoma zelo neradi poiščejo zdravniško pomoč ali sledijo zdravstvenim nasvetom. Pogosteje kot moški se po nasvet obrnejo zaskrbljene žene in partnerke. K zdravniku se pogosto odpravijo, ko je zares nujno, medtem ko v lekarni vseeno pogosteje iščejo izdelke za obvladovanje svojih težav, povezanih z zdravjem. Običajno si želijo hitrih in učinkovitih rešitev, manj so navdušeni nad spremembo življenjskega sloga ali rednim in dolgotrajnim jemanjem zdravil.

Farmacevt lahko z ustrezno komunikacijo pritegne moškega k sodelovanju. Moški se na nasvete odzivajo drugače kot ženske, pogosto imamo občutek, da so nekomunikativni, da ne želijo razlagati svojih zdravstvenih težav. Ključno je, da si pridobimo njihovo naklonjenost. Moškemu je pomembno, da obvladuje in nadzoruje svoje življenje, da skrbi za družino in jo varuje, zato je lažje doseči sodelovanje, če ga soočimo z dejstvom, da je ohranjanje zdravja ključno za uspešno obvladovanje svojega življenja in zastavljenih ciljev. Nasveti morajo biti jasni, kratki in strokovni. Za pogovore o občutljivih zdravstvenih težavah moramo zagotoviti diskretnost, kar najlaže storimo v prostoru za svetovanje. V pomoč so pisne informacije, da si jih moški doma še enkrat v miru prebere in razmisli (2).

Farmacevti imamo znanje o zdravilih in prehranskih dopolnilih, lahko odgovarjamo na različna vprašanja, povezana z zdravim načinom življenja, smo najdostopnejši zdravstveni delavci in imamo priložnost, da moške opogumimo in pritegnemo k sodelovanju za njihovo lastno zdravje in dobro počutje.

7 LITERATURA

1. *Gabriel GG, Tsuyuki RT, Wagg A, Hunter K, Tannenbaum C, Sadowski CA. A pharmacist's guide to care of adult patients presenting with lower urinary tract symptoms. Can Pharm J. 2015;148(5):249–56.*
2. *Erickson A, Bullman R, Davidson DE. Men's health: We need to talk [Internet]. Pharmacy Today. 2015 [cited 2020 Jul 22]. Available from: https://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991(15)30246-2/fulltext*
3. *Bizjak I, Bratuš D, Andrej K, Poteko S, Repar Borštnar S, Štrus B, et al. Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil (SSS) zaradi benignega povečanja prostate (BPP). Ljubljana: Združenje urologov Slovenije; 2014.*
4. *Langan RC. Benign Prostatic Hyperplasia. Prim Care - Clin Off Pract. 2019;46(2):223–32.*
5. *Nabavizadeh R, Zangi M, Kim MM, Yavari Bejestani M, Tabatabaei S. Herbal Supplements for Prostate Enlargement: Current State of the Evidence. Urology. 2018;112:145–50.*
6. *Pisk N. Težave s prostato. In: Samozdravljenje - priročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011. p. 239–46.*
7. *EMA/HMPC. European Union herbal monograph on Serenoa repens [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2015 [cited 2020 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf*
8. *Povzetek glavnih značilnosti - Prostasan [Internet]. Centralna baza zdravil. 2019 [cited 2020 Jul 13]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9A6F98D5698E97D3C12579EC00200772/$File/s-300220.pdf*
9. *Povzetek glavnih značilnosti - Prostamol [Internet]. Centralna baza zdravil. 2018 [cited 2020 Jul 13]. Available from:*

http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6833872EB4A115CCC125826F00003F88/$File/s-300119.pdf
10. Gravas, S (Chair), Cornu J., Gacci M, Gratzke C, Herrmann TR., Mamoulakis C, Rieken M, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS [Internet]. European Association of Urology. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5
11. Fornara P, Madersbacher S, Vahlensieck W, Bracher F, Romics I, Kil P. Phytotherapy Adds to the Therapeutic Armamentarium for the Treatment of Mild-To-Moderate Lower Urinary Tract Symptoms in Men. Urol Int. 2020;104(5–6):333–42.
12. Umek A. Sodobna fitoterapija - Urogenitalni trakt. In: Kreft S, Kočevar Glavač N, editors. Sodobna fitoterapija - z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. p. 355–75.
13. EMA/HMPC. Community herbal monograph on Cucurbita pepo L., semen [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 15]. Available from: www.ema.europa.eu
14. EMA/HMPC. European Union herbal monograph on Prunus africana (Hook f.) Kalkm., cortex [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-prunus-africana-hook-f-kalkm-cortex_en.pdf
15. EMA/HMPC. Community herbal monograph on Urtica dioica L., Urtica urens L., their hybrids or their mixtures, radix. 2012.
16. EMA/HMPC. European Union herbal monograph on Epilobium angustifolium L. and / or Epilobium parviflorum Schreb., herba [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-epilobium-angustifolium-l/epilobium-parviflorum-schreb-herba_en.pdf
17. EMA/HMPC. Assessment report on Serenoa repens (W. Bartram) Small, fructus [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf
18. Russo GI, Scandura C, Di Mauro M, Cacciamani G, Albersen M, Hatzichristodoulou G, et al. Clinical Efficacy of Serenoa repens Versus Placebo Versus Alpha-blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Clinical Trials. Eur Urol Focus. 2020;1–12.
19. Cai T, Cui Y, Yu S, Li Q, Zhou Z, Gao Z. Comparison of Serenoa repens With Tamsulosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health. 2020;14(2).
20. Lexicomp Interaction [Internet]. Wolters Kluwer. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://online.lexi.com/lco/action/interact#lookup-tab-content
21. EMA/HMPC. Assessment report on Cucurbita pepo L., semen [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cucurbita-pepo-l-semen_en.pdf
22. EMA/HMPC. Assessment report on Prunus africana (Hook f.) Kalkm., cortex [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-prunus-africana-hook-f-kalkm-cortex_en.pdf
23. EMA/HMPC. Assessment report on Urtica dioica L., Urtica urens L., their hybrids or their mixtures, radix [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-their-hybrids-their-mixtures-radix_en.pdf
24. Vitalone A, Allkanjari O. Epilobium spp: Pharmacology and Phytochemistry. Phyther Res. 2018;32(7):1229–40.
25. EU Register on nutrition and health claims [Internet]. European Comission. 2016 [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search
26. Cicero AFG, Allkanjari O, Vitalone A, Busetto GM, Cai T, Larganà G, et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Arch Ital di Urol e Androl. 2019;91(3):139–52.
27. Das K, Buchholz N. Benign prostate hyperplasia and nutrition. Clin Nutr ESPEN. 2019;33:5–11.
28. Mnogi moški trpijo zaradi težav z uhajanjem urina v tišini [Internet]. Abena. 2019 [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://www.abena-helpi.si/blog/mnogi-moski-trpijo-zaradi-tezav-z-uhajanjem-urina-v-tisini?Action=1&M=NewsV2&PID=80276
29. Rattu MA. Pharmacists' Role in Managing Male Urinary Incontinence. US Pharm. 2015;40(8):35–8.
30. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, Toni L De, Vitagliano A, Nisio A Di, et al. Dietary supplements for male infertility: A critical evaluation of their composition. Nutrients. 2020;12(5):1–15.
31. York K, Meah N, Bhoyrul B, Sinclair R. Treatment review for male pattern hair-loss. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(5):603–12.
32. Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. J Cosmet Dermatol. 2019;18(4):966–75.
33. Regaine 50 mg/g dermalna pena [Internet]. Centralna baza zdravil. [cited 2020 Jul 22]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/51D2F7B23DD09D76C1257DD60004B71E/$File/s-022517.pdf

FITOSTEROLI – NARAVNA POMOČ PRI POVIŠANEM HOLESTEROLU

PHYTOSTEROLS – A NATURAL REMEDY FOR ELEVATED CHOLESTEROL

AVTORJA / AUTHORS:
Anja PREŠERN, mag. farm.
prof. dr. Samo KREFT, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: anja.presern4@gmail.com

POVZETEK

Srčno-žilni zapleti že desetletja predstavljajo najpogostejši vzrok umrljivosti odraslih na svetovni ravni, zato je pomembno vzdrževanje ustreznih vrednosti krvnih lipidov, zlasti holesterola LDL. Za zniževanje ravni tega dejavnika tveganja so nam poleg zdravega življenjskega sloga in farmakoterapije na voljo tudi fitosteroli. Gre za sekundarne metabolite rastlin, ki tako kot holesterol v živalskih celicah predstavljajo pomembno strukturno komponento celičnih membran. Največ jih zaužijemo z rastlinskimi olji, oreščki, semeni in žiti, pa tudi zelenjavo in sadjem. A vendar jih z običajno prehrano navadno ne vnesemo dovolj za dosego učinka, zato razvoj poteka v smeri funkcionalnih živil in prehranskih dopolnil. Zaužiti fitosteroli v črevesnem lumnu s holesterolom tekmujejo za vstop v mešane micele, ki omogočajo prenos do membran enterocitov, kjer poteče absorpcija. Dodatek fitosterolov z oviranjem solubilizacijskega koraka holesterola tako vodi v znižanje ravni LDL- in celokupnega holesterola, tudi pri posameznikih na nizkoholesterolni dieti ali farmakoterapiji, kar potrjujejo izsledki mnogih raziskav.

KLJUČNE BESEDE:
fitosteroli, holesterol, srčno-žilne bolezni

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are a leading cause of death worldwide, so it is of great importance to maintain blood lipid levels within the recommended ranges, especially of LDL cholesterol. Apart from a healthy lifestyle and pharmacotherapy, phytosterols can help lower levels of this risk factor. Phytosterols are secondary plant metabolites, functioning as important structural components of cell membranes, just as cholesterol in animal cells. The main dietary sources of phytosterols are vegetable oils, nuts, seeds, cereals, vegetables and fruits. Following a typical diet, we usually do not consume enough phytosterols to achieve an effect, so they are frequently incorporated into functional food products and food supplements. When entering the intestinal lumen, phytosterols compete with cholesterol for the incorporation into mixed micelles. These micelles enable transport to the

1 UVOD

Svetovna pandemija metabolnega sindroma, ki vključuje tudi dislipidemijo, je eden glavnih vzrokov za naraščajočo incidenco prezgodnje ateroskleroze in srčno-žilnih zapletov. Ti so v svetovnem merilu ter tudi v Sloveniji že desetletja najpogostejši vzrok umrljivosti odraslih, zlasti nenadna zapleta koronarne bolezni srca oziroma bolezni možganskega

membranes of enterocytes, where absorption takes place. Adding phytosterols subsequently lowers LDL and total cholesterol levels, as proven in a number of studies.

KEY WORDS:
cardiovascular diseases, cholesterol, phytosterols

žilja, srčni infarkt in možganska kap. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije letno zaradi srčno-žilnih bolezni na svetu umre kar 18 milijonov ljudi (1–3). Med dislipidemijo uvrščamo tudi neravnovesje med holesteroloma LDL in HDL, torej presežek holesterola, vezanega na aterogene lipoproteine, ki vsebujejo apolipoprotein B (med katerimi prednjačijo lipoproteini z majhno gostoto (LDL)) glede na holesterol, vezan na neaterogene, apolipoprotein A1 vsebujoče lipoproteine z veliko gostoto (HDL) (1).

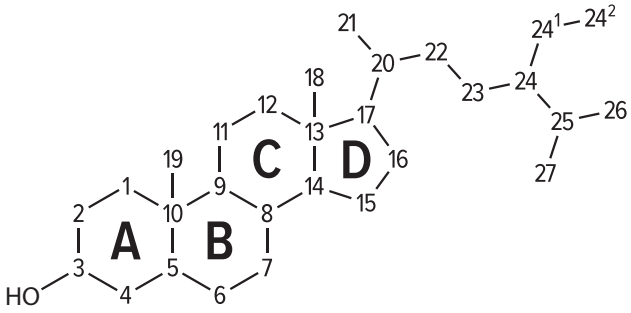
Vzročno vlogo holesterola LDL pri razvoju ateroskleroze dokazujejo rezultati metaanaliz ogromnega števila kliničnih raziskav s trajanjem vsaj tri leta (4, 5), kjer je znižanje ravni holesterola LDL z dieto, farmakoterapijo ali črevesnim obvodom značilno znižalo obolevnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni, ne glede na mehanizem zniževanja. Ker je ateroskleroza kronična progresivna bolezen, ki se začne razvijati že v prvih treh desetletjih življenja, je pomembno zgodnje zniževanje ravni holesterola LDL (1).

Posameznik lahko k ustreznejšemu lipidnemu profilu prispeva že sam, z življenjskim slogom, ki naj obsega zdravo prehrano s čim več vlakninami (sadje, zelenjava, polnozrnata žita) ter čim manj nasičenimi in trans-nenasičenimi maščobami, dovolj telesne aktivnosti, opustitev kajenja ter alkohola. Najbolj pogosto predpisane učinkovine za uravnavanje vrednosti maščob v krvi pa so statini, ki zmanjšujejo biosintezo holesterola z zaviranjem encima hidroksimetilglutaril-koencim A reduktaze. Pogosti so tudi fibrati z večplastnim delovanjem, ki med drugim preko agonističnega delovanja na receptorje PPARα inducirajo izražanje genov za lipoprotein lipazo ter nekatere apolipoproteine. Uporabljamo še učinkovine, ki zmanjšajo absorpcijo holesterola, kamor uvrščamo vezalce žolčnih kislin in ezetimib, ter nikotinsko kislino, ki po pretvorbi v nikotinamid zavre jetrno izločanje lipoproteinov z zelo majhno gostoto (VLDL), prekurzorjev delcev LDL (6). Kot pomembna naravna pomoč pri zniževanju serumskega holesterola, posebno frakcije, vezane na LDL, in posledičnem preprečevanju oziroma nadzorovanju srčno-žilnih zapletov, pa so v zadnjih desetletjih močno pridobili na pomenu tudi fitosteroli (7, 8).

