

# Farmacevtski vestnik 2



Š T 2 . M A J 2 0 1 0 . L E T N I K 6 1

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



## Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | [www.kemofarmacija.si](http://www.kemofarmacija.si)



# Farmacevtski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 2 • M A J 2 0 1 0 • L E T N I K 6 1

## Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

## Gostujoča urednika

Marko Anderluh  
Mitja Kos

## Častni glavni urednik

Aleš Kravčič

## Glavna urednica

Petra Slanc Može

## Uredniški odbor

Janja Marc  
Lucija Peterlin Mašič  
Alenka Rutar Pariš  
Andrijana Tivadar  
Jurij Trontelj  
Matjaž Tuš

## Izdajateljski svet

Mira Abazovič  
Mirjana Gašperlin  
Mojca Prah Klemenčič  
Katja Razinger  
Sonja Rupret  
Tanja Šegula  
Anamarija Zega

## Naslov uredništva / Address of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,  
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01  
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:  
02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.300 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland  
70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,  
PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC  
PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

## UVODNIK

Letošnji izbor tem letnih simpozijev, ki jih vsako leto poleg skupščine prireja Slovensko farmacevtsko društvo, namenja bistven del vseh predavanj dvema, med seboj prepletenima tematikama: duševnim motnjam in motnjam hranjenja in debelosti. Strokovnjaki s področja zdravljenja in zdravil, povezanih z omenjenima področjem, so si vedno bolj edini v prepričanju, da je vstop posameznika v zahteven način sodobnega življenja izboljšal možnosti zdravljenja somatskih bolezni in poslabšal stanje posameznika v njegovem duševnem ravnovesju. Uravnavanje slednjega je namreč v dobi pritiskov, ki smo jim priča v vsakodnevнем življenju, še kako pomembno. Projekcija svetovne zdravstvene organizacije, da bodo depresivne motnje po številu obolelih v razvitem svetu do leta 2020 segle po nehvaležnem prvem mestu, dovolj zgorno priča o globalni krizi duševnega zdravja. Kakšni so pristopi k obravnavi, prepoznavanju in zdravljenju depresivnih in anksioznih motenj, bo tema četrtekovega satelitskega simpozija. Svoj pogled na omenjeno tematiko bodo podali eminentni strokovnjaki iz Psihiatrične klinike Ljubljana. Podrobnejše bomo predstavili tudi interakcije med zdravili za zdravljenje duševnih bolezni, klinične vidike zdravljenja in farmacevtsko skrb pri duševnih boleznih. Osrednja tematika letošnjih simpozijskih dnevov je namenjena motnjam hranjenja in debelosti. Prav debelost je ena od osrednjih zdravstvenih problematik enaindvajsetega stoletja. V Združenih državah Amerike ima kar 68 % vseh odraslih in 28 % vseh otrok preveliko telesno maso, v Evropi so sicer odstotki nekoliko manjši, a vseeno zastrašuječi, saj se je v zadnjih dvanajsetih letih odstotek kar podvojil, med mladostniki pa potrojil. Vpliv debelosti na zdravje se kaže v povečanju neposrednih in posrednih zdravstvenih stroškov v EU za 8 %, prav tako pa je zabeleženih v zadnjem desetletju do 12 % več smrtnih primerov, povezanih s čezmerno telesno maso. Prvi del simpozija bo tako namenjen pregledu vzrokov nastanka debelosti, spoznali bomo novejše patobiokemične mehanizme, ki vodijo v povečano telesno maso, kakor tudi pregledu učinkovin, ki lahko z različnimi mehanizmi vplivajo na regulacijo telesne mase in metabolizma. Izjemno pomemben sklop bolezni, povezanih z psihosomatskim neravnovesjem, so motnje hranjenja, ki se kažejo v različnih oblikah in manifestacijah. Žal smo se dolga leta premalo zavedali obsega in velike nevarnosti, ki so povezane z motnjami hranjenja. Tako je zabeležen najvišji odstotek smrtnosti od vseh mentalnih bolezni pri anoreksiji (8-12 % v prvih desetih letih po diagnozi), odstotek popolnega ozdravljenja pa običajno ne preseže 60 %. O sodobnih pogledih in razdelitvi motenj hranjenja ter možnosti zdravljenja s pomočjo zdravil in z nefarmakološkimi pristopi, bodo predstavili strokovnjaki za motnje hranjenja iz Centra za mentalno zdravje. Prav tako se bomo seznanili z vlogo lekarniškega farmacevta pri obvladovanju čezmerne telesne mase, predstavljena bosta pa tudi kirurški pristop in vpliv ter uspešnost diet pri regulaciji telesne mase.

»Vroča« tematika, ki se pogosto omenja v strokovnih farmacevtskih in zdravniških krogih, je generično predpisovanje zdravil. Ta tematika bo predstavljena z vidika zavarovalnic, zdravnikov, lekarniških farmacevtov in pacientov. K izmenjavi mnenj so povabljeni tudi ostali partnerji v slovenskem zdravstvenem sistemu.

Prof. dr. Borut Štrukelj

Doc. dr. Marko Anderluh

Doc. dr. Mitja Kos

# Vsebina

## Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Blanka Kores Plesničar Depresija in bolečina <i>Depression and pain</i>	<b>59</b>	Karin Sernek Sodobni vidiki in načini zdravljenja motenj hranjenja <i>New aspects in the treatment of eating disorders</i>	<b>106</b>
Bojan Zalar Celostni vidik anksioznosti <i>Comprehensive anxiety</i>	<b>63</b>	Gorazd V. Mrevlje Motnje hranjenja in avtoagresivnosti	<b>110</b>
Marko Anderluh Pregled zdravilnih učinkov za zdravljenje depresije <i>Drugs for the treatment of depression</i>	<b>66</b>	Matjaž Copak, Saša Ucman Nefarmakološki pristop pri zdravljenju motenj hranjenja <i>Non-pharmacological approach in the treatment of eating disorders</i>	<b>113</b>
Marko Anderluh Pregled zdravilnih učinkov za zdravljenje anksioznosti <i>Drugs for the treatment of anxiety</i>	<b>73</b>	Mateja Cvirk Novak, Aleš Mrhar Vloga lekarniškega farmacevta pri obvladovanju čezmerne telesne mase <i>Community pharmacist's contribution to overweight management</i>	<b>117</b>
Maja Tršinar Vloga kliničnega farmacevta pri zdravljenju duševnih motenj v bolnišnici <i>The role of the clinical pharmacist in hospital departments in the treatment of mental disorders</i>	<b>78</b>	Jurij Fürst Generično predpisovanje zdravil	<b>122</b>
Alenka Premuš Maruščić Interakcije z zdravili za zdravljenje duševnih motenj <i>Drug Interactions with drugs used to treat mental disorders</i>	<b>86</b>	Tonka Poplas Susič Zdravniki družinske medicine in generično predpisovanje zdravil <i>Family physicians and generic prescribing of drugs</i>	<b>124</b>
Tjaša Abram, Nataša Ignatov Farmacevtska skrb pri duševnih boleznih	<b>91</b>	Andreja Čufar Vloga lekarniškega farmacevta pri generičnem predpisovanju zdravil <i>The role of the community pharmacist in generic prescribing of drugs</i>	<b>127</b>
Mojca Lunder Uravnavanje telesne mase <i>Regulation of body weight</i>	<b>95</b>	Milka Krapež Vpliv uvedbe sistema zamenljivih zdravil na bolnike - izkušnje bolnikov	<b>130</b>
Danijel Kikelj Učinkovine za zmanjševanje čezmerne telesne mase in zdravljenje debelosti <i>Drugs for treatment of overweight and obesity</i>	<b>101</b>		

# Depresija in bolečina

## Depression and pain

Blanka Kores Plesničar

**Povzetek:** Depresija predstavlja enega izmed vodilnih svetovnih vzrokov za obremenjenost z bolezni. Pogosto je združena tudi z motečimi telesnimi simptomi, kot so utrujenost, motnje spanja in spremembe apetita, ter z bolečimi telesnimi simptomi, kot so bolečine v križu, glavobol, fibromialgija in drugi. Depresija in bolečina sorazmerno vzpodbuju resnost druge druge, kar nudi še veliko prostora za nadaljnje izboljšanje in spremenjanje pristopov k odpravljanju teh pridruženih simptomov.

**Ključne besede:** depresija, boleči telesni simptomi, fibromialgija, celovito zdravljenje

**Abstract:** Depression is one of the leading causes of global disease burden. In addition, depression is frequently associated with troublesome physical symptoms, such as fatigue, sleep disturbances and appetite changes, and also with painful physical symptoms, like back pain, headache, fibromyalgia and others. Depression and pain have a reciprocal relationship in that one heightens the severity of the other. There remains a clear room for further improvement and change in the approach to elimination of those associated symptoms.