2 KAJ SO FITOSTEROLI?

Rastlinski steroli ali krajše fitosteroli so sekundarni metaboliti rastlin, pomembni kot strukturna komponenta njihovih celičnih membran. V njih namreč v prosti obliki stabilizirajo lipidni dvosloj in tako opravljajo enako funkcijo kot holesterol v živalskih celicah. V rastlinskih tkivih se lahko nahajajo tudi manjše količine holesterola (večinoma do 1 % celokupnih sterolov), ki ga ne uvrščamo med fitosterole. Po drugi strani pa človeško telo fitosterolov ne more sintetizirati (1, 7, 9, 10). Tako holesterol kot fitosteroli regulirajo fluidnost in permeabilnost lipidnega dvosloja celičnih membran ter vplivajo na fazne prehode fosfolipidov. Pomembno vplivajo še na membranske funkcije, kot so enostavna ter olajšana difuzija in aktivni transport, ter na aktivnost membranskih encimov in receptorjev. Sodelujejo tudi pri prilagoditvi celice na biotski in abiotski stres ter pri celični delitvi (9, 10).

Tudi po strukturi so fitosteroli podobni holesterolu; imajo enako tetraciklično sterolno jedro (trije šestčlenski in en petčlenski obroč), OH skupino na atomu C-3 in stransko verigo na C-17, za razliko od živalskih sterolov pa imajo vezano še metilno ali etilno skupino na C-24 (slika 1). Večinoma so tako sestavljeni iz 28 ali 29 ogljikovih atomov, holesterol pa iz 27 (9, 11, 12). Holesterol ter vsi pogostejši fitosteroli spadajo med 4-dezmetil sterole, kar pomeni, da na C-4 nimajo dodatne metilne skupine, za razliko od 4-monometil in 4-dimetil sterolov, kamor uvrščamo njihove prekurzorje. Večina 4-dezmetil fitosterolov ima dvojno vez med 5. in 6. ogljikom obročnega sistema (enako kot holesterol) in jih zato imenujemo fitosteroli Δ^5. Druga večja sku-

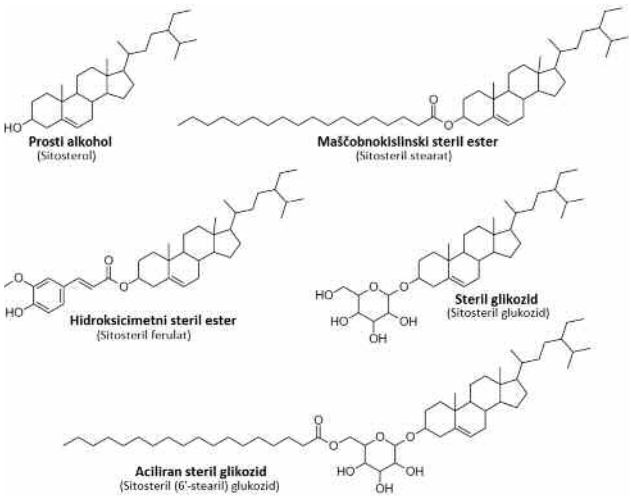


Slika 1: Nomenklatura sterolov po IUPAC, 1989.
Figure 1: IUPAC sterol nomenclature, 1989.

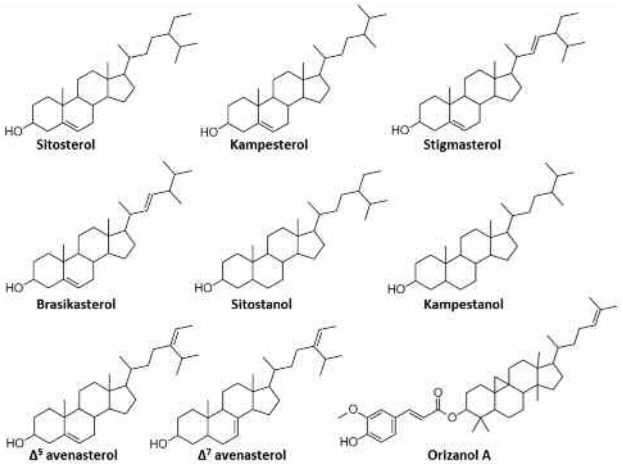
pina pa so fitosteroli Δ^7 z dvojno vezjo med 7. in 8. ogljikom. Predstavniki obeh skupin imajo lahko še dodatno dvojno vez v stranski verigi, ki je pri holesterolu ni, večinoma med C-22 in C-23 ali C-24 in C-24[1]. Pri fitosterolih C28 in C29 je mesto C-24 zaradi vpeljave metilne ali etilne skupine kiralno in omogoča nastanek dveh epimerov. Fitostanoli so podskupina fitosterolov z nasičenim obročnim sistemom (9–11).

3 RAZNOLIKOST FITOSTEROLOV V RASTLINSKEM SVETU

Zaenkrat poznamo več kot 250 različnih fitosterolov, ki se v rastlinskem svetu nahajajo predvsem v obliki konjugatov, kjer je 3-OH skupina kovalentno povezana z estrsko ali glikozidno vezjo. Lahko je zaestrena z maščobno ali hidroksicimetno kislino (večinoma ferulno ali *p*-kumarno) oz. glikozilirana s heksozo (najpogosteje glukozo) ali 6-maščobno-acil heksozo. Pojavljajo se tako v petih oblikah: kot prosti alkoholi, kot maščobnokislinski estri, kot hidroksicimetni estri, kot glikozidi ali acilirani glikozidi (slika 2) (9, 10). Najpogostejši predstavniki fitosterolov v višjih rastlinah (slika 3) so sitosterol, kampesterol in stigmasterol, v vrstah iz družine križnic (Brassicaceae) pa še braskasterol, ki jih vse prištevamo k fitosterolom Δ^5. V nekaterih družinah, kot so bučevke (Cucurbitaceae) in ščirovke (Amaranthaceae), so v večji meri prisotni tudi fitosteroli Δ^7, kot je 7-stigmasterol. Posebnost družine trav (Poaceae), kamor uvrščamo žita, pa je vsebnost hidroksicimetnih steril estrov, med drugim orizanola (9, 10, 12). Razmerje med samimi fitosteroli in med deleži različnih konjugatov se spreminja predvsem s staranjem rastline ter s prilagajanjem na okoljske dejavnike. S staranjem nastopi tudi porast razmerja med steroli in fosfolipidi, ki je povezan z izgubo membranske funkcije (9). Na vsebnost in razmerje fitosterolov v posamezni rastlini pomembno vplivajo tudi genetski dejavniki, rastišče ter načini gojenja (7).



Slika 2: Fitosterolni konjugati.
Figure 2: Phytosterol conjugates.



Slika 3: Strukture izbranih fitosterolov.
Figure 3: Structures of selected phytosterols.

4 FITOSTEROLI V PREHRANI

Glavni prehranski viri fitosterolov so rastlinska olja, oreščki, semena in žita, v manjši meri pa tudi zelenjava in sadje (preglednica 1). Celokupna vsebnost fitosterolov je v splošnem najvišja v oljih, predvsem nerafiniranih, saj rafiniranje zmanjša vsebnost celokupnih fitosterolov za povprečno 9 %. Pri tem se v korist slednjih spremeni tudi razmerje prostih in zaestrenih, kar poleg ugotavljanja vsebnosti posameznih fitosterolov pripomore k lažjemu odkrivanju ponarejenih in napačno oglaševanih rastlinskih olj. Kljub nekajkrat manjši vsebnosti fitosterolov napram oljem, oreščkom in semenom pa njihov pomemben prehranski vir predstavljajo tudi žita, saj jih uživamo v večjih količinah (1, 9, 13).

Z našo običajno prehrano z 2000 kcal dnevno povprečno zaužijemo okoli 300 mg fitosterolov na dan, kar je približno enako količini dnevno zaužitega holesterola. Kar dvakrat večji pa je vnos fitosterolov pri vegetarijancih in veganih, in sicer

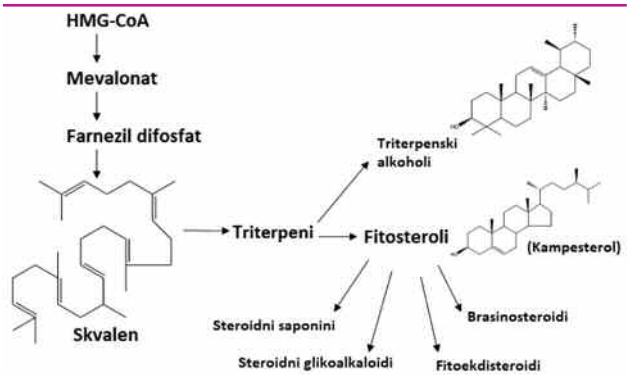
Preglednica 1: Povprečna vsebnost fitosterolov v nekaterih živilih (1, 14, 15).
Table 1: The average phytosterol content in some food items (1, 14, 15).

Živilo	Celokupni fitosteroli (mg/100g)
Rastlinska olja	
Olje pšeničnih kalčkov	919
Koruzno olje	909
Repično olje	668
Sončnično olje	411
Olivno olje	300
Oreščki, semena	
Sezam	360
Arašidi	320
Pistacije	276
Bučna semena	265
Mandlji	183
Lešniki	138
Žita	
Koruza	122
Rž	92
Pšenica	64
Oves	48
Zelenjava	
Fižol	76
Koruza	70
Črne olive	50
Brokoli	39
Zelena solata	38
Korenje	14
Krompir	7
Paradižnik	7
Sadje	
Avokado	75
Pasijonka	44
Pomaranča	24
Banana	16
Jabolko	15

do 600 mg na dan. Največji delež zaužitih fitosterolov (sorazmerno vsebnosti v rastlinah) predstavljata sitosterol (60 %) in kampesterol (20 %). Delež fitostanolov v celokupnih zaužitih fitosterolih je manjši od desetine, na dan jih zaužijemo le okoli 25 mg (glavna predstavnika sta sitostanol in kampestanol), in sicer predvsem z žiti, kot sta pšenica in rž (1, 9). Za značilno znižanje serumske koncentracije holesterola z običajnim prehranjevanjem zaužijemo premalo fitosterolov, zato je poudarek na razvoju z njimi obogatenih prehranskih izdelkov (funkcionalnih živil) in prehranskih dopolnil. Najpogostejša funkcionalna živila z dodanimi fitosteroli so namazi, zlasti margarine, ter mleko in mlečni izdelki. V preteklosti je bila njihova vgradnja tako v živila kot farmacevtske oblike omejena predvsem zaradi njihove slabe topnosti, čemur so nato raziskovalci pripisali večji pomen in tako danes poleg esterifikacije, prve tehnike za izboljšanje topnosti prostih fitostrolov, med drugim uporabljamo tudi vgradnjo v lipidne dostavne sisteme (9).

5 BIOSINTEZA FITOSTEROLOV

Biosinteza fitosterolov v rastlinah (slika 4) poteka z redukcijo hidroksimetilglutaril-koencima A (HMG-CoA) do mevalonata in nato do izopentenilne enote. Šest takih enot se zatem poveže v dve molekuli farnezil difosfata, ki se združita v skvalen iz 30 ogljikov. Po encimskem zaprtju obroča in po dodatnih encimskih reakcijah nastanejo rastlinski triterpeni, kot so fitosteroli in triterpenski alkoholi (10, 16).



Slika 4: Biosinteza fistosterolov in triterpenskih alkoholov (prirejeno po 10).
Figure 4: Biosynthesis of phytosterols and triterpene alcohols (adapted from 10).

6 MEHANIZEM ZAVIRANJA ABSORPCIJE HOLESTEROLA

V črevesni lumen steroli vstopijo iz več virov. Fitosterole vnesemo z rastlinsko hrano, eksogeni holesterol s hrano živalskega izvora, večina holesterola pa nastane endogeno

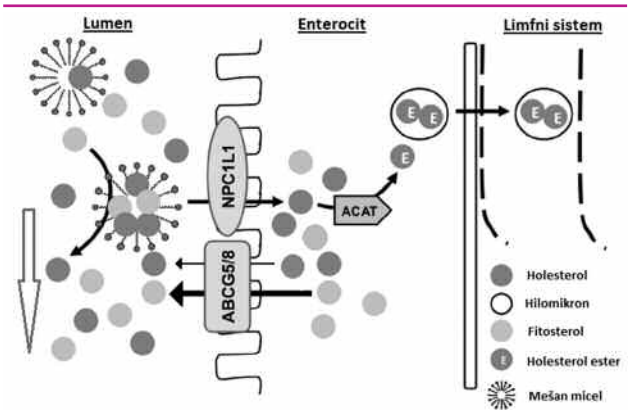
(predvsem v jetrih) in se v črevesno vsebino izloči z žolčem. Sledi trifazni proces (slika 5):

Prva faza poteka v črevesnem lumnu; holesterolni in fitosterolni estri hidrolizirajo ter se nato v prosti obliki vgradijo v mešane micele, ki služijo za prenos teh slabo vodotopnih molekul do površine membran enterocitov. Gre za solubilizacijski korak, ki je pogoj za vstop v absorptivno celico, od koder je možen vstop v cirkulacijo (1, 17, 18).