**Key words:** depression, painful physical symptoms, fibromyalgia, integrated treatment

### 1 Uvod

Depresija je večplastna motnja, ki se kaže z emocionalnimi simptomi, kot so žalost, apatija, občutki krivde in depresivno razpoloženje, ter s telesnimi simptomi, ki poleg utrujenosti, sprememb apetita in spanja vključujejo tudi telesne bolečine. Najpogosteje so bolečine v vratu, prsih, abdomnu, sklepih, križu in glavobol ter gastrointestinalne težave (1, 2, 3). Bolečina je torej najpogosteji pridruženi simptom pri depresivnih motnjah; čeprav ni eden izmed diagnostičnih kriterijev za depresivno epizodo, je z njo deskriptivno povezana. Pri depresivnih motnjih in kroničnih bolečinah se nekateri simptomi prekrivajo, drugi, kot so anhedonija, agitacija, občutki nevrednosti in izguba samospoštovanja, pa ne.

### 2 Epidemiologija bolečine in telesnih simptomov pri depresiji

Prospektivne raziskave ugotavljajo dvosmerno povezavo med depresijo in bolečino, saj kronična bolečina poveča tveganje za depresivne simptome (hipoteza posledic) (4, 5, 6). Pri osebah z bolečinami se tveganje za klinično depresijo veča v odvisnosti od števila bolečinskih simptomov (6). Že pritožba o dveh bolečinskih simptomih poveča verjetnost za klinično depresijo za 6-krat v primerjavi s tistimi, ki so brez pritožb o bolečinah (7). V raziskavi Ohayona na 18 980 Evropejcih jih je od 4% tistih, ki so imeli depresivno motnjo, 43% poročalo o najmanj enem kroničnem bolečinskem simptomu, medtem ko je podobne simptome imelo le 16% oseb brez depresije (1). Tveganje za pojav depresivnega razpoloženja pri bolnikih s kronično bolečino pa je lahko povečano za 2- do 3-krat v primerjavi s tistimi brez bolečin (8). Število bolečinskih simptomov bolj napoveduje prisotnost

depresije kot resnost ali prisotnost bolečine, prisotnost depresivnih simptomov pa poveča tveganje za nastop bolečine v določenem časovnem obdobju (antecedentna hipoteza) (8). Metaanaliza 14 študij navaja, da okoli 65% bolnikov z depresijo poroča o bolečih telesnih simptomih (5). Podatki iz raziskave STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), v katero so bili vključeni bolniki z depresijo iz osnovnega zdravstva in psihiatričnih ambulant, kažejo, da je okoli 80% bolnikov tožilo o sočasnih telesnih bolečinah (9). Pregled 9 raziskav pri bolnikih z bolečinami v križu je pokazal, da jih ima depresijo 21% (10). Podobno sta ugotovljala tudi Currie in Wang v raziskavi na 118 533 prebivalcih, kjer je pogostost depresivnih motenj naraščala vzporedno z resnostjo kroničnih bolečin v križu (11). V drugi kanadski epidemiološki raziskavi na 131 500 osebah so imeli tisti s kroničnimi bolečinami depresivno motnjo v 11,3%, tisti brez bolečin pa le v 5,3% (12).

Zdravniki pogosto menijo, da bolniki nimajo tako številnih bolečinskih simptomov, kot jih navajajo, kar lahko vodi v težave v medsebojnem sporazumevanju oz. v podcenjevanje bolečinskih simptomov. Razpršenost oz. raznolikost bolečinskih simptomov je možno opozorilo za depresijo, ki lahko v svoji klinični sliki posledično vključuje telesno šibkost, bolečine v mišicah, mrzle roke in noge, omrvičenost, vrtoglavico, motnje vida ali sluha in občutke tujka v grlu (13). Vaccarino sodelavci poroča, da je najpogosteji simptom »občutek utrujenosti, slabosti in izmučenosti« (13). Somatska prezentacija depresije zmanjša prepoznavnost depresije od 75% na 25%. Somatski simptomi, kot so utrujenost, sprememba apetita ali telesne mase in psihomotorična agitacija, so pomembni pokazatelji depresije tako pri bolnikih s kronično bolečino kot pri tistih brez nje (3).

Obsežne bolečine oz. boleče percepcije pogosto vodijo v nepotrebne diagnostične (tudi invazivne) postopke, ki lahko povzročijo jatrogene

komplikacije in dolgotrajne nezmožnosti. Torej ni pomembno, da povprašamo o bolečih telesnih simptomih samo bolnike z depresivno motnjo, temveč o depresivnem razpoloženju in pomanjkanju uživanja v prijetnih stvareh povprašamo tudi tiste, ki navajajo bolečinske simptome. Kadar imamo za bolnika malo časa, je smiselno uporabiti le dve vprašanji: »Ali ste se v zadnjem mesecu počutili potlačene, depresivne ali obupane? Ali ste v zadnjem mesecu čutili le malo zanimanja ali ugodja pri različnih opravilih« (14)?

## 3 Pomembnost prepozname komorbidne depresije in telesne bolečine

Povezava med depresijo in bolečimi telesnimi simptomi negativno vpliva na potek zdravljenja in funkcioniranje bolnikov s temi sočasnimi simptomimi. Bolečine še dodatno učinkujejo na depresivne simptome, saj podaljšajo trajanje in povečajo resnost depresivnih motenj, istočasno pa bolniki odlagajo obisk pri psihiatru, saj so telesne pritožbe pogosto tudi edine pritožbe teh bolnikov. Remisijo s prvim antidepresivom doseže približno ena tretjina depresivnih bolnikov, zamenjava antidepresiva pa včasih prinese še dodatne odstotke v doseganju remisije (15). »Zlati standard« zdravljenja bolnikov z depresivnimi motnjami je remisija in ne le odzivnost na zdravljenje, ki je sicer pomemben ne pa tudi končni cilj zdravljenja. Bolniki, ki dosežejo remisijo, imajo boljšo prognozo, manjše tveganje za relaps, boljše funkcionaliteto, in manj uporablja zdravstvene službe (16). Depresivni bolniki z bolečino imajo slabšo remisijo depresivne motnje in za njeno doseganje potrebujejo daljši čas (17). V dveh 9-tedenskih raziskavah antidepresivnega zdravljenja so pri depresivnih bolnikih, ki so dosegli manj kot 50% izboljšanje bolečin, opazovali 18% stopnjo remisije v primerjavi s 36% stopnjo remisije pri tistih, ki so dosegli več kot 50% stopnjo izboljšanja bolečinskih simptomov (18). Podobno je Geerlings sodelavci prikazal, da imajo bolniki z bolečino in depresijo v primerjavi z bolniki, ki imajo samo depresijo, slabšo prognozo (9% oziroma 47% stopnja ozdravitve) (3). Presejanje za telesne in bolečinske simptome pred pričetkom antidepresivnega zdravljenja je torej ključnega pomena za doseganje remisije depresivnih bolnikov.

## 4 Nevrobiološka povezava med depresijo in bolečino

Lahko govorimo o treh modelih bolečine: periferni, nevropatični in centralni, ki so vsi do določene mere neposredno povezani z depresivno motnjo (19). Periferno bolečino povzročajo vnetja ali mehanične okvare (artritis, šport). Razlog za nevropatično bolečino so okvare perifernih živcev (diabetična periferna nevropatična bolečina), medtem ko je centralna bolečina (fibromialgija, sindrom razdražljivega črevesja, kronični tenzijski glavobol) posledica sprememb v procesiranju bolečine (19). Tukaj je komorbidnost z depresijo najpogosteje.

Serotonin in noradrenalin sta nevrotransmiterja z ascendentnimi potmi v možgansko skorjo in limbične predele, kjer vplivata na številne emocionalne in telesne funkcije, ter z descendantnimi potmi v hrbtnično-mokrišno skupino, kjer sodelujeta v supresiji bolečine (20). Hipoteza etiologije depresije oz. vloga serotonininskega in noradrenergičnega sistema je že dolgo znana, prav tako je znana učinkovitost antidepresivov, ki

delujejo na enega ali oba omenjena nevrotransmiterja. S serotonininskim in norderenergičnim sistemom pa je povezana tudi bolečina, npr. nevropatična bolečina z večjo ekscitacijo in zmanjšano inhibicijo ascendentnih bolečinskih poti (21). Descendentne inhibitorne bolečinske poti (s serotoninom in noradrenalinom) modulirajo ascendentne signale in vplivajo na bolečino (povečanje razpoložljivega serotoninina in noradrenalina lahko vzpodbuja centralno inhibicijo bolečine). Serotonin in noradrenalin imata v nadzorovanju bolečine namreč večplastno vlogo in sta del notranjega analgetičnega sistema. Serotonin npr. inhibira sproščanje substance P v inhibitornih descendantnih poteh in vpliva na delta spanje (22).

## 5 Primer: Fibromialgija

Fibromialgija je kronična bolečinska motnja, ki je opredeljena kot vsaj tri mesece trajajoča bolečina, ki je v določeni kombinaciji prisotna na vsaj 11 od 18 specifičnih bolečinskih točk v telesu (23). Prizadene od 5 do 6% bolnikov v ambulantah družinskih zdravnikov, za njih trpi 2% Ameriščanov (24).