Druga faza je privzem sterolov v enterocite – ta proces je olajšan z membranskim transportnim proteinom NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like1) (1).

V enterocitih se v tretji fazi holesterol in majhen delež fitosterolov esterificirajo z acil-koencim A holesterol aciltransferazami (ACAT), predvsem z ACAT 2, in vgradijo v hilomikrone, ki najprej vstopijo v limfo in nato preko torakalnega duktusa v krvni obtok. Vsebnost fitosterolov v hilomikronih je veliko manjša kot vsebnost holesterola, saj se večina fitosterolov iz enterocitov prečrpa nazaj v črevesni lumen s prenašalci *abcg5/abcg8* in tako le minimalen delež le-teh vstopi v krvni obtok (0,5–2 %) (1, 19).

Splošno sprejet mehanizem delovanja fitosterolov je oviranje solubilizacijskega koraka holesterola v črevesnem lumnu, kjer z njim tekmujejo za vstop v mešane micele. Neabsorbirani holesterol se tako izloči z blatom (1, 17, 20). Zmanjšana absorpcija holesterola sicer povzroči povečano sintezo le-tega v jetrih, vendar delež novonastalega ne doseže deleža njegove zmanjšane absorpcije (20). Dodatek fitosterolov tako vodi do znižanja serumskega LDL- in celokupnega holesterola, tudi pri posameznikih na nizkoholesterolni dieti ali farmakoterapiji. Raven zaščitnega holesterola HDL se pri tem ne zniža (10).



Slika 5: Pot holesterola in fitosterolov po vstopu v črevesni lumen (prirejeno po 20).

Figure 5: Pathway of cholesterol and phytosterols after entering the intestinal lumen (adapted from 20).

7 UČINKOVITOST FITOSTEROLOV PRI ZNIŽEVANJU HOLESTEROLA LDL

Kljub temu, da trg prehranskih dopolnil in funkcionalnih živil s fitosteroli šele raste, ideja tovrstnega pristopa k zniževanju holesterola LDL ni nova. Že leta 1957 so pri Eli Lilly hiperholesterolemičnim pacientom ponudili zdravilo Cytellin z zdravilno učinkovino sitosterolom. Zaradi slabe topnosti prostih fitosterolov učinek zdravila ni bil ponovljiv, ob tem pa so nekateri posamezniki za zadosten učinek potrebovali tudi izjemno visoke odmerke (25–50 g/dan). Do zatona uporabe Cytellina je prišlo, ko so se na trgu pojavili prvi statini (lovastatin leta 1987), saj so ti izkazovali večjo učinkovitost in ponovljivost rezultatov raziskav v primerjavi s sitosterolom (10, 21).

Razvoj fitosterolov se je nadaljeval v smeri funkcionalnih živil in prehranskih dopolnil. Pozitiven učinek fitosterolov na znižanje serumskega holesterola LDL so dokazali z mnogimi kliničnimi raziskavami in metaanalizami. Leta 1995 je Miettinen s sodelavci (22) izvedel enoletno randomizirano dvojno slepo raziskavo s 153 moškimi s hiperholesterolemijo, ki so uživali dnevno od 1,8 do 2,6 g sitostanola. Pokazala je povprečno 14-odstotno znižanje vrednosti holesterola LDL ter 10-odstotno znižanje celokupnega holesterola. Metaanaliza 41 randomiziranih kontroliranih raziskav (23) je pokazala, da vnos 2 g fitosterolov dnevno zmanjša holesterol LDL za 10 %, učinek pa je aditiven dieti oziroma farmakoterapiji, kjer je bil dodatek fitosterolov k terapiji z enojnim odmerkom statinov učinkovitejši od podvojenega odmerka le-teh. Metaanaliza 124 raziskav (24) je pri povprečnem odmerku vseh raziskav, tj. 2,1 g/dan, pokazala 8,4-odstotno znižanje holesterola LDL, učinek pa je linearno naraščal med odmerki od 0,2 do 4 g dnevno. Pri razvoju prvih izdelkov je veljalo prepričanje, da je za najboljši učinek potrebnih več odmerkov fitosterolov na dan, kasnejše raziskave pa so pokazale, da je dovolj, če zaužijemo en odmerek dnevno (25). Pri tem je pomemben čas zaužitja, ki mora biti ob večjem obroku – enkratni odmerek, ki ga ne zaužijemo ob jedi, namreč nima večjega učinka (9).

Po pregledu raziskav, ki so primerjale učinek fitosterolov v obliki prehranskih dopolnil ali funkcionalnih živil, je Shaghaghi s sodelavci leta 2013 (26) zaključil, da primerjani obliki ne izkazujeta značilne razlike v učinku na znižanje holesterola LDL. Že od zgodnjih študij s fitosteroli se poraja tudi vprašanje, ali so rastlinski stanoli bolj učinkoviti za zniževanje holesterola, saj je znano, da se absorbirajo v manjši

meri, v manj kot 0,2 %, za razliko od ostalih sterolov, ki se absorbirajo v največ 2 %. Leta 2010 objavljena metaanaliza 14 raziskav (27) ni pokazala statistično ali klinično pomembnih razlik v učinkovanju obeh na vrednosti LDL-, HDL- in celokupnega holesterola ter trigliceridov. Metaanaliza 84 raziskav (28) pa je zaključila, da ni značilnih razlik na znižanje holesterola LDL niti med fitostanoli in ostalimi fitosteroli, prostimi in zaestrenimi fitosteroli, med fitosteroli, vgrajenimi v maščobni ali nemaščobni matriks, ali med vgrajenimi v mlečne ali nemlečne izdelke.

Zaradi dovolj verodostojnih rezultatov raziskav v prid učinkovitosti fitosterolov je leta 2000 ameriška Agencija za zdravila in prehrano (FDA) za določena živila (namaze, prelive za solate ...) z dodanimi estri fitosterolov, ki vsebujejo malo nasičenih maščob in holesterola, odobrila uporabo zdravstvene trditve, da zmanjšujejo tveganje za srčno-žilne bolezni. Kasneje se je uporaba razširila na več živil, vključno s prehranskimi dopolnili, in velja tudi za izdelke z nezaestrenimi fitosteroli (29). Podobne zdravstvene trditve so kasneje izdale tudi druge organizacije. V Evropski uniji je na podlagi znanstvene presoje Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) dovoljena trditev, da fitosteroli znižujejo raven serumskega holesterola, ki je dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, a le za določena živila (maščobne namaze, mlečne proizvode, ...) ter v odmerku 1,5–3 g na dan (30, 31). Pri dnevnem odmerku 0,8 g fitosterolov pa je dovoljena uporaba zdravstvene trditve, da fitosteroli prispevajo k vzdrževanju normalnih ravni holesterola. To trditev lahko uporabljamo za vsa živila, vključno s prehranskimi dopolnili (32, 33).

Leta 2014 je Evropsko združenje za aterosklerozo po kritični presoji dostopnih podatkov izdalo mnenje, da je dodatek fitosterolov primeren tako za posameznike s povišanim holesterolom ob srednjem ali nizkem tveganju za srčno-žilni dogodek, ki še ne dosegajo pogojev za farmakoterapijo, kot dopolnilo farmakoterapiji pri pacientih z (zelo) visokim tveganjem za srčno-žilni dogodek, ki samo s statini ne dosegajo želenih vrednosti holesterola LDL ali pa statinov ne prenašajo, ter tudi za odrasle in otroke nad 6 let z družinsko hiperholesterolemijo (1).

8 DRUGI UČINKI FITOSTEROLOV

Večina do sedaj izpeljanih raziskav se je osredotočala na učinek fitosterolov na zniževanje holesterola LDL, le redke pa so merile tudi učinek na druge dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Rideout s sodelavci (34) je proučeval vpliv prehranskih fitosterolov na serumsko koncentracijo trigliceridov, ki se je v vseh 19 vključenih raziskavah znižala, učinek pa je bil večji pri višji začetni koncentraciji le-teh. Posamezne raziskave so spremljale tudi učinek fitosterolov na endotelijsko funkcijo, a znatnega učinka niso pokazale. Potrebnih bo več raziskav v tej smeri ter raziskav, ki bi namesto biomarkerjev merile končne izide, kot sta incidenca in smrtnost srčno-žilnih bolezni (9).

Več raziskav se je zaključilo z ugotovitvijo, da imajo fitosteroli poleg vpliva na lipidni profil posameznika tudi dodatne koristi za zdravje. Že leta 1980 je Raicht s sodelavci (35) ugotovil zmanjšan nastanek tumorjev kolona pri eksperimentalnih živalih, ki so uživale sitosterol, leta 2007 izvedena raziskava (36) pa je pokazala, da sitosterol deluje tudi kot uspešen promotor apoptoze pri celicah raka dojk. Študija Awada s sodelavci (37) se je zaključila z ugotovitvijo, da fitosteroli lahko pripomorejo k zmanjšanju tveganja za nastanek raka prostate ter izboljšajo simptome pri pacientih z benigno hiperplazijo prostate, saj znižujejo aktivnost encimov, udeleženih v metabolizmu testosterona, predvsem 5α-reduktaze. Prav tako so raziskave pokazale antioksidativni učinek avenasterola Δ^5 v ovsu, ki naj bi ga imeli tudi ostali fitosteroli z etilensko skupino (38).

9 NEŽELENI UČINKI FITOSTEROLOV

Večje število raziskav je zaključilo, da fitosteroli niso toksični ne za ljudi ne za živali, prav tako je zdravilo s sitosterolom, Cytellin, v več kot dvajsetih letih predpisovanja izkazovalo odličen varnostni profil. Edini, ki fitosterolov ne bi smeli uživati, so posamezniki z izjemno redko avtosomno recesivno boleznijo fitosterolemijo (sitosterolemijo), ki zaradi mutacije genov *abcg5* in *abcg8* fitosterole kopičijo v krvi in tkivih. Prosti in zaestreni fitosteroli imajo tudi oznako GRAS (39) in so torej splošno prepoznani kot varni (9, 10, 40).

S problemom, ali uživanje fitosterolov zmanjša absorpcijo in serumsko koncentracijo lipidotopnih vitaminov in antioksidantov, so se ukvarjale številne raziskave. Kljub temu, da se serumska koncentracija nekaterih po uživanju fitosterolov res zniža, tega ne moremo vedno pripisati zmanjšani absorpciji. Fitosteroli namreč zaradi znižanja ravni serumskega holesterola LDL zmanjšajo tudi število v krvi

prisotnih lipoproteinskih prenašalcev, kar povzroči padec serumskih ravni lipidotopnih vitaminov in antioksidantov, ki se po krvi prenašajo vezani na iste prenašalce. V novejših raziskavah so serumske koncentracije teh molekul zato standardizirane na vrednost celokupnega ali LDL-holesterola, kar je v metaanalizi 41 raziskav (41) pokazalo, da fitosteroli ne vplivajo na raven vitamina D, retinola, vitamina E (α- in γ-tokoferola) ter luteina, za 5–10 % pa so se znižale ravni zeaksantina, β-kriptoksantina, β-karotena, α-karotena in likopena. Neželeni učinki se torej kažejo le v znižanih koncentracijah nekaterih karotenoidov, čeprav so te še vedno znotraj intervala normalnih vrednosti (9).

10 FITOSTEROLI NA SLOVENSKEM TRGU

V slovenskih lekarnah zasledimo fitosterole v več prehranskih dopolnilih, namenjenih vzdrževanju ustrezne ravni serumskega holesterola. Priporočen dnevni odmerek fitosterolov za dosego tega učinka je 800 mg ali več, proizvajalci pa pravilno priporočajo njihovo jemanje med obrokom. Prodajana prehranska dopolnila vsebujejo kombinacijo več fitosterolov, pri čemer največji delež predstavlja sitosterol. Na voljo so med drugim: prehransko dopolnilo v obliki mehkih kapsul s kompleksom sojinih fitosterolov, prehransko dopolnilo v obliki tablet v kombinaciji z izvlečkom vej bele jelke in vitaminom B_1 ter prehransko dopolnilo v obliki trdih kapsul, ki vsebuje fitosterole iz izvlečka lubja bora. Fitosteroli so dodani tudi prehranskemu dopolnilu z ribjim oljem, kjer k vzdrževanju normalne ravni holesterola v krvi prispevajo skupaj z maščobnimi kislinami omega-3. Fitosterole oglašujejo tudi kot aktivne sestavine številnih prehranskih dopolnil za prostato in mehur, večinoma kot sestavine izvlečka palmeta (*Serenoa repens*) (42, 43).

Poleg prehranskih dopolnil je na slovenskem trgu tudi funkcionalno živilo z dodanimi fitosteroli v obliki margarine. Zaužitje priporočene dnevne količine, 30 g margarine v treh porcijah, predstavlja vnos približno 2 g fitosterolov na dan (44). Pred leti je bilo na tržišču še s fitosteroli obogateno mleko.

Fitosteroli so tudi sestavina mnogih kozmetičnih izdelkov za nego kože in las, najdemo jih npr. v kremah, losjonih, milih in šamponih. Oglašujejo predvsem njihov pomirjujoč učinek na kožo, vpliv na povečanje elastičnosti kože in obnovo hidro-lipofilnega filma na površini kože, njegovo primernost za suho, srbečo in razdraženo kožo ter kožo, nagnjeno k ekcemom, ter pozitiven vpliv na rast las (42, 43).