Bolniki s fibromialgijo se pogosto pritožujejo nad slabim spanjem in utrujenostjo z bolečinami na več mestih. Bolečine opisujejo kot pekoče, globoke in neprijetne, podobno kot pri gripi. Značilno za fibromialgijo je, da se bolniki po spanju lahko počutijo celo slabše (25). Prav tako pogosto tožijo nad kognitivnimi težavami, ki jih podporne skupine bolnikov s fibromialgijo imenujejo »fibrofog oz. fibromegla« (26). Bolniki imajo lahko spominske težave, težave s priklicom besed (iščejo besede), slabo koncentracijo, občutke upočasnjenosti, kar se vse lahko ojača v stresnem delovnem okolju, slabem in mrzlem vremenu, ob slabem spancu, nihanju hormonov ali ob telesni neaktivnosti (22, 26). Nekateri bolniki menijo, da so njihove kognitivne težave celo bolj neprijetne od telesnih simptomov (22). Sočasno pridruženi so tudi simptomi jutranje otrdelosti, glavobol, razdražljivo črevesje in mehur, sindrom temporomandibularnega sklepa, sindrom nemirnih nog, bolečine v prsih in Raynaudov sindrom (22). Fibromialgija je zato zelo neprijetno in invladizirajoče stanje, ki zahteva ustrezno zdravljenje.

Dejavniki, ki prispevajo k fibromialgiji, so genski in biološki (motnje v delovanju nevroendokrinega sistema in avtonomnega živčevja) ter zunanjji, kot so različni stresorji ali poškodbe. Spremembe v centralnem procesiranju senzornega vtoka so najnovejši dejavnik tveganja, ki pripomorejo k glavnim simptomom fibromialgije, to je k vztrajni razširjeni bolečini in povečani bolečinski občutljivosti (27, 28).

Fibromialgija je tesno povezana z depresivnimi in emocionalnimi simptomimi in z osebno ali družinsko anamnezo depresije ter z antidepresivnim zdravljenjem (27). Morda sodi v skupino motenj afektivnega spektra (ASD – Affective Spectrum Disorder), ki si delijo eno ali več fizioloških abnormnosti (ASD hipoteza) (28, 29). Prisotnost psihiatričnih simptomov pomembno vpliva na resnost in potek fibromialgije. Huje izražena depresija in anksioznost sta povezani z večjim številom telesnih simptomov in s slabšim funkcioniranjem (27). Velika ameriška zavarovalniška raziskava je pokazala, da so bile v vzorcu 33176 bolnikov s fibromialgijo pogosteje istočasno prisotne motnje spanja ter depresivne in anksiozne motnje kot v podobno velikem vzorcu oseb brez fibromialgije (25).

Fibromialgija je lahko povezana s stresnimi motnjami, za katere je značilno abnormno funkcioniranje osi, kot je nezmožnost supresije

kortizola, kar najdemo tudi pri nekaterih duševnih motnjah, najpogosteje pri depresiji (28). Bolniki s fibromialgijo imajo lahko motene cirkadiane ritme osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnici (22, 28). Prisotne so tudi spremembe funkcioniranja avtonomnega živčevja (zmanjšana mikrocirkularna vazokonstrikcija, hipotenzija, spremembe v srčnem ritmu in motnje spanja, ter kronična simpatična aktivacija), kar vodi v krepitev oziroma širitev bolečine (30, 31, 32). Pri fibromialgiji je prisotna tudi povečana občutljivost na številne dražljaje po modelu centralne senzitacije (28). Prisotni so povečana vzdražnost nevronov hrbtenjače, kar signalizira bolečino celo pri običajno prijetnih dražljajih (allidonia), abnormnost centralnega procesiranja, disfunkcionalne descendantne inhibitorne poti ter zmanjšana transmisija serotonina in noradrenalina v hrbtenjači (28). Bolniki s fibromialgijo imajo znižano koncentracijo triptofana in serotonina v likvorju in plazmi ter spremembe v serotonininskem transporterju (polimorfizme) (22, 33, 34). Morda obstaja gensko tveganje za razvoj fibromialgije, ki bi lahko bilo tudi dejavnik tveganja za depresivno motnjo in sindrom razdražljivega črevesja (28).

Le razumevanje patofiziologije fibromialgije in sočasnih psihiatričnih motenj lahko vodi do izbire najbolj ustreznega zdravljenja. Farmakoterapija ima pomembno vlogo v zdravljenju fibromialgije, najučinkovitejši programi pa jo združujejo z nefarmakološkimi pristopi. Največ dokazov za učinkovitost v zdravljenju fibromialgije podpira triciklične antidepresive, zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina oz. dvojno delujuče antidepresive ( duloksetin, milnacipran) in  $\alpha_2\delta$  ligande (pregabalin, gabapentin) (19, 35, 36, 37). Dvojno delujuči antidepresivi povečujejo serotonergično in noradrenergično aktivnost vzdolž analgetičnih descendantnih poti v hrbtenjači, kar nato inhibira navzgor potekajoči prenos bolečine (15). V randomiziranih nadzorovanih kliničnih študijah sta duloksetin in milnacipran izkazala učinkovitost v zdravljenju fibromialgije (36, 37). Ob zmanjšanju fibromialgične bolečine so izveneni tudi drugi simptomi fibromialgije, kot so utrujenost, otrdelost, bolečnost in slabša kakovost življenja. Ti učinki so bili neodvisni od vpliva na depresivne simptome (15). Pregabalin in gabapentin verjetno učinkujeta preko sproščanja določenih nevrotransmiterjev, npr. substance P, glutamata in drugih ekscitatornih aminokislín, ki vzpodbujujo prenos bolečine (36). Med antidepresivi SSRI je nekaj pozitivnih dokazov za učinkovitost fluoksetina in paroksetina (38), potrebni pa so višji odmerki kot v zdravljenju depresije, verjetno za doseganje noradrenergične učinkovitosti.

V klinični praksi se je potrebno izogibati nesteroidnim antirevmatikom in opioidom, ki so sicer koristni v blaženju akutne in periferne oz. nociceptivne bolečine (osteoartritis), niso pa učinkoviti pri centralni ali nevropatični bolečini (22).

Nefarmakološki pristopi so predvsem namenjeni lajšanju posledic bolečine. Največ pozitivnih dokazov je za edukacijo, aerobno telesno vadbo in kognitivno vedenjsko terapijo, manj pa za treninge moči in hipnoterapijo; dokazov za koristnost injekcij v boleče točke ni (19).

## 7 Praktični primer

54-letna ženska je v zadnjih dveh letih že večkrat obiskala svojega osebnega zdravnika. Tožila je nad bolečinami v ramenskih sklepih in v krizu. Klub običajnim diagnostičnim postopkom ni bilo najti

neposrednega vzroka za te težave. Zdravnik ji je predpisal nesteroidni antirevmatik naproksen. Ni ji pomagal. Bila je nespečna in nezadovoljna. Ob ponovnem obisku je prejela recept za midazolam. Tri tedne je spala, kasneje pa več ne. Pojavile so se bolečine po celiem telesu, kamor se je pritisnila, jo jebolelo, posebno hudo je bilo v rokah. Stalna utrujenost in pomanjkanja volje sta ji onemogočala uspešno opravljanje službe. Kljub uspešni karieri si je želela, da bi ostala kar doma. Imela je občutek, da ji nihče ne more pomagati ob tem telesnem trpljenju. Nobene volje ni več imela, strah jo je bilo, kaj bo prinesel naslednji dan, izogibala se je ljudem.

Točke pozornosti:

- bolečine v rokah, križu,
- utrujenost in nespečnost
- pomanjkanje volje in energije
- pritožba samo o telesnih simptomih
- prejemala je NSAR in midazolam.

Kaj smo spregledali:

- nismo je vprašali o razpoloženju in o veselju do izvajanja aktivnosti, ki jih je prej z veseljem opravljala
- nismo pomislili na komorbidno depresijo in boleče telesne simptome
- zato je bila neustrezena zdravljenja.

## 7 Sklep

Povezava med depresijo in bolečino ali bolečimi telesnimi simptomimi negativno vpliva na potek zdravljenja in funkcioniranje bolnikov s temi komorbidnimi stanji. Učinkovito zdravljenje depresije lahko pozitivno vpliva na zmanjšanje ali umik emocionalnih in telesnih simptomov depresije. Farmakoterapija in nefarmakološke strategije lahko pozitivno vplivajo tudi na fibromialgijo, ki je tesno povezana z depresivnimi in anksioznimi simptomimi.