11 SKLEP

K ustreznejšemu lipidnemu profilu posameznika veliko pripomorejo življenjski slog z zdravo prehrano in dovolj telesne aktivnosti ter opustitev kajenja in alkohola. Kot naravna pomoč pri zniževanju ravni holesterola LDL in s tem zmanjševanju tveganja za srčno-žilne zaplete pa so na voljo tudi fitosteroli. Ti rastlinski sekundarni metaboliti imajo z mnogimi raziskavami dokazano hipoholesterolemično delovanje, prav tako pa izkazujejo še druge pozitivne učinke na zdravje in so ob tem varni za uporabnika. Z običajno prehrano, kjer glavni prehranski vir fitosterolov predstavljajo rastlinska olja, oreščki, semena, žita ter tudi sadje in zelenjava, ne dosežemo zadostnega vnosa le-teh. Za značilno znižanje holesterola LDL se moramo tako poslužiti tudi s fitosteroli obogatenih funkcionalnih živil oz. prehranskih dopolnil, ki jih lahko v različnih oblikah najdemo tudi na slovenskem trgu.

12 LITERATURA

1. *Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2014;232(2):346–60.*
2. *World Health Organization: Cardiovascular diseases [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1*
3. *Nacionalni inštitut za javno zdravje: Srčno-žilne bolezni [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: https://www.nijz.si/sl/srcno-zilne-bolezni*
4. *Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R. SR. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366(9493):1267–78.*
5. *Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction?: A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46(10):1855–62.*
6. *Ritter J, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan DJ, Rang HP. Atherosclerosis and lipid metabolism. In: Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. 2019. p. 310–8.*
7. *Zhu D, Nyström L. Phytosterols. In: Whole Grains and their Bioactives [Internet]. Wiley; 2019 [cited 2020 Mar 24]. p. 427–66. Available from:*

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119129486.ch17
8. Köhler J, Teupser D, Elsässer A, Weingärtner O. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis. Br J Pharmacol. 2017;174(11):1281–9.
9. Moreau RA, Nyström L, Whitaker BD, Winkler-Moser JK, Baer DJ, Gebauer SK, et al. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. Prog Lipid Res. 2018;70:35–61.
10. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: Structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. Prog Lipid Res. 2002;41(6):457–500.
11. Dumolt JH, Rideout TC. The Lipid-lowering Effects and Associated Mechanisms of Dietary Phytosterol Supplementation. Curr Pharm Des. 2017 Jul 26;23(34):5077–85.
12. Phillips KM, Ruggio DM, Ashraf-Khorassani M. Phytosterol composition of nuts and seeds commonly consumed in the United States. J Agric Food Chem. 2005;53(24):9436–45.
13. Phillips KM, Ruggio DM, Toivo JI, Swank MA, Simpkins AH. Free and esterified sterol composition of edible oils and fats. J Food Compos Anal. 2002 Apr 1;15(2):123–42.
14. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, Hatzitolios AI. Role of phytosterols in lipid-lowering: Current perspectives. Qjm. 2011;104(4):301–8.
15. Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. Pharmacol Res. 2010;61(3):193–9.
16. Berg J, Tymoczko J, Stryer L. Cholesterol Is Synthesized from Acetyl Coenzyme A in Three Stages. In: Biochemistry. 5th ed. W H Freeman; 2002.
17. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2002;282(6 45-6):1009–15.
18. Carden TJ, Hang J, Dussault PH, Carr TP. Dietary Plant Sterol Esters Must Be Hydrolyzed to Reduce Intestinal Cholesterol Absorption in Hamsters. J Nutr. 2015;145(7):1402–7.
19. Gylling HK, Hallikainen M, Vidgren H, Ågren J, Miettinen TA. Ester percentages of plant sterols and cholesterol in chylomicrons and VLDL of humans with low and high sterol absorption. Atherosclerosis. 2006;187(1):150–2.
20. AbuMweis SS, Marinangeli CPF, Frohlich J, Jones PJH. Implementing phytosterols into medical practice as a cholesterol-lowering strategy: Overview of efficacy, effectiveness, and safety. Can J Cardiol. 2014;30(10):1225–32.
21. Baba Y, Walsh JP. Embeddedness, social epistemology and breakthrough innovation: The case of the development of statins. Res Policy. 2010;39(4):511–22.
22. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med. 1995;333(20):1308–12.
23. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc. 2003;78(8):965–78.
24. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. Br J Nutr. 2014;112(2):214–9.
25. Plat J, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. Eur J Clin Nutr. 2000;54(9):671–7.
26. Amir Shaghaghi M, Abumweis SS, Jones PJH. Cholesterol-Lowering Efficacy of Plant Sterols/Stanols Provided in Capsule and Tablet Formats: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. J Acad Nutr Diet. 2013;113(11):1494–503.
27. Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The Comparative Efficacy of Plant Sterols and Stanols on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Diet Assoc. 2010;110(5):719–26.
28. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HCM, Duchateau GSMJE, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous Dose-Response Relationship of the LDL-Cholesterol–Lowering Effect of Phytosterol Intake. J Nutr. 2009;139(2):271–84.
29. U.S. Food and Drug Administration, Food Labeling; Health Claims: Phytosterols and Risk of Coronary Heart Disease, Proposed Rule. [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2000-P-0102-0006
30. COMMISSION REGULATION (EU) No 376/2010 of 3 May 2010 amending Regulation (EC) No 983/2009 on the authorisation and refusal of authorisation of certain health claims made on food and referring to the reduction of disease risk and to children's development and health [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32010R0376
31. European Food Safety Authority, Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) N [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2012.2693
32. COMMISSION REGULATION (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32012R0432
33. European Food Safety Authority, Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to plant sterols and plant stanols and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 549, 550, 567, 713, 1234, 1235, 1466, 1634, 1984, 2909, 314 [Internet]. Available from: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2010.1813
34. Rideout TC, Marinangeli CPF, Harding S V. Triglyceride-lowering response to plant sterol and stanol consumption. J AOAC Int. 2015;98(3):707–15.
35. Raicht RF, Cohen BI, Fazzini EP, Sarwal AN, Takahashi M. Protective Effect of Plant Sterols against Chemically Induced Colon Tumors in Rats. Cancer Res. 1980;40(2):403–5.
36. Awad AB, Chinnam M, Fink CS, Bradford PG. β-Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. Phytomedicine. 2007;14(11):747–54.
37. Awad AB, Hartati MS, Fink CS. Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. J Nutr Biochem. 1998;9(12):712–7.
38. White PJ, Armstrong LS. Effect of selected oat sterols on the deterioration of heated soybean oil. J Am Oil Chem Soc. 1986;63(4):525–9.
39. U.S. Food and Drug Administration, GRAS Notices, GRN No. 112. [Internet]. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=112&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=sterol

40. *Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Phytosterols in the prevention of human pathologies. Biomed Pharmacother. 2003;57(8):321–5.*
41. *Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Nutr. 2017;56(3):909–23.*
42. *Lekarnar.com: Fitosteroli [Internet]. Available from: https://www.lekarnar.com/izdelki?utf8=□&button=&keywords=fitosteroli#openModal*
43. *Moja-lekarna.com: Fitosteroli [Internet]. Available from: https://www.moja-lekarna.com/iskanje?q=fitosteroli*
44. *Becel ProActiv [Internet]. Available from: https://www.proactiv.com/sl-si/izdelki/becel-proactiv*

VARNOST UPORABE GLOGA (*CRATAEGUS* SPP.) PRI BOLEZNIH SRČNO-ŽILNEGA SISTEMA

SAFETY OF HAWTHORN (*CRATAEGUS* SPP.) USE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

AVTORICA / AUTHOR:
dr. Mateja Lobe Prebil, dr. vet. med.

Fitosan d. o. o., Liminjanska 94e, 6320 Portorož

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
matejaprebil@gmail.com

POVZETEK

Srčno-žilne bolezni so najpogostejši vzrok smrti na svetu. Glog ima obsežno zgodovino medicinske uporabe, najpogosteje za zdravljenje bolezni srca. Danes ga uporabljamo za zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja, in sicer kot dodatno terapijo. Slednje je utemeljeno tudi s precej obsežno klinično dokumentacijo, kar podajamo v tem strokovnem članku. Obstajajo številne domnevne interakcije med glogom in kemijsko definiranimi zdravili, ki niso ustrezno utemeljene. Glog ima velik terapevtski indeks, njegova uporaba pa redke neželene učinke, zato je tveganje ob njegovi pravilni uporabi razmeroma majhno.

KLJUČNE BESEDE:
glog, učinkovitost, varnost

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. Hawthorn has an extensive history of medicinal use and it was most frequently used for treating cardiac diseases. Today it is mainly used for congestive heart failure as an add-on therapy. The latter is justified with extensive clinical documentation and this is the focus of the present article. Many theoretical interactions between hawthorn and chemically defined medicines have been postulated, but they are not adequately substantiated. Hawthorn has a high therapeutic index, and its use has rare side effects, therefore, the risk with its use is minimal.

KEY WORDS:
efficacy, hawthorn, safety

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija navaja srčno-žilne bolezni kot glavni vzrok smrti na svetu (1). Glog ima obsežno zgodovino medicinske uporabe v številnih državah (2). Najpogosteje so ga uporabljali za zdravljenje bolezni srca (3). Danes glog uporabljamo predvsem kot dodatno terapijo za kongestivno srčno popuščanje (4) in tudi v primerih angine pektoris, ateroskleroze in pri aritmijah (5). Evropska agencija za zdravila (EMA) navaja zgolj dve indikaciji gloga v skladu z njegovo tradicionalno rabo: 1) lajšanje simptomov prehodnih težav s srcem, povezanih z živčnostjo (npr. palpitacije, dodatni srčni utripi zaradi blage anksioznosti), po izključitvi drugih resnejših bolezni s strani zdravnika in 2) lajšanje blagih simptomov mentalnega stresa in kot pomoč pri spanju (6).

2 OPIS GLOGA

Glog ali beli trn je rastlina iz družine rožnic (Rosaceae) z okrog 200 vrstami, ki uspevajo v severnem zmernem pasu (7). Pri nas rastoči vrsti sta enovrati glog (*Crataegus monogyna* Jacq.) in navadni glog (*Crataegus laevigata* (Pois) DC. yn. *Crataegus oxycantha* L.). Vrsti sta si precej podobni, ločimo ju lahko po tem, da ima enovrati glog globoke zareze v pernato deljenih listih, navadni pa ima cele ali pernato deljene liste s plitvimi zarezami. Enovrati glog je 2–5 m visok košat grm ali do 10 m visoko drevo z ostrimi trni, ima v češuljasta socvetja združene majhne, dišeče, bele cvetove, v cvetu pestič z enim vratom, drobni, temno rdeči plodovi pa vsebujejo eno seme ali koščico. Navadni glog ima cvetove z več vratovi pestiča in plodove z več semeni. Obe vrsti rasteta v svetlih gozdovih, na gozdnih obronkih in v živih mejah po vsej Evropi, pogosto v združbi s šipkom, krhliko in črnim trnom. Omenjeni vrsti uporabljamo v zdravilne namene. Rastlinski drogi predstavljajo listi oz. posušene vejice s cvetovi (Crataegi folium cum flore) in plodovi (Crataegi fructus) (8).

Slika 1: *Listi in cvetovi navadnega gloga (Crataegus laevigata) (9).*
Figure 1: *Leaves and flowers of hawthorn (Crataegus laevigata) (9).*

3 DELOVANJE

Raziskave *in vitro* in raziskave na živalih so pokazale naslednje aktivnosti izvlečkov listov in cvetov gloga: pozitivno inotropno, antiaritmično, periferno in koronarno vazodilatatorno, protivnetno in antioksidativno delovanje (10). Ščitijo žilni endotel in miokard pred poškodbo z ishemijo (11) ter stabilizirajo srčni ritem (12). Plodovi delujejo antioksidativno (13).

4 UČINKOVINE, ODMEREK IN TRAJANJE JEMANJA

V listih, cvetovih in plodovih gloga najdemo amine, flavonole (kemferol, kvercetin, rutin) in flavone (apigenin, luteolin), rutin, hiperozid, glikozide viteksina, glikozide orientina, procianidine, tanine (proantocianidine), cianogene glikozide in saponine. Standardizirani listi in cvetovi morajo vsebovati okrog 1 % flavonoidov in 1 do 3 % oligomernih procianidinov. V plodovih je vsebnost flavonoidov precej nižja (le 0,1 %). Priporočeni odmerki nekdanje nemške Komisije E so 160 do 900 mg izvlečka dnevno. Glog je potrebno jemati vsaj štiri tedne, da nastopijo učinki (12).

Z vidika varne uporabe se moramo zavedati, da v skladu z monografijo EMA (6) pripravki z izvlečki gloga sodijo v kategorijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora in so namenjeni samozdravljenju, pri čemer je ključnega pomena, da z zdravniško obravnavo izključimo hujše bolezni. Za varno in učinkovito uporabo je pomembno tudi razlikovanje med zdravili in prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo izvlečke gloga.

5 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

Četudi je dolgo veljalo, da pripravkov gloga ne smemo kombinirati z zdravili za sočasno zdravljenje drugih srčno-žilnih bolezni, npr. hipertenzije in hipotenzije, iz kliničnih raziskav in spontanega poročanja o neželenih učinkih ni razvidnih pomembnejših interakcij z zdravili ali kontrain-

dikacij (4). Raziskava na osmih zdravih prostovoljcih je pokazala, da izvleček listov in cvetov gloga ne spremeni farmakokinetičnih parametrov digoksina, ter nakazuje na to, da lahko glog in digoksin varno uporabljamo hkrati (14). Predpostavljali so tudi, da naj bi vazodilatorni učinki izvlečka gloga povzročali zaplete ob hkratni uporabi z drugimi vazodilatornimi sredstvi, kot naj bi tudi inotropni učinek vplival na hipotenzivni učinek zaviralcev receptorjev beta. Vendar za to ni bilo nobenih poročanj neželenih učinkov. V večini kasneje navedenih kliničnih raziskav so glog dodali k standardnemu zdravljenju (15, 16, 20, 23–25, 27, 28).

6 NEŽELENI UČINKI

V preglednem delu Daniele in sod. (4) so ovrednotili podatke o varnosti iz izbranih kliničnih raziskav in poročil na ljudeh, objavljenih do januarja 2005. Vključitvenim kriterijem je zadoščalo 24 kliničnih raziskav, od teh pa so analizirali podatke 5577 bolnikov. Vključili so le monopreparate izvlečka gloga – najpogosteje standardizirane izvlečke listov in cvetov. Večina od 166 poročanih neželenih učinkov je bila blagih do zmernih, osem pa hujših. Najpogostejši neželeni učinki so bili omotičnost/vrtoglavica, gastrointestinalne težave, glavobol, migrena in palpitacija. Rezultati te raziskave nakazujejo, da so pripravki izvlečka listov in cvetov gloga dobro prenosljivi. Raziskovalci v zaključku pozivajo k nadaljnjim raziskavam vrednotenja varnosti uporabe ter opozarjajo, da lahko zdravljenje brez zdravniškega nadzora, zlasti pri sočasni uporabi drugih zdravil, vodi do zapletov.

Prav tako je zdravljenje z izvlečkom plodov gloga dobro prenašalo 143 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje II (lestvica NYHA) (15).

Tauchert je v klinični raziskavi uporabil odmerek 1800 mg izvlečka listov in cvetov gloga na dan, ki je v primerjavi z nižjim odmerkom (900 mg) povzročil večjo učinkovitost in manj neželenih učinkov (16).

Raziskave na živalih, v katerih so uporabljali do 100-krat večje odmerke od terapevtskih, niso pokazale toksičnosti (1). Podatkov o škodljivem delovanju gloga na plod ni (4). Monografija EMA ne priporoča uporabe med nosečnostjo in dojenjem zaradi pomanjanja podatkov o varnosti v teh obdobjih. Kot kontraindikacijo navaja EMA le preobčutljivost na zdravilne učinkovine (6).

7 KLINIČNE RAZISKAVE

Glog ima obsežno klinično dokumentacijo, kar med zdravilnimi rastlinami ni zelo pogosto (12). Pregledi kliničnih raziskav poročajo o izboljšanju srčnega popuščanja različnih stopenj I–III po lestvici NYHA, hipertenzije in hiperlipidemije (17). Največ kliničnih raziskav, kot jih navajamo tudi v nadaljevanju, so opravili na bolnikih s srčnim popuščanjem. Najpogosteje uporabljena sta bila dva standardizirana izvlečka listov in cvetov gloga, z 18,75 % oligomernih procianidinov in 2,25 % flavonoidov (18), vendar je tudi izvleček svežih plodov gloga pokazal ugodno delovanje (19).

Učinek gloga na holesterol so preizkušali na 49 bolnikih s sladkorno boleznijo in kronično koronarno boleznijo srca. V raziskavi so osebe prejemale izvleček iz listov in cvetov gloga ali placebo poleg standardne terapije. V skupini, zdravljeni z izvlečkom gloga, je holesterol LDL upadel v primerjavi s placebom, vendar razlika po šestih mesecih ni bila statistično značilna (20).

V pregledu znanstvenih del, objavljenih do junija 2006, so raziskovalci vključili randomizirane, dvojno slepe in s placebom nadzorovane klinične raziskave (21). 14 raziskav z monopreparati izvlečka listov in cvetov gloga je zadoščalo vključitvenim kriterijem. V večini je bil izvleček gloga dodan h konvencionalnemu zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem stopenj I, II in III po lestvici NYHA. Podatke za metaanalizo so dobili od 855 bolnikov iz 10 raziskav. V skupini, ki je prejemala izvleček gloga, je bila obremenitvena zmogljivost boljša v primerjavi s placebom, izboljšali pa so se tudi simptomi, kot so dispneja in utrujenost, ter dvojni produkt (produkt sistoličnega krvnega tlaka in srčnega utripa/100). Poročani neželeni učinki so bili redki, blagi in prehodni.

Antihipertenzivni učinek izvlečka listov in cvetov gloga vrste *Crataegus curvisepala* Lind. so dokazali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi (22). 92 moških in žensk, starih 40 do 60 let, je prejemalo izvleček v odmerku 20 kapljic ali placebo trikrat na dan štiri mesece. 20 kapljic je bilo enakovrednih 0,9–1 mg flavonoidov, izraženih kot hiperozid. Krvni tlak so merili vsak mesec. Analiza rezultatov je pokazala značilen upad sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, in sicer po treh mesecih.

Raziskava SPICE iz leta 2008 je prva velika raziskava o učinku gloga na umrljivost bolnikov s srčnim popušča-

njem. Vključili so 2681 bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem stopenj II in III po lestvici NYHA. Dnevni odmerek izvlečka (900 mg) ali placebo so prejemali kot dodatek k standardnemu zdravljenju. Četudi izvleček gloga ni statistično značilno vplival na primarni cilj (čas do prvega srčnega dogodka), je dvoletna raziskava pokazala, da lahko pri bolnikih z manj kompromitirano levo ventrikularno iztisno frakcijo zmanjša pojavnost nenadne srčne smrti. Neželeni učinki so bili primerljivi v obeh skupinah (23).

Učinkovitost izvlečka listov in cvetov gloga so proučevali tudi v raziskavi na 136 bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem stopnje II po lestvici NYHA. Po dvotedenskem obdobju, ko bolniki niso prejemali ničesar, so nadaljnjih osem tednov prejemali izvleček ali placebo. V zdravljeni skupini je prišlo do statistično značilnega izboljšanja delovanja srca, medtem ko se je stanje placebo skupine progresivno slabšalo. Simptomi, kot so zmanjšana sposobnost vadbe, pomanjkanje sape, edem okrog gležnjev, in kakovost življenja, še zlasti dobro mentalno počutje, so se v zdravljeni skupini izboljšali v primerjavi s placebo skupino. Bolniki so terapijo z glogom zelo dobro prenašali (24).

Tudi z uporabo manjšega odmerka izvlečka gloga, tj. 600 mg na dan, so v raziskavi na 78 osebah s kroničnim srčnim popuščanjem stopnje II po lestvici NYHA potrdili učinkovitost gloga v zdravljeni skupini (25).

V raziskavi na 30 bolnikih s srčnim popuščanjem stopnje III po lestvici NYHA, ki so prejemali 900 mg izvlečka listov in cvetov dnevno, so potrdili ugodne učinke in varnost. Zdravljena skupina je pokazala statistično izboljšanje v primerjavi s placebom v večini proučevanih izidov: sprememba dvojnega produkta med kolesarsko ergometrijo, subjektivno ocenjeno izboljšanje tegob in sposobnost vadbe (26).

Medtem ko je večina v tem članku omenjenih kliničnih raziskav randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih, je naslednja opazovalna. Na več centrih so 24 tednov spremljali 1011 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje II po lestvici NYHA, ki so dnevno prejemali 900 mg izvlečka listov in cvetov gloga. Med raziskavo in po njej je prišlo do pomembnih izboljšanj kliničnih simptomov, kot so utrujenost, palpitacija, dispneja v povezavi z vadbo, edem v predelu gležnjev in nokturija. Izvleček je vplival tudi na znižanje krvnega tlaka, povečanje obremenitvene zmogljivosti, zmanjšanje dvojnega produkta, povečanje iztisne frakcije, stabiliziranje srčnega utripa in izboljšanje miokardne perfuzije. Skoraj dve tretjini bolnikov sta se ob koncu raziskave počutili bolje ali mnogo bolje. Več kot tri četrtine zdravnikov je poročalo o dobri ali zelo dobri učinkovitosti in kar 98,7 % o dobri ali zelo dobri prenosljivosti terapije (27).

Kohortna raziskava z 952 vključenimi bolniki s stopnjo II srčnega popuščanja je odkrila, da so bili po dveh letih glavni simptomi srčnega popuščanja značilno manj izraženi v kohorti, ki je prejemala izvleček listov in cvetov gloga, v primerjavi s primerjalno kohorto, čeprav so bolniki v kohorti izvlečka z glogom prejemali bistveno manj sinteznih zdravil kot bolniki v primerjalni skupini (28).

Ko so učinek izvlečka listov in cvetov gloga primerjali z učinkom kaptoprila pri 132 ljudeh, sta imeli obe skupini izboljšano obremenitveno zmogljivost in zmanjšano pogostost simptomov srčnega popuščanja (29).

Raziskovalci so leta 2011 analizirali zbrane podatke kliničnih raziskav, da bi ugotovili, ali je učinek kvantificiranega izvlečka gloga odvisen od izhodiščne stopnje bolezni. Največja obremenitvena zmogljivost, sprememba dvojnega produkta in izboljšanje značilnih simptomov so bili odvisni od izhodiščne stopnje, obseg izboljšanja leve iztisne ventrikularne frakcije pa ne (30).

V naslednji raziskavi (16) so 900 in 1800 mg izvlečka listov in cvetov gloga ali placebo dodali k diuretičnemu zdravljenju 209 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje III po lestvici NYHA. Osebe so zdravili 16 tednov. Ob koncu raziskave je terapija z višjim dnevnim odmerkom izvlečka omogočila statistično značilno povečanje zmožnosti obremenitve v primerjavi z nižjim odmerkom in placebom. Večje zmanjšanje značilnih simptomov srčnega popuščanja je bilo statistično značilno v skupini, zdravljeni z obema odmerkoma izvlečkov, v primerjavi s placebom, razlika je bila še bolj v prid osebam, ki so prejemale višji odmerek izvlečka. Učinkovitost in prenosljivost sta bili v skupini z višjim odmerkom izvlečka najboljši.

8 SKLEP

Glog ima obsežno zgodovino medicinske uporabe za zdravljenje bolezni srca. V našem prostoru je njegova uporaba omejena, k čemur prispeva tudi nepoznavanje izsledkov kliničnih raziskav, ki niso potrdile domnevnih interakcij s kemijsko definiranimi zdravili. Glog je varna rastlina s številnimi dokazi uporabe v zdravljenju srčno-žilnih bolezni, predvsem kot dodatna terapija. Kot kontraindikacijo navaja EMA le preobčutljivost na zdravilne učinkovine.