## 8 Literatura

1. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 12:5-9.
2. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, Alonso J. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord* 2006; 92:185-93.
3. Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg W. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37: 23-30
4. Bonnewyn A, Katona C, Bruffaerts R, Haro JM, de Graaf R, Alonso J, Demyttenaere K. Pain and depression in older people: comorbidity and patterns of help seeking. *J Affect Disord* 2009; 117: 193-6.
5. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433-45.
6. Dworkin S, VonKorff M, LeResche L. Multiple pains and psychiatric disturbances: an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 239-44.
7. Chou KL, Chi I. Reciprocal relationship between pain and depression in elderly Chinese primary care patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 945-52.
8. Reid MC, Williams CS, Concato J, Tinetti ME, Gill T. Depressive symptoms as a risk factor for disabling back pain in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1710-7.
9. Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH, McClintock SM, Wisniewski SR, Davis L, Luther JF, Zisook S, Fava M. Pain in depression: STAR\*D study findings. *J Psychosom Res* 2007; 63: 113-22.

10. Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain* 1992; 50: 5-13.
11. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004; 107: 54-60.
12. Munce SE, Stewart DE. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics* 2007; 48: 394-9.
13. Vaccarino AL, Sills TL, Evans KR, Kalali AH. Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2008; 110: 270-6.
14. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997; 12:439-45.
15. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. STAR\*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1231-42.
16. Kroenke K, Shen J, Oxman TE, Williams JW Jr, Dietrich AJ. Impact of pain on the outcomes of depression treatment: results from the RESPECT trial. *Pain* 2008; 134: 209-15.
17. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 591-7.
18. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlrreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 521-30.
19. Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 25-9.
20. Delgado PL. Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12:16-9.
21. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-45.
22. Krypel LK. Fibromyalgia: a review of its pathophysiology and drug treatment. *J Pharm Pract* 2009; 22: 6-16.
23. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
24. Arnold LM, Hudson JL, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1219-25.
25. Landis CA, Lentz MJ, Tsuji J, Buchwald D, Shaver JL. Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 304-13.
26. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 20-4.
27. Arnold LM. Management of fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 14-9.
28. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 6-13.
29. Arnold LM, Hudson JL, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-52.
30. Vaersy H, Qiao ZG, Mšrkrid L, Fšrre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1989; 16: 1460-5.
31. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 239-46.
32. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1966-71.
33. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Mascia G, Fabbrini L, Italiani P, et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4):R99.
34. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-8.
35. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 499-511.
36. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al.; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73.
37. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 1: 483-90.

# Celostni vidik anksioznosti

## Comprehensive anxiety

Bojan Zalar

**Povzetek:** Anksioznost je najpogostejsa duševna motnja. V Evropi ima tovrstne težave 43 milijonov ljudi. Tendenca pojavnosti je v porastu, k temu prispeva tudi življenjski slog, zato je pomembno znati dejavnike, ki naše življenje iztirajo. Stanje neugodja je posledica doživljanja anksioznosti, ki se kaže na celotnem prostoru človekove duševnosti in telesa. Običajno se pojavi nenadno, brez opozorila, nerazumljivo in brez povoda. Poznavanje najstarejše človekove eksistenčne varovalke je pomembno, saj se je funkcija varovanja spremenila v grožnjo.

**Ključne besede:** Anksioznost, anksiozne motnje, zdravljenje anksioznih motenj

**Abstract:** Anxiety is the most common psychiatric disorder and 43 million Europe people suffer from it. The incidence of anxiety disorder is increasing. Life style is also a contributing factor and it is of essential importance to know the events that derail our life. Distress is the result of experiencing anxiety, that manifests in the entire psycho-physical being. The onset is usually unexpected, without warning, cause and reason. The knowledge of the oldest human fuse is very important, because the protected function of anxiety is changed in to a threat.

**Key words:** Anxiety, anxiety disorders, treatment of anxiety disorders

### 1 Uvod - tesnoba

Strah je adaptivni odgovor na ogrožajočo situacijo. Poznan je skoraj toliko časa, kot poznamo človeka. V določeni meri in obliki je prisoten pri večini duševnih motenj. Ekspresija strahu je beg, boj, ali ohromitev, ki se kaže v reakciji avtonomnega živčnega sistema. Veliko strahov je prirojenih (tudi vrstam specifičnih), nekateri pa so priučeni. Miši npr. ni potrebno povedati, da se naj boji mačk in en sam električni dotik konja je dovolj, da se boji in iznika elektičnim dražljajem. Strah ni primeren odgovor vsem okoliščinam, neustrezen strah se kaže v anksiozni motnji. To je posledica namišljenega ali resničnega dražljaja, lahko se pojavi tudi spontano in brez povoda. V primeru patološkega izražanja strahu, ki nastane kot posledica namišljenega dražljaja govorimo o anksioznosti. Anksiozne motnje se pojavljajo v vseh starostih, tako pri otrocih, kot tudi pri starejših, prizadenejo oba spola, čeprav so pri ženskah pogosteje (3:2). Anksiozna motnja ni le neprijetna za posameznika, ampak pomembno vpliva na številna področja bolnikovega življenja. Kaže se na vedenjskih, kognitivnih, emocionalnih in biokemičnih področjih (1).

Vse oblike anksioznosti so v klinični praksi lahko prepoznane, več težav pa imamo z ločevanjem primarnih od sekundarnih simptomov (pri somatoformnih motnjah so simptomi invertirani, pacienti razumevajo anksioznost kot posledico, ne vzrok) (2).

### 2 Možganski mehanizmi emocij - nevrotransmiterski sistemi, ki se prepletajo z anksioznostjo

Prenos informacij na kemičnem nivoju opravljajo nevrotransmitterji. Nekateri se ob prenosu vežejo na neviroreceptorje, drugi se obnavljajo

(ponovni privzem). Anksioznostni problem se pokaže, ko je ponovni privzem hitrejši od sprejema pri receptorskem nevronu. Tesnoba se prepleta z naslednjimi sistemami:

- Gama-aminomaslena kislina GABA sodi med hitre inhibitorne nevrotransmitterje, upočasnjuje postsinaptični potencial in ima zaviralni učinek pri prenosu živčnih impulzov. Benzodiazepini so GABA antagonistti, povzročajo relaksacijsko sedativni efekt (3).
- Dopamin je nevrotransmpter, ki je poznan v odnosu do občutkov ugodja. Vsebuje ga približno milijon celic, vpletjen je v primeru tesnobno pomembnih mehanizmov nagrajevanja in ojačitve (4).
- Adrenalin vpliva na povečano frekvenco srčnega ritma in povišan krvni tlak. Blokade beta adrenergičnih receptorjev povzročajo umirjanje, ki je zaznano tudi na doživljajskem nivoju (5).
- Serotonin je vpletjen v množico funkcij, poleg razpoloženja, vedenja, učenja, spanja in apetit tudi v anksioznost (6).

### 3 Telesne reakcije anksioznosti

V kontekstu anksioznosti je stres odgovor na dražljaje, ki motijo osebno ravnotežje in jih doživljamo kot ogrožajoče. Doživljajsko komponenta je odločujoča za ovrednotenje grožnje, ki je spremljana z aktivacijo avtonomnega živčevja. Posledični učinki tega sistema so povečanje koncentracije glukoze v krvi, glikoliza v jetrih in mišicah, povečanje stopnje bazalnega metabolizma, povišanje arterijskega tlaka, povečan dotok krvi v aktivne mišice, zmanjšan pretok krvi v gastrointestinalnem traktu in ledvicih, povečana mentalna aktivnost in mišična moč. Pogosto se zaradi doživljanja slabotno zavedamo bioloških pojavorov (7).

Vedenjsko se anksioznost pojavlja kot boj (soočenje), beg ali otrpnitev. Fiziološko sta boj in beg adrenalinska odgovora, ki ima reakcijo v srčnožilnih (povečanje frekvence srčnega utripa, intenzitete krčenja srčne mišice, pretoka skozi možgane, srce in mišice, oslabljenost oskrbe drugih tkiv) in presnovnih funkcijah (sproščanje energetskih virov iz zalog v kri, maščobnih kislin iz jeter in maščevja). Tako so preskrbljeni organi za hitro ukrepanje. Poveča se tudi plazemska raven (kortizol), kot ojačevalca učinkov adrenalina in kot protivnetni dejavnik. Citokinski odgovor vključuje aktivacijo imunskega sistema, ki ima tendenco slabnjenja s trajnostjo anksioznosti ali stresa (8).

## 4 Anksioznost in mišljenje

Kognitivne distorzije, ki se pojavljajo ob tesnobi, imajo v povezavi s trajnostno tendenco generalizacije (strah pred vsem) odmaknjeno realnost, zavest, sugestibilnost, nenavadne občutke, fenomene "deja vu", depersonalizacijo, derealizacijo, desenzatizacijo, motnje koncentracije, strah pred norostjo, nadzorom, nerealnostjo, dezorientacijo, nočne more, kratkotrajni upad učenja in spomina, težave v mišljenju, oblikovanju misli in vodenju pogоворov (9).