9 LITERATURA

1. Tassell MC, Kingston R, Gilroy D, Lehane M, Furey A. Hawthorn (Crataegus spp.) in the treatment of cardiovascular disease. Pharmacogn Rev. 2020 Jan-Jun;4 (7):32-41.
2. Wu M, Liu L, Xing Y, Yang S, Li H, Cao Y. Roles and Mechanisms of Hawthorn and Its Extracts on Atherosclerosis: A Review. Front Pharmacol. 2020 Feb;11:118.
3. Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J. Benefit-Risk Assessment of Crataegus Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. Am J Cardiovasc Drug. 2018 Feb;18(1):25-36.
4. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-event profile of Crataegus spp.: a systematic review. Drugs Saf. 2006 Feb;29(6):523-35.
5. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of Crataegus Oxyacantha L. (Hawthorn) - A Cardiotonic Herb. Curr Med Chem 2018 Jan; 25(37):4854-4865.
6. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Crataegus spp., folium cum flore, Final. . https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf.
7. Praprotik N. Rastline. Zbirka: Tematski leksikoni. Učila international, založba, d.o.o. Tržič; 2008. 87p.
8. Prijatelj N. Farmakognozija. Rastlinske droge. 1st ed. DZS, založništvo in trgovina, d.d.; 2003. 55p.
9. Arhiv Soria Natural.
10. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M. Survival and prognosis: investigation of Crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) - rationale, study design and study protocol. Eur J Heart Fail. 2000 Dec;2(4):431-7.
11. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T. [In Vitro and in Vivo Studies on the Cardioprotective Action of Oligomeric Procyanidins in a Crataegus Extract of Leaves and Blooms]. Arzneimittelforschung. 1997 Jul;47(7):821-5.
12. Kreft S, Kočevar Glavač N, Stojilkovski K et al. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Slovensko farmacevstko društvo; 2013. 378-383p.
13. Guo C, Yang J, Wei J, Li Y, Xu J, Jiang Y. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. Nutrition Research. 2003 Dec;23(12):1719-1726.
14. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (Crataegus oxyacantha). J Clin Pharmacol. 2003 Jun;43(6):637-42.
15. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. Phytomedicine. 2003;10(5):363-9.
16. Tauchert M. Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. Am Heart J. 2002 May; 143(5):910-5.
17. Wang J, Xiong X, Feng B. Effect of Crataegus Usage in Cardiovascular Disease Prevention: An Evidence-Based Approach. Evid Based Complement Alternat Med. 2013 Dec;2013:149363.
18. Zorniak M, Szydlo B, Krzeminski TF. Crataegus special extract ws 1442: Up-to-date review of experimental and clinical experiences. Journal of physiology and pharmacology. 2017 Aug;68(4):521-526.
19. Rietbrock N, Hamel M, Hempel B, Mitrovic V, Schmidt T, Wolf GK. [Actions of standardized extracts of Crataegus berries on exercise tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure]. Arzneimittelforschung. 2001 Oct:51(10):793-8.
20. Dalli E, Colomer E, Tormos MC, Cosín-Sales J, Milara J, Esteban E, et al. Crataegus laevigata decreases neutrophil elastase and has hypolipidemic effect: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phytomedicine. 2011 Jun;18(8-9):769-75.
21. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. Cochrane database Syst Rev. 2008 Jan;23(1).
22. Asgary S, Naderi GH, Sadeghi M, Kelishadi R, Amiri M. Antihypertensive effect of Iranian Crataegus curvisepala Lind.: a randomized, double-blind study. Drugs Exp Clin Res. 2004;30(5-6):221-5.
23. Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz, Gaus W, Tendera M. The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. Eur J Heart Fail. 2008 Dec;10(12):1255-63.
24. Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, et al. [Crataegus Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II)]. Fortschr Med- 1996 Aug;114(24):291-6.
25. Schmidt U, Kuhn M, Ploch W, Huebner WD. Efficacy of the Hawthorn (Crataegus) preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. Phytomedicine. 1994 Jun;1(1):17-24.
26. Leuchtgens H. [Crataegus Special Extract WS 1442 in NYHA II heart failure. A placebo controlled randomized double-blind study]. Fortschr Med. 1993 Jul;111(20-21):352-4.
27. Tauchert M1, Gildor A, Lipinski J. [High-dose Crataegus extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage II heart failure]. Herz. 1999 Oct;24(6):465-74.
28. Habs M. Prospective, Comparative Cohort Studies and Their Contribution to the Benefit Assessments of Therapeutic Options: Heart Failure Treatment with and without Hawthorn Special Extract WS® 1442; Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd. 2004 Sept; 11(1):36–39.
29. Tauchert M, Ploch M, Huebner WB. Effectiveness of the hawthorn extract LI 132 compared with the ACE inhibitor Captopril. Multicentre double-blind study with 132 NYHA stage II heart. Muenchener Medizinische Wochenschrift. 1994;136:27–33.
30. Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M. Baseline severity but not gender modulates quantified Crataegus extract effects in early heart failure - A pooled analysis of clinical trials; Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology. 2011 Nov;18(14):1214-9.

SEKCIJA ZA ZGODOVINO FARMACIJE PRI SFD

STROKOVNA EKSKURZIJA V ŠVICO OD 10. DO 12. 9. 2019

Ekskurzijo smo pripravili v lastni organizaciji s pomočjo agencije Kompas, Ljubljana in nas je vodila po sledeh farmacevtske industrije in farmacevtskega muzeja v Baslu. Švica ima bogato in zanimivo farmacevtsko zgodovino in tradicijo (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Ciba-Geigy AG. in Sandoz Pharma Ltd). Prav v Baslu je bilo že v preteklosti več farmacevtskih podjetij, ki so praviloma izhajala iz kemijske industrije sintetičnih barvil, medtem ko je podjetje F. Hoffman-La Roche osnovano na izdelavi in predelavi naravnih rastlinskih izvlečkov.

Tovarna F. Hoffmann-La Roche / Roche / Basel

Obisk **centrale Roche v Baslu** z vodenim ogledom njihove interne muzejske zbirke (The Roche historical Collection in s poudarkom na izjemno bogatem arhivu dokumentov in opreme s področja farmacevtskega delovanja je bil osrednji del ekskurzije. Ljubeznivo nas je sprejel kurator zgodovinske zbirke in arhiva ter naš vodič po tovarni Alexander L. Bieri. Zelo zanimivo in s posebnim pristopom nam je predstavil zgodovino tovarne od ustanovitve leta 1896 do sedaj. Zgodovina je iznajdljivo prikazana na notranji steni večnadstropne stavbe in jo sledimo pri počasnem sestopu po stopnicah do pritličja. Ob tem smo dobili tudi plastični občutek o tej bogati zgodovini. Ogledali smo si tudi maketo tovarne na lokacijah v Baslu in Grenzachu v Nemčiji.
Nato smo si ogledali izredno in bogato zgodovinsko zbirko in arhive 3. nadstropja pod zemljo, ki so posebno zaščiteni proti vlagi in vdoru vode iz bližnje reke Ren. Impresionirali so nas eksponati z različnih področij farmacije.

Prof. Borut Božič, Jana Božič, Irena Obreza Smolnikar, Ivan Remškar, Alenka Remškar, Karlina Turk, Irena Debeljak, Darja Frankič in prof. Aleš Obreza

Arhiv vsebuje dokumente, tiskani material, fotografije, filme, arhitekturne načrte in artefakte (stroje, naprave, farmacevtiko, laboratorijsko opremo, anatomske preparate) od ustanovitve tovarne dalje in pa ustanovitve sestrske tovarne Roche v Angliji leta 1908. Poleg dragocene dokumentacije vsebuje zbirka tudi fotografije in filme angleških fotografov in filmskih ustvarjalcev kakor tudi načrte stavb nekdanjih prostorov Roche v Angliji, Welwyn Garden City.

Ker se Roche ne more prostorsko širiti na mestni površini, ki je omejena in izredno draga, so bili prisiljeni zgraditi pisarne za 200 sodelavcev in avditorij s 500 sedeži v 178 m visoki piramidi z 41 nadstropji. Tej bo sledila druga, še višja piramida, nad 200 m, ki so jo že začeli graditi.

Bili smo počaščeni, ker smo bili gosti tovarne na razgledni ploščadi na vrhu piramide, ki je trenutno najvišja stavba v Švici. Imeli smo krasno sončno vreme in smo lahko opazovali pokrajino na drugi strani meje z Nemčijo in Francijo in tudi velik del Švice v daljni okolici Basla. Šele tukaj smo lahko ugotovili vso razsežnost Rocha v primerjavi z ostalo farmacevtsko in kemično industrijo v okolici. Predstavniku Rocha, kuratorju g. Alexandru Bieriju smo predali knjigo Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem, Poslovno poročilo Univerze v Ljubljani ob 100-letnici obstoja in Raziskovalno brošuro Fakultete za farmacijo ter ob tem predstavili delovanje naše fakultete.

Farmacevtski muzej (Pharmazie-Historisches Museum der Universität Basel, Totengässlein) Basel

Univerza v Baslu, na kateri so pred dvema letoma praznovali 100-letnico poučevanja farmacije, ima v svojem Farmacevtskem muzeju eno največjih farmacevtskih zbirk na svetu in predstavlja zgodovino in proizvodnjo zdravil. Ustanovljen je bil leta 1925 in je še sedaj v originalnem okolju v stavbah »Zum Vorderen Sessel« in v izvirni postavitvi. Tukaj sta delovala tudi Erasmus von Rotterdam in zdravnik in alkimist Paracelsus ter kasneje Tadeus Reichstein, ki je leta 1950 dobil Nobelovo nagrado za fiziologijo in medicino.

Postavitev eksponatov ni tipično muzejska, ko so razstavljeni samo posamični artefakti, temveč je namenjena študiju. Tako je v vitrinah na ogled množica eksponatov, kar prvi trenutek izpade natrpano, hkrati pa omogoči obiskovalcu vpogled v bogastvo zbirk in domiselno raznolikost posameznih pripravkov, posodja, pribora v pretekli farmacevtski praksi. Tako je muzej uporabljen tudi v rednem študiju farmacije, saj daje sistematičen vpogled v zdravilstvo in farmacijo od samih začetkov (amuleti) do sodobnih dni z bogatim naborom primerkov materie medice in spremljevalnega gradiva. Z zanimanjem smo si ogledali alkimistični laboratorij z originalnimi predmeti in eksponati iz 16. in 17.

stoletja. Farmacevtski laboratorij pa datira iz leta 1800, kjer so se ročno izdelovala zdravila iz zdravilnih zelišč in ostalih sestavin. Zanimiva je bila tudi zbirka starih farmacevtskih preparatov in zdravil, na primer iz ožgane veverice, prahu egipčanske mumije in drugih. Prikazani so tudi pripravki, ki so se uporabljali ob epidemijah in pandemijah tekom stoletij.
Muzej nam je razkazal mladi, zelo razgledani direktor muzeja Philippe Wanner.

Ogled mestne lekarne Engel Apotheke (Lekarna pri zlatem angelu) v Baslu z bogato zgodovino

To je ena najstarejših lekarn v Švici, s krasnim starinskim pohištvom v oficini, večinoma še iz leta 1638. Zelo dobro pa je prilagojena na moderno poslovanje sedanjega časa in potreb glede storitev, posvetovanja in asortimaja. Kolegica nam je ljubeznivo odgovarjala na naša vprašanja. V lekarni se je od ustanovitve izmenjalo že veliko lastnikov, vendar so vsi spoštovali tradicijo in cenili staro opremo. Zlasti izstopa stara recepturna miza s pozlačenim nastavkom iz leta 1730.
Že predhodno smo se želeli prijaviti pri Združenju mestnih lekarn in Pokrajinskem lekarniškem združenju lekarn za ogled dveh večjih lekarn v mestu in kratek strokovni razgovor. Farmacevtki, vodji obeh združenj, pa nas nista bili pripravljeni sprejeti.

Ogled starega mestnega jedra v Baslu

Ogledali smo si zgodovinski center ob Renu in se sprehodili na grič nad reko, kjer nas je prof. Obreza zanimivo vodil po **katedrali (Basler Muenster**) z dobro ohranjenimi ro-

manskimi elementi in grobom Erasmusa Rotterdamskega ter kripto v cerkvi. Prof. Božič pa je povsod poskrbel za zanimive fotografije. Sprehodili smo se po starih zanimivih ulicah z muzeji in malimi trgovinicami. Obiskali smo **Etnografski muzej** s preko 300.000 muzejskimi kosi, ki niso razstavljeni po geografskih področjih, temveč po področjih človekovega dojemanja in delovanja, npr. dojemanje neskončnosti, velikosti in merjenje, iniciacije odraslosti, sla po znanju in drugo. Po nakupovalni ulici Freie Strasse in tržnici Marketplatz smo se spustili proti Renu in občudovali krasno panoramo mesta ob sončnem zahodu.
V Ljubljano smo se vrnili preko Züricha, kjer smo se z ogledom starega mestnega jedra, več mestnih lekarn in številnih malih trgovinic z zgodovino še iz cehovskega sistema ter mestne katedrale Fraumünster poslovili od Švice in se vrnili v Ljubljano.

Irena Debeljak Dermelj

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

prof. dr. Igor Pravst, prof. dr. Marija Pfeifer, izr. prof. dr. Katja Žmitek

PRESKRBLJENOST Z VITAMINOM D PRI PREBIVALCIH SLOVENIJE V ČASU PANDEMIJE COVID-19

Vitamin D je edini vitamin, ki ga človeško telo v posebnih pogojih lahko naravno biosintetizira, in sicer v koži pod vplivom sončnih žarkov. Ključna je prva stopnja pretvorbe 7-dehidroholesterola, v kateri s pomočjo žarkov UVB nastane prekalciferol, čemur sledi izomerizacija v holekalciferol. Poleti potrebe po vitaminu D pokrijemo že s krajšo zmerno izpostavljenostjo soncu, npr. s 15-minutnim sprehodom, če so soncu izpostavljene vsaj roke in obraz. Poleti se na ta način v koži sintetizira 20–50 µg vitamina D dnevno, vendar pa se na geografskem območju Slovenije zaradi nizke intenzitete žarkov UVB v jesensko-zimskem času biosinteza praktično ustavi, ne glede na izpostavljenost soncu. Edini vir vitamina D v tem času je torej prehrana, vendar pa upoštevajoč epidemiološke podatke večina prebivalcev Slovenije na ta način ne uspe zagotoviti dovolj vitamina D, saj ga živila večinoma vsebujejo malo. Vsebujejo ga sicer predvsem različna živila živalskega izvora, npr. ribe in jajca, rastlinska živila pa ga vsebujejo predvsem, kadar gre za obogatene izdelke. Preliminarni rezultati raziskav kažejo, da Slovenci v povprečju dnevno zaužijemo približno 3–4 µg vitamina D, pri čemer pa ga zdravi odrasli potrebujejo vsaj 20 µg. Te razlike se v obdobju jeseni in zime odrazijo v visoki stopnji pomanjkanja.

Preskrbljenost prebivalcev Slovenije z vitaminom D

Na tem področju sta v Sloveniji zelo aktualna dva raziskovalna projekta. V nacionalni raziskavi Nutrihealth (https://www.nutris.org/nutrihealth) smo na osnovi vrednotenja bioloških kazalnikov proučevali preskrbljenost odraslih prebivalcev Slovenije z nekaterimi za zdravje pomembnimi mikrohranili, vključno z vitaminom 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 nacionalno reprezentativno raziskavo je bilo vključenih 280 odraslih, starih med 18 in 74 let, preskrbljenost z vitaminom D pa smo določali na osnovi serumskih koncentracij 25-hidroksivitamina D (25-OH-D). Ugotovili smo velike razlike v preskrbljenosti odraslih prebivalcev Slovenije z vitaminom D v različnih letnih časih. Med novembrom in aprilom kar približno 80 % odraslih ni bilo zadostno preskrbljenih z vitaminom D, skoraj 40 % pa je imelo celo hudo pomanjkanje. Še bolj zaskrbljujoči so bili rezultati vrednotenja z upoštevanjem strožjih priporočil ameriškega Združenja za endokrinologijo, ki kažejo, da je bilo v obdobju zime z vitaminom D optimalno preskrbljenih manj kot 5 % odraslih.