## 5 Anksioznost in čustva

Prevladujoča čustva so jeza, nestrpnost, depresivnost, dramatično nihanje razpoloženja, plašnost, strahopetnost, brezčutnost, otopelost, praznina, jokavost, paraliziranost, prisotni so tudi občutki odtujenosti od bližnjih, tesnoba, grozavost in občutki nesprestanih pritiskov.

Strahovi se vežejo na smrt, izgubo nadzora, pogubo, zlo usodo, izločenost, izgubo pameti, ujetost v prostor brez izhoda, javnost in iracionalnost (10).

## 6 Anksioznost in telesne težave

Anksioznost se prepleta z raznimi telesnimi fenomeni. Najpogosteje se pojavlja vzajemno s podelostjo ali bledostjo kože, povišano ali znižano temperaturo, srbenjem, zbadanjem, tresenjem, mravljinčenjem, občutkom pekoče kože, odrevelenostjo, omotico, občutkom vrtoglavice, znojenjem, tiščanjem v prsih, razbijanjem srca, slabostjo, trzanjem mišic, šibkostjo v rokah ali nogah, napetostjo, bolečinami v lasišču in utrudljivostjo. Povezuje se tudi z povečanjem občutljivosti za alergije, bolečinami v hrbtni, dušenjem, glavoboli, motnjami spanja in spolnimi motnjami (11).

## 7 Teorije anksioznosti

### Psihoanalitična teorija

Prodor nezavednih impulzov (seksualni, agresivni) v zavedno področje povzroča anksioznost. To preprečujejo obrambni mehanizmi. Premeščanje povzroča fobije. Reaktivna formacija, nedejavnost in premeščanje povzročajo obsesivno kompulzivno motnjo. Potlačevanje povzroča panično ali generalizirano anksiozno motnjo. Agorafobija je v relaciji do hostilno – odvisnih odnosov z bližnjo osebo in strahu zaradi agresivnih ali seksualnih impulzov do drugih in obratno.

### Kognitivna teorija

Nadzor anksioznosti je temeljni problem. Interpretacija situacije določa posameznikovo počutje in zaznavanje anksioznosti. Redukcija anksioznosti poteka z zamenjavo benigne ocene neresnične negativnosti (13).

### Teorija učenja

Teorija učenja pomeni v našem kontekstu empirični koncept, ki opredeljuje pogoje za določeno obliko asociativnega učenja (pogojevanje). Glede na tip pogojevanja poznamo klasično, visceralno in instrumentalno pogojevanje. Vse oblike pogojevanja nakazujejo, da je anksioznost naučena in se je možno tudi naučiti stanje obvladovati ter reducirati (14).

## 8 Najpogosteje oblike iz klasifikacije anksioznih motenj

### Panična motnja

Značilni so ponavljajoči napadi hude anksioznosti (panike), ki se ne omejujejo na kako posebno okoliščino ali na niz okoliščin in so zato nenapovedljivi. Intenzivni strah se pojavi brez predhodnega opozorilnega znaka. Kot pri drugih anksioznih motnjah vključujejo dominantni simptomi nenaden nastop palpitacij, bolečine v prsih, občutek dušenja, vrtoglavico in občutke nerealnosti (depersonalizacije ali derealizacije). Često se pojavi še dodatni strah pred smrto, izgubljanjem kontrole ali norostjo. Napadi so navadno kratkotrajni, pri ženskah dvakrat pogostejši kot pri moških. Pogosto se kasneje pojavi tudi depresija ali zloraba alkohola. Prevalenca je 2,3 do 2,7%.

### Generalizirana anksiozna motnja

Stalna tesnobnost, napetost in zaskrbljenost so atributi generalizirane anksiozne motnje. Bojazen je generalizirana in trajna ter ni omejena na specifično zunanjo okoliščino in ne nastopa pretežno v posebni situaciji. Dominantni simptomi so spremenljivi, vendar se bolniki pritožujejo nad nenehno nervoznostjo, tresenjem, mišično napetostjo, potenjem, vrtoglavico, omotico, palpitacijami in epigastričnim neugodjem. Vzroki posameznikom niso znani, se pa ne morejo iznenediti skrbi, ki se jih kot nesmiselne pogosto zavedajo. Pojavnost je med 4,1 do 6,6%.

### Obsesivno-kompulzivna motnja

Obsesije so ponavljajoče, prisilne (obsesivne) misli ali prisilna (kompulzivna) dejanja. Obsesivne misli so ideje, podobe in impulzi, ki se vedno znova pojavljajo v človekovi zavesti v stereotipni obliki. Zato se razvije tesnoba, saj so po vsebini mučne in oseba si često, a neuspešno prizadeva, da bi se jim uprla. Prepoznavajo jih kot svoje misli, čeprav so nehotene, često odvratne in jih posameznik nima pod kontrolo. Kompulzivna dejanja ali rituali so stereotipni, ponavljajoči postopki. Niso prijetni, njihova izpolnitve ne pomeni koristi. Njihova funkcija je preprečiti kak objektivno nezaželen dogodek, često takšen, ki bi škodoval pacientu ali s katerim bi pacient povzročil škodo drugim, česar pa se boji. Navadno pacient prepoznavajo to vedenje kot nesmiselno ali neučinkovito in se mu poskuša upreti. Če se kompulzivnim dejanjem upre, postane tesnoba intenzivnejša. Motnja je po spolu enakomerno razporejena in prisotna pri 2,3 do 2,6% populacije.

## Fobije

Bojazen je izvana v določenih, dobro opredeljenih okoliščinah, ki običajno niso nevarne in se jim oseba izogiba ali pa jih prenaša z grozo. Skrbi so omejene na posamezne simptome (palpitacije, občutki omedlevanja), pogoste pa so tudi sekundarne povezave z bojaznijo pred smrtno, izgubo kontrole ali norostjo. Fobije se pogosto prepletajo z depresijo.

## Anksioznost pri otrocih

Separacijska anksioznost je usmerjena specifično na ločitev od ljudi, ki so bili z otrokom psihološko vpleteti (izguba npr. očetovske figure, vrstnikov, vzpostavitev samostojnih aktivnosti). Simptomi se vežejo na glavobole, bolečine v trebuhi, bruhanje, počutja slabosti, srčnožilne težave.

## Anksioznost pri starostnikih

Pogosto se prepleta z depresijo, simptomi pa se pojavljajo v okviru biokemičnih sprememb v možganih. Motnje spanja in budnosti so posledica spremembe hipotalamičnega suprakiazmatičnega jedra. Prisotna je tudi utrujenost preko dneva, posledično se pojavlja tesnoba. Kronične bolezni in neželeni učinki zdravljenja lahko posnemajo anksiozno simptomatiko.

## 9 Zdravljenje anksioznosti

### Psihoterapija

Učinkovita je vedenjska in vedenjsko kognitivna oblika. Izhodišče predstavlja priučen strah, zato terapeut postopno povečuje izpostavljenost osebe določenemu dražljaju, ki povzroča anksioznost in ojačuje sprejemljivost in tolerantnost dražljaja (metoda učenja). Tako namišljen dejavnik ne spodbuja stresne reakcije.

### Psihofarmakološke intervencije

Anksiolitiki se uporabljajo pri intenzivnih anksioznih stanjih z izrazito psihomotorno hiperaktivnostjo. Zaradi škodljivosti benzodiazepinov se uporaba vedenjske psihoterapije uporabijo takoj, ko je to možno. Pri dalj časa trajajočem zdravljenju paničnih motenj, socialne anksioznosti, generalizirane anksiozne motnje, agorafobije ali obsesivno kompulzivne motnje se uporabljajo inhibitorji ponovnega prevzema serotonina.

## 10 Sklep

Verjetno je imela najstarejša duševna komponenta, simptom ali diagnoza ob svoji prastari pojavnosti preventivno in zaščitniško funkcijo in če nekdo ni bil dovolj senzibilen, verjetno ni preživel. Ko realna senzibilnost preide v ideacijsko preokupacijo, vztrajno tuhtanje, potem življenje postane naporno, ohromljeno, neobvladano, morda noro, predvsem pa neharmonično na vseh nivojih: duševnem in telesnem. Takšno ima pogubne posledice.