Raziskovanje tega pomembnega področja se nadaljuje v okviru raziskovalnega projekta »Izzivi doseganja ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih prebivalcih« (https://www.nutris.org/projekti/vitamin-d), ki ga prav tako vodi Inštitut za nutricionistiko, pri njem pa sodelujejo še 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 odraslih, ki niso bili optimalno preskrbljeni s tem vitaminom. Intervencija je vključevala dvomesečno dodajanje 25 µg (1000 IU) vitamina D3 v različnih farmacevtskih oblikah, vključno s pršili. Rezultati so pokazali, da je bolj kot farmacevtska oblika pomembna izhodna raven vitamina D in stanje prehranjenosti. Pri tistih z nižjimi bazalnimi ravnmi vitamina D in pri vitkih je bil porast ravni večji, pri čezmerno prehranjenih pa manjši (2). Projekt se nadaljuje z raziskavo sezonskih nihanj v preskrbljenosti z vitaminom D ter iskanju povezav z življenjskim slogom in fototipom kože, ob finančni podpori ARRS in MZ. V letih 2019 in 2020 je bilo v raziskavo vključenih preko 300 udeležencev, ki smo jim določili zimsko in poletno preskrbljenost z vitaminom D. Preliminarni rezultati kažejo, da je bila preskrbljenost z vitaminom D letošnje poletje znatno nižja kot lani. Čeprav razloge za to še proučujemo, je možen in verjeten vzrok tudi, da so bili zaradi t. i. korona ukrepov udeleženci raziskave letošnje poletje manj izpostavljeni soncu, npr. zaradi krajšega oz. drugačnega dopusta. Pri posameznikih, kjer je poleti pridobljena zaloga vitamina D letos še nižja od lanske, bo jeseni do pomanjkanja lahko prišlo hitreje oz. v večjem obsegu kot prejšnja leta.

Ukrepi za izboljšanje preskrbljenosti z vitaminom D v času pandemije covid-19

Pri vretenčarjih je osnovna naloga vitamina D vzdrževanje serumske koncentracije kalcija in fosforja. Aktivni kalcitriol pa vpliva na ekspresijo preko 200 genov, med drugim povečuje prirojeno imunost proti okužbam dihal, hkrati pa je imunomodulator, ki umirja čezmerno aktivacijo imunskega sistema z antigeni in vnetni odgovor (3). Pomanjkanje vitamina D poveča tveganje za nastanek akutnega respiratornega distres sindroma (ARDS), kalcitriol pa patogenetski proces ublaži (4). Vedno več je dokazov, da je pomanjkanje vitamina D povezano tudi z večjim tveganjem za covid-19, zaradi česar si je v obdobju pandemije še posebej pomembno zagotoviti optimalno preskrbljenost z vitaminom D (4).

V Sloveniji je bila v okviru MZ konec leta 2019 vzpostavljena *Strokovna skupina za pripravo nacionalnih smernic za preskrbo z vitaminom D*, ki naj bi predvidoma v letu 2021 pripravila celostne nacionalne smernice. Zaradi vse več podatkov o ugodnih učinkih vitamina D na zmanjšanje pojavljanja virusnih okužb dihal in blaženje poteka bolezni covid-19, smo na pobudo infektologov pripravili začasna Priporočila za nadomeščanje vitamina D za namene blaženja pandemije (4). V njih na osnovi podatkov o izjemno visoki prevalenci hudega pomanjkanja vitamina D med oktobrom in aprilom svetujemo nadomeščanje vitamina D3 v preventivne namene z odmerki 20–50 µg na dan, pri čezmerno prehranjenih in tistih z debelostjo pa približno dvakrat večje odmerke. Ob ugotovljeni okužbi s koronavirusom svetujemo večje odmerke, da se hitreje zapolnijo zaloge vitamina D in doseže optimalne ravni za podporo imunskemu sistemu, nato pa vzdrževalne odmerke 50 µg na dan. Priporočila so dostopna na spletni strani Združenja endokrinologov Slovenije.

Viri:

1. *Hribar M. et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. Nutrients 2020. https://doi.org/10.3390/nu12061838*
2. *Žmitek K. et al. Efficiency of Vitamin D Supplementation in Healthy Adults is Associated with Body Mass Index and Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D Level. Nutrients 2020. https://doi.org/10.3390/nu12051268*
3. *Bilezikian JP et al. European Journal of Endocrinology 2020. https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665*
4. *Pfeifer M. et al. Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19. Oktober 2020. https://endodiab.si/2020/11/02/priporocila-za-nadomescanje-vitamina-d3/*

asist. dr. Matjaž Ravnikar

UPORABA PROPRANOLOLA PRI ZDRAVLJENJU MALIGNEGA MELANOMA

Na prvi pogled se nam uporaba dobro znanega zaviralca adrenergičnih receptorjev beta ne zdi očitna izbira pri zdravljenju rakavih bolezni. Vendar pa so raziskovalci Inštituta za raziskave raka Roswell Park v Buffalu objavili poročilo o uspešno opravljeni 1. fazi klinične raziskave, v kateri so paciente z metastaznim malignim melanomom zdravili s kombinacijo protitumornega biološkega zdravila pembrolizumab in propranolola. Omenjena terapija se je izkazala za učinkovitejšo od monoterapije. Povečana aktivnost adrenergičnih receptorjev beta namreč lahko v okolici tumorjev ustvari imunosupresivno okolje, kar ima za posledico manjšo učinkovitost protitumornih učinkovin. Z uporabo propranolola bi ta negativni učinek lahko zmanjšali in povečali uspešnost terapije.

Vir:

Gsndhi S. et al. Phase I clinical trial of combination propranolol and pembrolizumab in locally advanced and metastatic melanoma: Safety, Tolerability, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity. Clinical Cancer Research 2020. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2381

EMA ODOBRILA PRVO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE PRIMARNE HIPEROKSALURIJE TIPA 1

Evropska agencija za zdravila (EMA) je pretekli mesec odobrila zdravilo Oxulmo (lumasiran), ki bo prvo registrirano zdravilo za zdravljenje redke dedne oblike hiperoksalurije. Pri tej bolezni prihaja namreč do prekomernega izločanja in kopičenja oksalatov, kar vodi do poškodb sečil in ožilja. Oxulmo je uvrščen med »zdravila sirote«.

Vir:

https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-rare-condition-primary-hyperoxaluria-type-1

VEČ GLAV VEČ VE …

Prekomerno predpisovanje antibiotikov je še vedno pereč globalen problem. Na Univerzi v Leicestru so primerjali podatke o predpisovanju antibiotikov 787 zdravnikov specialistov po svetu. Proučili so njihove kriterije in preference pri predpisovanju ter ujemanje z zdravstvenimi smernicami za predpisovanje. Ugotovili so, da je predpisovanje anti-

biotikov bolj skladno s smernicami, če so za posamezno anamnezo virtualno združili predpisovalne preference več zdravnikov. Že v primeru treh zdravnikov je bila odločitev o predpisovanju boljša (mediana) kot pri posameznem mnenju. Tovrstne raziskave potrjujejo pomembnost skupinskih posvetov in zdravstvenih timov.

Vir:
Krockow, E. M. et al. Harnessing the wisdom of crowds can improve guideline compliance of antibiotic prescribers and support antimicrobial stewardship. Scientific Reports 2020. doi.org/10.1038/s41598-020-75063-z

prof. dr. Borut Štrukelj

ZAČETEK REGISTRACIJE TRETJEGA CEPIVA PROTI VIRUSU SARS-COV-2 NA EMA

Evropska agencija za zdravila (EMA) je pričela postopek pregleda dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet za tretje cepivo družbe BioNTech, ki sodeluje s farmacevtsko družbo Pfizer. Prvi dve vlogi, ki sta v evalvacijskem postopku, sta cepivo Astra/Zeneca-Oxford, ki temelji na adenovirusnem vektorskem vnosu gena z nukleotidnim zaporedjem za del virusnega S-proteina, ter cepivo družbe Moderna Therapeutics, katerega osnova je informacijska RNA za virusni S-protein, zaščitena z oljnimi nanodelci (mRNA 1273).

Cepivo družbe BioNTech (BNT162b2) je strukturno podobno cepivu družbe Moderna Therapeutics. Temelji na informacijski RNA, vneseni v lipidne delce za zaščito mRNA in za lažjo penetracijo v celice. Ko mRNA, ki kodira za virusni S-protein, vstopi v celico, se začne v humani celici na ribosomih proces prepisa iz mRNA v S-protein. Ta se nato izloči iz celice in preide v medcelično, kjer ga dendritične celice in makrofagi spoznajo kot tuj protein, kar sproži aktivacijo limfocitov B in nastanek protiteles ter aktivacijo limfocitov T, kar vodi do imunskega spomina. Predvsem slednje je zelo spodbudno, saj obstaja verjetnost, da bo ob stiku z antigenom po cepljenju posameznik hitreje in v večjem obsegu razvil protitelesa.

Vsa tri cepiva, ki jih trenutno v postopku pridobitve dovoljenja za promet preučujejo strokovnjaki na EMA, spadajo med cepiva DNA oziroma RNA, ki doslej v humani medicini še niso bila uporabljena, zato je posebna pozornost namenjena varnosti ob sicer izkazani učinkovitosti. Pričakujemo, da bo odločitev znana v prvem tromesečju leta 2021.

Vir:
EMA Press Relase (News) 6/10/2020

Marjetka Smolej Zaletelj

ZDRAVILO ZEJULA (NIRAPARIB) ZA ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA RAKA JAJČNIKOV

Evropska komisija (EC) je odobrila zdravilo Zejula (niraparib) podjetja GlaxoSmithKline (GSK). Zdravilo deluje kot zaviralec encima poli-(ADP-riboza)-polimeraze (PARP-inhibitor), ki zavira rast izbranih tumorskih celičnih linij in se jemlje peroralno, enkrat na dan.

Uporablja se kot prva linija monoterapije za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim epitelijskim rakom visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivim na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Na osnovi izjave GSK za medije gre za prvi PARP-inhibitor, odobren v EU, ki se uporablja kot prva linija monoterapije za bolnice z napredovalim rakom jajčnikov, ne glede na njihov biomarkerski status.

Odobritev temelji na rezultatih študije PRIMA, v kateri so sodelovale bolnice z na novo diagnosticiranim napredovalim rakom jajčnikov, ki se odziva na prvo linijo zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. Primarna končna točka študije je bil podatek PFS (*progression free survival*), ki se uporablja pri zdravljenju raka in pomeni čas preživetja brez napredovanja bolezni. PFS je bil analiziran najprej pri populaciji bolnikov s homologno rekombinacijsko pomanjkljivostjo (HRd) in nato v splošni populaciji bolnikov.

Rezultati raziskave so pokazali, da Zejula značilno izboljša PFS. Pri bolnikih s HRd zdravilo za 57 % zmanjša tveganje za napredovanje bolezni in smrt glede na placebo, v splošni populaciji je bilo zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt 38 % v primerjavi s placebom. Podjetje je prav tako poročalo o 60 % zmanjšani verjetnosti za napredovanje raka pri pacientih z BRCA mutiranimi tumorji.

Varnostni profil se po poročanju ujema s predhodnimi kliničnimi študijami. V začetku študije PRIMA so pacienti prejeli stalni začetni odmerek 300 mg Zejule enkrat na dan, kasneje so odmerek spremenili v individualiziran začetni odmerek 200 mg ali 300 mg Zejule enkrat na dan, odvisno od pacientkine izhodiščne telesne mase in/ali stanja krvne slike. Pri individualiziranem začetnem odmerku so opazili manj hematoloških neželenih učinkov v primerjavi s stalnim začetnim odmerkom.

Na podlagi zgornjih ugotovitev so bila navodila za predpisovanje Zejule posodobljena in vsebujejo individualiziran

začetni odmerek enkrat na dan, ki je odvisen od pacientkine telesne mase ali/in stanja krvne slike.

Vir:
https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/132185/ ec-approves-zejula-niraparib-as-a-monotherapy-for-advanced-ovarian-cancer/
Datum dostopa: 3. 11. 2020

Dragi bralci Farmacevtskega vestnika, dragi avtorji in recenzenti,

letošnji čas nas je postavil pred preizkušnje, ki so bile izziv tako na osebni ravni kot za področja našega strokovnega delovanja. Pripadamo stroki, katere pomembne vrednote so znanje, pametna mera kritičnosti in razumevanje. To so hkrati tudi vrednote, ki jih širimo z delovanjem Farmacevtskega vestnika. Iskrena hvala, da ste pri tem aktivno udeleženi.