## 11 Literatura

1. Sadock BJ, Sadock AV, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of Psychiatry, 9 th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia: 2007; 3688 – 3692.
2. Mathews AM, MacLeod C. Discrimination without awareness in anxiety states. J Abnorm Psychol 1986; 95: 131-8.
3. Zwanzger P, Eser D, Nothdurfter C, Baghai TC, Möller HJ, Padberg F, Rupprecht R. Effects of the GABA-reuptake inhibitor tiagabine on panic and anxiety in patients with panic disorder. Pharmacopsychiatry 2009; 42: 266-9.
4. Fink M, Akimova E, Spindelegger C, Hahn A, Lanzenberger R, Kasper S. Social anxiety disorder: epidemiology, biology and treatment. Psychiatr Danub 2009; 21: 533-42.
5. Charuvastra A, Cloitre M. Safe enough to sleep: sleep disruptions associated with trauma, posttraumatic stress, and anxiety in children and adolescents. Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009; 18: 877-91.
6. Armbruster D, Mueller A, Moser DA, Lesch KP, Brocke B, Kirschbaum C. Interaction effect of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphism on the cortisol stress response. Behav Neurosci 2009; 123: 1288-95.
7. Guyton AC, Hall JE Textbook of medical Physiology (11th ed). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Publishing, 2006; 274-341.
8. Bear M, Bear, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain. 3th ed. Lippincott , Williams&Wilkins: Baltimore; 2007: 481-562.
9. Kolb B, Whishaw IQ, Fundamentals of human neuropsychology. Worth Publishers: New York 2003.
10. Meyer V, Reich B. Anxiety management: the marriage of physiological and cognitive variables. Behav Res Ther 1978; 16: 177-82.
11. Miller SM Controllability and human stress: method, evidence and theory. Behav Res Ther 1979; 17: 287-304.
12. Behar E, DiMarco ID, Hekler EB, Mohlman J, Staples AM. Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): conceptual review and treatment implications. J Anx Dis 2009; 23: 1011-23.
13. Zalar B. Osnove psihofiziologije. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta: Ljubljana 2006; 21-32.

# Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije

## Drugs for the treatment of depression

Marko Anderluh

**Povzetek:** Depresivna motnja je najpogostejša duševna bolezen v svetovnem merilu, po predvidevanjih pa naj bi kmalu zasedla prvo mesto po pogostosti med vsemi obolenji v razvitem svetu. Potez bolezni zaznamujejo epizode depresij z vmesnimi remisijami. Zaradi kompleksne klinične slike je pogosto neprepoznana in zato nezdravljena. Farmakoterapija z antidepresivi je poleg psihoterapije glavni pristop za zdravljenje depresivnih motenj. Temelji na številnih hipotezah, ki se dopolnjujejo v zapleteno sliko etiologije bolezni. V prispevku je podana sistematična klasifikacija antidepresivov, njihov mehanizem delovanja, stranski učinki in terapevtska uporabnost.

**Ključne besede:** depresija, antidepresivi, mehanizem delovanja antidepresivov, faze zdravljenja depresije.

**Abstract:** Depressive disorder is the most widespread psychiatric disorder in the world and is predicted to be the leading disease of all developed world in the near future. It is frequently a chronic disease with acute phases and periods of remission. Complex clinical picture makes it hard to diagnose, and as a consequence depression often remains untreated. Pharmacotherapy with antidepressants is the major therapeutic strategy for the management of depression. It is based on numerous hypotheses, which form a complicated scheme of depression etiology. The manuscript presents classification of antidepressants, their mechanism of action, side effects and therapeutic efficiency.

**Keywords:** depression, antidepressants, antidepressant mechanism of action, phases of treatment.

### 1 Uvod

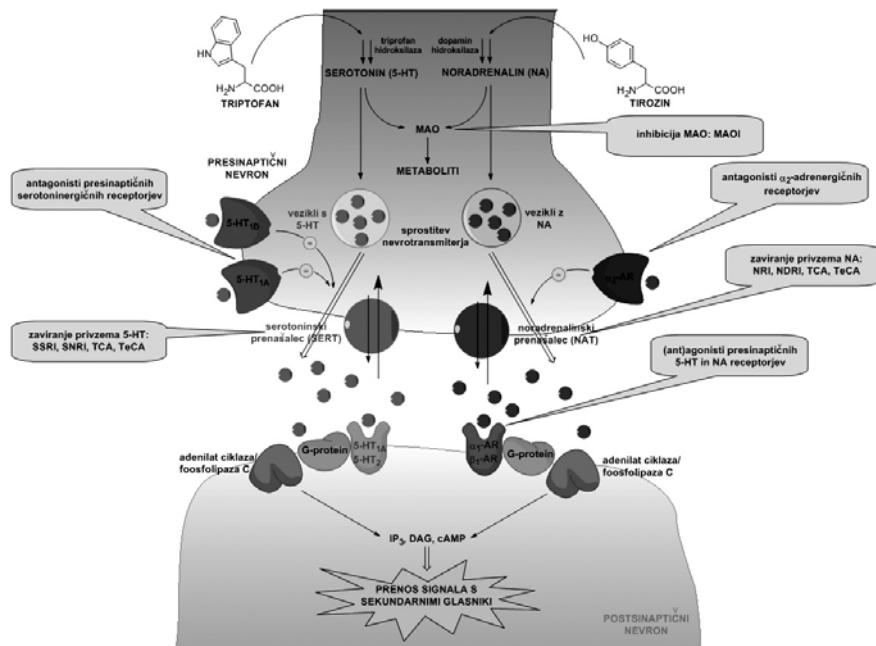
Duševno zdravje je ključ za njegovo učinkovito in plodno delo v skupnosti, soočanje z vsakdanjimi težavami, njegovo samopodobno in zato uspešno interakcijo z okoljem (1). Temu nasproti stojijo duševne motnje, med katerimi izstopa depresija. V Sloveniji na osnovi podatkov ZZZS o izdanih zdravil na recept v letu 2009 (normirano na DDD) lahko ugtovimo, da največ izdanih zdravil med zdravili z delovanjem na živčevje sodi ravno med antidepresive (2). Do leta 2020 naj bi depresija postala najpogostejši vzrok bolezni v razvitem svetu in na drugem mestu v svetovnem merilu (1, 3). Tako pesimistične napovedi so razlog, da je duševno zdravje in zato terapija duševnih motenj (torej tudi depresivnih motenj) ena prednostnih nalog Evropske unije. Ker je farmakoterapija depresivnih motenj najpomembnejša oblika zdravljenja, v nadaljevanju predstavljamo hipoteze nastanka depresivnih motenj, sistematično klasifikacijo antidepresivov, njihov mehanizem delovanja, stranske učinke in terapevtsko uporabnost.

### 2 Depresija in hipoteze nastanka depresije

Depresija ali depresivna motnja je kronična motnja razpoloženja, ki se kaže tako s psihološkimi, vedenjskimi in telesnimi simptomi. Depresivna epizoda je lahko edina afektivna epizoda v bolnikovem življenju, lahko pa se pojavijo nove epizode. Za razliko od »normalnega« depresivnega občutka, velja da depresivno motnjo spremljajo poleg

sprememb razpoloženja tudi telesne motnje spanja, apetita, spolne sile, erekcije, spremila pa jih lahko tudi konstipacija, bolečina, mišični krči in palpitacije. Opisani simptomi morajo trajati vsaj 2 tedna za diagnozo depresivne motnje in se lahko pojavijo večkrat v življenju bolnika. Klinična slika depresije močno variira glede na tip depresije in tudi med posameznimi epizodami istega bolnika, zaradi česar je diagnoza depresivnih motenj težavna. Depresija je najpogostejša duševna motnja v svetovnem merilu (4, 5). Ocenjujejo, da tekom življenja za eno izmed oblik depresije zboli 1 izmed 6 oseb in vendar je depresija velkokrat neprepoznana ali nepravilno zdravljena (3). Etiopatologija depresije je še vedno nerazvzdana do potankosti, oziroma obstaja niz medsebojno dopoljujočih se hipotez o nastanku in razvoju depresije. Velja, da je depresija etiološko heterogena bolezen, saj pri njenem nastanku gre za kombinacijo genetskih, biokemijskih, okoljskih in psiholoških dejavnikov (6).

**Hipoteza monoaminskega pomanjkanja ali monoaminska hipoteza** je najstarejša hipoteza in razlagata depresivno motnjo kot posledico pomanjkanja monoaminskih prenašalcev (MAP) serotoninu in noradrenalinu ter v manjši meri dopamina v centralnem živčevju (6). Serotonin (5-HT) je poglaviten prenašalec v delu možganskega debla *Raphe nuclei*, od koder nevroni po ascendentni poti projicirajo praktično v celotne možgane. Serotonin vpliva na številne funkcije; uravnava ciklus spanje – budnost, vpliva na občutke zadovoljstva, uravnava apetit, vpliva na spolne funkcije, preprečuje nastanek obsesivno – kompulzivnih simptomov (7). Telesa noradrenergičnih



**Slika 1:** Shematski prikaz prenosa signala v serotoninergični/adrenergični sinapsi in možna mesta za moten prenos signala ter tarče antidepresivov: biosinteza serotonina in noradrenalina v presinaptični celici iz aminokislina triptofana oz. tirozina (predstavljena sta le encima, ki sta dokazano povezana z depresijo), razgradnja z MAO, regulacija izločanja MAP preko presinaptičnih receptorjev z negativno povratno zanko ( $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{1B}$  ter  $\alpha_2$ -adrenergični receptor), ponovni privzem preko presinaptičnega prenasača serotoninina (SERT) in presinaptičnega prenasača noradrenalina (NET) ter prenos signala v postsinaptično celico z vezavo serotoninina na serotoninergične postsinaptične receptorje ( $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{2A}$ , ostali  $5-HT$ ) in adrenalina na adrenergične postsinaptične receptorje ( $\alpha_1$  in  $\beta_1$ ). Tarče delovanja antidepresivov z mehanizmom delovanja so predstavljene z oblački. Zaradi enostavnosti prikaza sta serotoninergična in adrenergična sinapsa združeni v eno.

**Figure 1:** Schematic presentation of signal transduction in serotoninergic/adrenergic synapse and possible sites for impaired transduction and drug action: serotonin and norepinephrine biosynthesis in presynaptic cell (from aminoacid precursors tryptophan or tyrosine, metabolism with MAO, monoamine release mediated through presynaptic receptor activation ( $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{1B}$  and  $\alpha_2$ -adrenergic receptor), neurotransmitter re-uptake via serotonin transporter (SERT) and norepinephrine transporter (NET), and signal transduction to postsynaptic cell by serotonin binding to  $5-HT$  receptors ( $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{2A}$  and other  $5-HT$  receptors) and norepinephrine binding to adrenergic receptors ( $\alpha_1$  in  $\beta_1$ ), on postsynaptic cell. Targets of antidepressant action are presented in callouts. For the sake of clarity serotoninergic and adrenergic synapses are merged into one.

nevronov izvirajo ravno tako v možganskem deblu v Locus coeruleus, od koder aksoni segajo praktično v celotne možgane. Noradrenalin uravnava procese pozornosti in koncentracije, fino motoriko, učinkuje na krvni pritisk in pulz, na prenos bolečinskih impulzov v centralnem živčevju, prenos somatskih zaznav s periferije telesa, delno vpliva na občutke zadovoljstva in z nagrado pogojeno vedenje (7). Dopamin je poglaviten prenasačec v substantia nigra in v ventralnem tegmentalnem področju možganov. Odgovoren je za kognitivne funkcije, željene gibe, učenje, razpoloženje, občutek ugodja, evforije ter je glavni prenasačec v nagrajevalnem motivacijskem sistemu s katerim razlagajo odvisnost. Vloga dopamina pri razvoju depresije je manj raziskana, četudi so dokazali, da pramipeksol - agonist dopaminskih receptorjev deluje kot antidepresiv (8). Pomanjkanje tako serotoninina kot noradrenalina (in tudi dopamina) je lahko posledica številnih dejavnikov:

- zmanjšanega vnosa aminokislín – prekurzorjev MAP (triptofana in tirozina),
- motnje biosinteze MAP,

- motnje razgradnje MAP z monoaminsko oksidazo (MAO) v presinaptičnih nevronih,
- sprememb presinaptičnih receptorjev (serotoninih  $5-HT_{1A}$  in  $5-HT_{1B}$  receptorjev ter  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev), ki z negativno povratno zvezo zavirajo izločanje monoaminskih prenasačev v sinaptično špranjo,
- sprememb presinaptičnega prenasača serotoninina (SERT) in presinaptičnega prenasača noradrenalina (NET), ki omogočata ponovni privzem MAP iz sinaptične špranje,
- sprememb serotoninergičnih ( $5-HT_{1A}$  –  $5-HT_7$ ) in adrenergičnih postsinaptičnih receptorjev ( $\alpha_1$  in  $\beta_1$ ) (slika 1).

Številni antidepresivi delujejo tako, da povečajo koncentracijo MAP preko inhibicije ponovnega privzema ali inhibicije razgradnje, kar potrjuje monoaminsko hipotezo. Vendar s to hipotezo niso znali pojasniti dejstva, da večina antidepresivov učinkuje šele 3-4 tedne po začetku terapije, četudi so učinki antidepresivov na povisan nivo MAP

razmeroma hitri (2-3 dni). Novejša dognanja posameznih raziskovalcev postavljajo na glavo prejšnjo trditev in razlagajo, da antidepresivi učinkujejo bistveno hitreje (9).

**Hipoteza nevrotransmiterskih receptorjev** razлага razvoj depresivnih motenj s povečanim številom serotoninergičnih in adrenergičnih receptorjev, kar je lahko posledica adaptacije na znižane nivoje MAP v sinaptični špranji. Antidepresivi povečajo koncentracijo monoaminov v sinaptični špranji, zato se kot posledica adaptacije zmanjša število predvsem presinaptičnih receptorjev v trajanju 3-4 tednov.

Med ostalimi hipotezami o etiologiji depresije velja izpostaviti:

- nevroplastično hipotezo, ki temelji na predpostavki, da antidepresivi delujejo na intracelularno signalizacijo preko faktorjev transkripcije (7) in
- hipotezo o vplivu stresa, kortizola (oziroma kortikotropina) in hipotalamus-hipofiza-adrenalne osi, ki temelji na predpostavki, da predvsem povišan nivo kortikotropina vpliva na razvoj depresije (6).

Številni drugi potencialni vzroki depresije so: spremenjen glutamatni prenos, zmanjšan gabanergični prenos, abnormalni cirkadiadni ritem, deficientna biosinteza nevrosteroidov, zmanjšana funkcija endogenih opioidov, povečano sproščanje substrance P, neravnovesje acetilholin-monoamini, citokinsko neravnovesje, tiroksinsko neravnovesje ter disfunkcija posebnih delov centralnega živčevja (6, 10). Ne glede na mehanizem, ki pripelje do depresivnih motenj je jasno, da sta tako velika depresija kot manično-depresivna psihoza (bipolarna depresija) gensko pogojeni (11). Natančen mehanizem, kako se iz dedne pogojenosti razvije depresivna motnja je zaenkrat neznan. Depresivne motnje so lahko tudi farmakogenega izvora kot posledica dolgotrajnega jemanja določenih zdravil, saj velja, da nekateri antihipertenzivi, glikozidi digitalisa, opioidni analgetiki, antiepileptiki, antiparkinsoniki, nevroleptiki, benzodiazepini, steroidni hormoni, antibiotiki in celo antacidi povzročajo depresivno razpoloženje. To je še posebej pereče pri starejši populaciji, pri kateri pričakujemo kronično jemanje zdravil iz omenjenih skupin (12). Vse navedene hipoteze in vzroki ne izključujejo monoaminske hipoteze ali hipoteze nevrotransmiterskih receptorjev, temveč jih dopolnjujejo v zelo kompleksno sliko možnih vzrokov depresije.

## 3 Učinkovine za zdravljenje depresije - antidepresivi

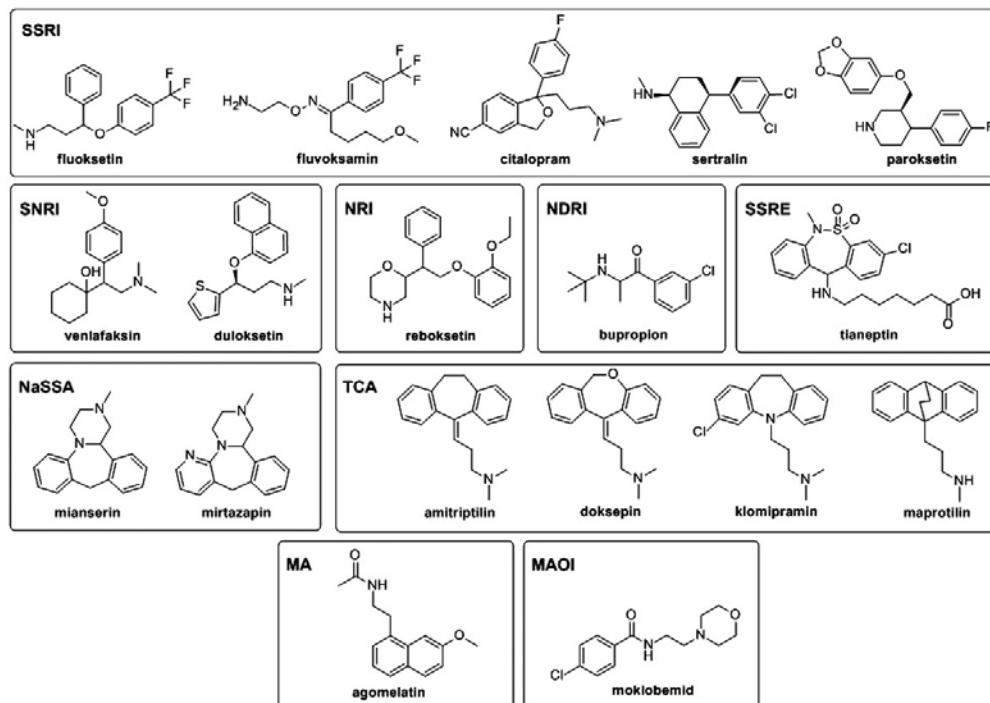
Zdravljenje depresivnih motenj obsega psihoterapijo ter farmakoterapijo z antidepresivi, ki so zdravila izbire za terapijo zmernih do hudih epizod depresije (10). Učinkovine iz skupine antidepresivov lahko razdelimo v naslednje skupine glede na mehanizem delovanja (Slika 1):

- selektivni zaviralci privzema serotoninina (Selective serotonin reuptake inhibitors = SSRI),
- neselektivni zaviralci privzema serotoninina in noradrenalina (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors = SNRI),
- selektivni zaviralci privzema noradrenalina (Norepinephrine reuptake inhibitors = NRI),
- neselektivni zaviralci privzema noradrenalina in dopamina (Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors = NDRI),

- noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants = NaSSA),
- selektivni pospeševalci privzema serotoninina (Selective serotonin reuptake enhancers = SSRE),
- zaviralci monoaminoooksidaz (Monoamine oxydase inhibitors = MAOI),
- triciklični antidepresivi (Tricyclic antidepressants = TCA),
- agonisti melatonina (Melatonergic agonists) in
- ojačevalci antidepresivnega učinka.