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

Članke, objavljene v letu 2020, so recenzirali:
Albin Kristl • Alenka Kovačič • Aleš Berlec • Aleš Obreza
Andrej Janžič • Andreja Ocepek • Anja Pišlar • Bojan Madjar
Borut Štrukelj • Damjan Avsec • Darja Kolar • Helena Pavšar • Igor Klinc
Ilija German Ilić • Janez Mravljak • Jasna Omersel • Jernej Gjerek • Joško Osredkar
Jurij Zdovc • Katja Berginc • Lea Knez • Lucija Peterlin Mašič • Maja Jošt
Marija Petek Šter • Marjetka Korpar • Matej Dobravc Verbič • Matej Horvat
Matjaž Ravnikar • Matjaž Tuš • Mirjam Gosenca Matjaž
Mirjana Gašperlin • Mitja Kos • Mitja Krajnc • Mojca Kerec Kos
Mojca Lunder • Nanča Čebron Lipovec • Nataša Karas Kuželički
Nejc Horvat • Nika Marija Lovšin • Nina Kočevar Glavač • Nina Pisk
Samo Kreft • Sergej Pirkmajer • Simon Žakelj • Slavko Pečar
Teja Glavnik • Tihomir Tomašič • Tina Morgan • Tina Trdan Lušin
Tomaž Bratkovič • Tomaž Vovk • Tomi Laptoš • Venceslava Bavčar
Zrinka Abramović • Žiga Jakopin

PREDSTAVITEV KNJIGE

MANAGEMENT V ZDRAVSTVENIH ORGANIZACIJAH

Avtorji: dr. Jure Kovač, dr. Bojana Filej, dr. Andrej Robida in dr. Rudi Rozman

Knjiga je vodnik za izboljšanje menedžmenta in upravljanja ter večjo uspešnost zdravstvenih organizacij. Namenjena je vsem, ki v teh in z njimi povezanih organizacijah na različnih ravneh upravljajo in uravnavajo njihovo delovanje: zdravstvenim in sorodnim organizacijam, ustvarjalcem sistema in politike zdravstva, fakultetam, ki imajo v svojih programih menedžment in upravljanje, ter zavarovalnicam in drugim, ki so v stiku z obravnavanim področjem ali jih to zanima.

Vedno znova ugotavljamo, da je med glavnimi vzroki za neuspešno delovanje velikega števila organizacij, tudi v zdravstvu, njihovo neustrezno upravljanje in menedžment. Ti vzroki segajo od nerazumevanja bistva menedžmenta, njegovega premajhnega poznavanja in neučinkovite uporabe do neustrezne izbire in razvoja menedžerjev. Tako stanje je tudi posledica skromnega števila razpoložljivih domačih del, v katerih bi bralci lahko spoznali razvoj menedžmenta in upravljanja ter mu sledili. Z namenom izboljšati menedžmenta zdravstvenih organizacij in s tem njihovo uspešnost so avtorji – prof. dr. Rudi Rozman in prof. dr. Jure Kovač, oba s področja menedžmenta, prof. dr. Andrej Robida s področja medicine in doc. dr. Bojana Filej s področja zdravstvene nege – napisali knjigo o menedžmentu zdravstvenih organizacij.

Knjiga razvija sodobno razumevanje in celovit prikaz menedžmenta in upravljanja. Podaja celovit pregled organizacijske funkcije ali procesa menedžmenta in v povezavi s tem tudi upravljanja. V prvem delu so predstavljene temeljne značilnosti zdravstvenega sistema in zdravstvenih organizacij ter njihovega upravljanja in menedžmenta. Poglavja v drugem delu obravnavajo bistvo menedžmenta in upravljanja na splošno ter v povezanosti z zdravstvenimi organizacijami in temeljne menedžerske funkcije – planiranje poslovanja in organizacije, ravnanje z zmožnostmi zaposlenih in vodenje ter kontrolo organizacije in poslovanja. Tretji, sklepni del je namenjen kakovosti in varnosti dela v zdravstvenih organizacijah. V vsakem poglavju je dodana ali krajša raziskava ali primer, ki so ga pripravili sodelavci, ki sami delajo v zdravstvenih organizacijah.

NAVODILA ZA AVTORJE

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Prosimo, da jih pri pripravi člankov dosledno upoštevate.

Strokovne in znanstvene članke ter **druge prispevke** objavljamo v slovenskem jeziku, po dogovoru z uredništvom tudi v angleščini. Vsa besedila morajo biti jezikovno in slogovno neoporečna. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s posluhom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. **Navajanje zaščitenih imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno.** Dovoljeno je le v poglavju *Materiali in metode*, izjemoma tudi v primeru, če je naveden popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni in znanstveni članki so recenzirani. Uredništvo pošlje vsak strokovni in znanstveni članek v recenzijo najmanj dvema recenzentoma. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku zagotavljamo tajnost avtorstva.

SPREJEM PRISPEVKA V UREDNIŠTVO

Članke in druge prispevke sprejemamo v uredniški postopek, če vloga za objavo, poslana po elektronski pošti, poleg članka ali drugega prispevka, vsebuje tudi spremni dopis z izjavo. Izjavo lahko avtor odda tudi preko spletnega obrazca.

Spremni dopis

- naslov članka ali drugega prispevka;
- imena in priimki avtorjev z njihovimi nazivi;
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni;
- telefonska številka in elektronski naslov korespondenčnega avtorja;
- izjava, da članek oziroma prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

Dovoljenje za objavo slik

V primeru ponatisa ali minimalnih sprememb slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje lastnika avtorskih pravic za objavo v Farmacevtskem vestniku.

PRVA VERZIJA ČLANKA

V prvi verziji strokovnega ali znanstvenega članka, ki jo avtorji pošljejo uredništvu v recenzijo, avtorji niso imenovani. Celotni obseg članka ne sme presegati **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg kratkega znanstvenega članka pa ne sme presegati **10.000** znakov, vključno s presledki. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

1 Oblika

Osnovna navodila
- Pisava *Times New Roman*; obojestranska poravnava. Avtorji naj se izogibajo urejanju in oblikovanju besedila (razen enostavnih ukazov, kot so krepko (*bold*), ležeče (*italics*), podčrtano (*underline*) itd.).
- **Naslov**: ne vsebuje številk in okrajšav ter ne presega 90 znakov, vključno s presledki.
- **Naslov poglavja/podpoglavja**: oštevilčen je z zaporedno številko, ne vsebuje okrajšav in ne presega 90 znakov, vključno s presledki.

2 Vsebina članka

Članek je ustrezno strukturiran na poglavja/podpoglavja.

2.1 Izvirni znanstveni članek:
- povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed);
- ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5);
- uvod;
- materiali in metode;
- rezultati;
- razprava*;
- sklep;
- literatura.

* Rezultati in razprava so lahko združeni.

2.2 Pregledni strokovni ali znanstveni članek:
- povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed);

- ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5);
- poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo;
- sklep;
- literatura.

2.3 Kratki znanstveni članek – primer iz klinične prakse:

- povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed);
- ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5);
- uvod v primer (splošno o bolezni, epidemiologija, farmakoekonomika);
- prikaz primera (opis pacienta, dosedanje zdravljenje in pacientov odziv, anonimizacija vseh osebnih podatkov);
- razprava (povzeto po literaturi – opredelitev dokazov, ki vplivajo na obravnavo pacienta, npr. smernice, raziskave, obstoječe klinične prakse itd.);
- ukrepanje s svetovanjem (predstavitev ukrepov in svetovanja oz. vodenja pacienta na podlagi zbranih podatkov);
- sklep (pacientov odziv na predlagane ukrepe in klinična uporabnost zbranih podatkov);
- literatura.

Vsaka trditev je podkrepljena z literaturnim virom, zaporedna številka literaturnega vira pa je navedena na koncu trditve v oklepaju. Če je literaturnih virov več, so številke ločene z vejicami in presledki, na primer (1, 3, 8) ali (1–3, 5). Prispevek vsebuje največ **40** literaturnih virov, ki so navedeni v vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

Slike in preglednice

Slike in preglednice so v besedilu članka oziroma prispevka. Označene so z zaporedno številko ter opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku, ki je navedeno pod sliko (primer 1) oziroma nad preglednico (primer 2). V besedilu slike ali preglednice so navedeni tudi ustrezni literaturni viri, razen v primeru, kadar je avtor članka oziroma prispevka tudi avtor slike ali preglednice.

Primer 1:

Slika 1: Logo Slovenskega farmacevtskega društva (1).
Figure 1: Logo of the Slovenian Pharmaceutical Society (1).

Primer 2:

Preglednica 1: Število objav v Farmacevtskem vestniku v letu 2009 (1).
Table 1: Number of publications in the Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

Vrsta objave	Število objav
Pregledni članek	X
Izvirni znanstveni članek	X

Slike merijo v širino in višino največ 17 cm. Dimenzijsko se morajo čim bolj približati dejanski velikosti v tiskani verziji. Zaželena velikost besedila na sliki ali grafu je med 8 in 10 pt pri velikosti 1 : 1. Grafi in slike iz excela so uvoženi v besedilo kot »*enhanced metafile*«. Slike mora avtor poslati skupaj s končno verzijo prispevka tudi neodvisno od besedila prispevka v ustreznem slikovnem zapisu:
bitni zapis – jpg, png ali tiff – z ločljivostjo najmanj 300 dpi,
vektorski zapis – eps, emf ali wmf.

Poimenovanja in okrajšave

Poimenovanja in okrajšave so navedeni skladno po IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologija je skladna s Farmacevtskim terminološkim slovarjem, Formulariumom Slovenicumom in terminološkim slovarjem Slovenskega biokemijskega društva.

Navajanje literature

Za navajanje literaturnih virov uporabljamo »*Vancouver reference style*«. Spodaj podajamo najpogostejše primere navajanja literature iz članka (1) in članka v elektronski reviji (2), knjige (3) in elektronske knjige (4), poglavja v knjigi (5) in poglavja v elektronski knjigi (6) ter spleta (7). Če je avtorjev posameznega članka več kot šest, navedemo le prvih šest, nato sledi »et al.«. Podrobnejša navodila in drugi primeri navajanja referenc so dostopni v dokumentu »*Quick reference guide: Vancouver Citing & Referencing style*« (http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver).

1. *Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun;200(6):869-75.*
2. *Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255?accountid=12528*

3. *Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.*
4. *Shreeve DF. Reactive attachment disorder: a case-based approach [Internet]. New York: Springer; 2012 [cited 2012 Nov 2]. 85 p. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1647-0*
5. *Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.*
6. *Halpen-Felsher BL, Morrell HE. Preventing and reducing tobacco use. In: Berlan ED, Bravender T, editors. Adolescent medicine today: a guide to caring for the adolescent patient [Internet]. Singapore: World Scientific Publishing Co.; 2012 [cited 2012 Nov 3]. Chapter 18. Available from: http://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/9789814324496_0018*
7. *Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/*

KONČNA VERZIJA ČLANKA

Korespondenčni avtor članka prejme po opravljenem recenzijskem postopku obvestilo o sprejemu ali zavrnitvi članka oziroma navodila glede potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva dosledno upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** popravljeni prispevek v elektronski obliki poslal na naslov glavne urednice. Vse popravke mora vidno označiti.

1. Naslovna stran (prva stran) vsebuje:
- naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku);
- imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni;
- ime korespondenčnega avtorja in njegov elektronski naslov.

2. Besedilo
Poglavja in podpoglavja članka si sledijo v vrstnem redu in obliki, kot je navedeno pri navodilih za prvo verzijo članka, vključno s slikami in preglednicami.

3. Slike
Slike mora avtor poslati tudi neodvisno od besedila članka ali prispevka v ustreznem slikovnem zapisu. Velikost slik se mora ujemati s prej navedenimi zahtevami zaradi ohranjanja kakovosti in razmerij ob pripravi na tisk.

DRUGI PRISPEVKI

Prispevki za rubrike »Zanimivosti iz stroke«, »Iz društvenega življenja«, »Predstavitev knjige« vsebujejo praviloma največ **6.000 znakov**, vključno s presledki. Prispevki za rubriko »Osebne vesti« ne smejo presegati **3.000 znakov**, vključno s presledki. Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubileju, smrti ali za posebne dosežke članov Slovenskega farmacevtskega društva v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

KOREKTURE IN TISKANA OBLIKA FARMACEVSTKEGA VESTNIKA

Krtačne odtise oblikovanega prispevka morajo avtorji natančno pregledati in označiti nujne popravke, s katerimi ne smejo posegati v vsebino prispevka. Korekture vrne korespondenčni avtor v uredništvo v **elektronski obliki** najkasneje v treh delovnih dneh.

Prvi avtor prejme tri izvode tiskanega Farmacevtskega vestnika.

POŠILJANJE PRISPEVKOV

Avtorji pošljejo članke in druge prispevke v elektronski obliki na naslov glave urednice:
urednica-fv@sfd.si.

FARMACEVTSKI VESTNIK NA SPLETU

Farmacevtski vestnik je v pdf obliki **prosto dostopen** na spletni strani Slovenskega farmacevtskega društva (http://www.sfd.si/?viewPage=19).

AVTORSKE PRAVICE

© Slovensko farmacevtsko društvo
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.

METTLER TOLEDO

Inteligentne rešitve
za vse laboratorijske aplikacije

METTLER TOLEDO precizni intrumenti so bistvo laboratorijev povsod po svetu.
Naš širok izbor izdelkov vam omogoča fleksibilnost in preciznost pri vsaki aplikaciji.

- Tehtanje
- Titracije
- Meritve pH
- Karakterizacija materialov
- Fizične lastnosti
- Pipetiranje
- UV/VIS spektroskopija
- Avtomatizirana kemija
- Programska oprema
- Servisne storitve in kalibracija

Green MT

www.mt.com/lab

Infiniti MRM

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija 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

KEMOFARMACIJA