**Selektivni zaviralci privzema serotoninina (SSRI)** so najpogosteje predpisovani antidepresivi in trenutno zlati standard terapije depresivnih motenj, saj tudi nove smernice zdravljenja depresije predvidevajo začetek zdravljenja ravno s SSRI (13). Imenu navkljub se pogosto uporabljajo za zdravljenje drugih obolenj kot so anksioznost, obsesivno-kompulzivne motnje, motnje hranjenja, kronična bolečina, migrena in nekatere hormonsko pogojene motnje kot je dismenoreja. Delujejo selektivno zaviralo na serotonininski prenašalec, ki omogoča ponovni privzem kar 90% sproščenega serotoninina iz sinaptične špranje. Povišan nivo serotoninina aktivira ne le postsinaptične, temveč tudi presinaptične 5-HT receptorje, zaradi česar tudi povečana koncentracija serotoninina v sinapsi ne pripelje takoj do močnejšega prenosa signala v postsinaptični nevron. Nevroni se na to odzovejo počasi z znižanjem občutljivosti presinaptičnih receptorjev (downregulation), kar traja par tednov in razлага, zakaj učinek nastopi šele tedne po začetku terapije. V terapiji uporabljane učinkovine iz skupine SSRI so sertralin, citalopram in njegov evtomer escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin in paroksetin, med tem ko sta indalpin in zimelidin bila umaknjena s trga (Slika 2). Glavne lastnosti SSRI so učinkovitost pri terapiji praktično vseh oblik depresivnih motenj, enostavno odmerjanje, varnost in blagi ter predvsem manj pogosti stranski učinki kot pri tricikličnih antidepresivih in inhibitorjih MAO (7). Ob prehitri prekiniti terapije s SSRI se lahko pojavi odtegnitveni sindrom, s titriranjem in počasnim ukinjanjem antidepresiva pa se temu lahko izognemo. Pregled najpogostejših stranskih učinkov antidepresivov registriranih v RS je podan v preglednici 1. V zadnjem času so SSRI predmet številnih kritik in kontroverznih opažanj, saj dokazano povečajo samomorilnost pri mladostnikih, med tem ko na odraslo populacijo nimajo takega učinka (14). Zanimiva ugotovitev je tudi, da je večina kliničnih študij z neugodnim izidom (dokaz neučinkovitosti SSRI) neobjavljenih, zato določeni avtorji dvomijo v terapevtsko uporabnost SSRI (15).

**Neselektivni zaviralci privzema serotoninina in noradrenalina (SNRI)** delujejo podobno kot SSRI, saj zavirajo privzem tako serotoninina kot noradrenalina (10). Mednje sodijo v RS registrirana venlafaksin in duloksetin ter desvenlafaksin in milnacipran, ki nista registrirana v RS. Delujejo selektivneje kot triciklični antidepresivi, saj le neznatno zavirajo privzem dopamina. Za venlafaksin velja, da ima močnejši učinek in pogosteje omogoča remisije pri terapiji hudih oblik depresije kot SSRI ali triciklični antidepresivi, zato je zelo učinkovita alternativa SSRI. Poleg tega je odličen v terapiji komorbidnosti depresije in anksioznosti (16). Duloksetin je po učinku podoben fluoksetinu. Za vse SNRI velja, da so varni, omogočajo enostavno odmerjanje ter imajo povečini blage stranske učinke z možnostjo odtegnitvenega sindroma (Preglednica



Slika 2: Strukturne formule značilnih predstavnikov posameznih skupin antidepresivov.

Figure 2: Structural formulas of representative antidepressants.

1). SNRI se uporabljajo v terapiji vseh vrst depresivnih motenj z ali brez spremljajoče anksioznosti, kronične bolečine in diabetične nevropsatske bolečine.

**Selektivni zaviralci privzema noradrenalina (NRI)** delujejo zavirno na prenasač noradrenalina (NAT). V RS je registrirana zdravilna učinkovina reboksetin (17), med NRI pa uvrščamo še viloksazin. Podobno delovanje ima tudi ekstrakt zeli šentjanževe (*Hypericum perforatum*), saj vsebuje 2 centralno delujoča zaviralca privzema noradrenalina: hiperforin in adhipeforin (18). NRI imajo poleg antidepresivnega delovanja izražene amfetaminom podobne učinke: izboljšanje koncentracije in motivacije ter odpravljanje občutka nemoči in brezupa. Zato so primerni v terapiji tistih depresivnih motenj, kjer opazimo še izrazito utrujenost, apatijo, motnjo koncentracije in pozornosti ter fizično upočasnenost. Vsi NRI ne delujejo kot antidepresivi, saj so npr. atomoksetin prvotno razvili za zdravljenje depresivnih motenj, a v kliničnih preizkušanjih niso uspeli dokazati učinkovitosti. Atomoksetin se danes uporablja v terapiji hiperkinetičnega sindroma (19).

**Neselektivni zaviralci privzema noradrenalina in dopamina (NDRI)** delujejo zavirno na prenasača noradrenalina in dopamina. Med številnimi NDRI se kot antidepresiv uporablja le bupropion (10). Po učinkovitosti je podoben SSRI in tricikličnim antidepresivom, vendar povzroča bistveno manj stranskih učinkov kot so slabost, diareja, somnolanca, povečanje apetita/telesne mase in spolna disfunkcija. Zato predstavlja učinkovito adjuvantno terapijo ali alternativo v primeru neodzivnosti na SSRI. Bupropion se uporablja tudi v terapiji zasvojenosti z nikotinom, saj dokazano deluje kot antagonist nikotinskih receptorjev  $\alpha_3\beta_4$  (20).

**Noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (NaSSA)** so novejša skupina antidepresivov, ki delujejo zavirno na  $\alpha_1$ - in

$\alpha_2$ -adrenergične receptorje ter praktično vse serotoninergične receptorje, vendar so na delovanje NaSSA najbolj občutljivi presinaptični receptorji (21). Na ta način povečajo sproščanje noradrenalina in serotoninina. Med NaSSA štejemo tetrakiklična antidepresiva mianserinin in novejši mirtazapin (Slika 2). Njihovo delovanje obsega poleg antidepresivnega tudi anksiolitično, hipnotično, antiemetično in antihistaminsko delovanje (10). Z blokado  $\alpha_1$ -receptorjev zniža krvni pritisk, medtem ko mirtazapin nima stranskih kardiovaskularnih učinkov. Oba delujeta sedativno, pogosteje kot SSRI pa povzročajo tudi slabost, povečan apetit ter zato povečanje telesne mase. NASSA se uporablja za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, še zlasti depresij s spremljajočo nespečnostjo in pomanjkanjem apetita (7).

**Selektivni pospeševalci privzema serotoninina (SSRE)** delujejo na prvi pogled protislovno monoaminski hipotezi, saj imajo ravno obraten mehanizem delovanja od SSRI. Ker zmanjšujejo učinek serotoninina v limbičnem sistemu, je tudi klinični učinek drugačen. Glavni predstavnik SSRE je tianeptin, ki deluje še na dopaminergične D<sub>2</sub> in D<sub>3</sub> receptorje ter glutamatne receptorje NMDA in AMPA. Začetek delovanja tianeptina je krajši kot pri večini SSRI, saj nastopi tudi po 1 tednu, večinoma pa po 2 tednih (22). Tianeptin ima poleg antidepresivnega še kratkotrajni stimulirajoči učinek na centralno živčevje in anksiolitični učinek. Zaradi odsotnosti antiholinergičnega, kardiovaskularnega in sedativnega stranskega učinka je idealen za terapijo depresij pri starejši populaciji ter po terapiji alkoholne odvisnosti. Njegova slabost je pogosto jemanje (3x dnevno), določeni avtorji navajajo tudi pogosto incidentno palpitacij. Novejše študije razlagajo antikonvulzivni in analgetični učinek tianeptina z vezavo na adenozinske A<sub>1</sub> receptorje (23).

**Zaviralci monoaminooksidaz (MAOI)** so prvi klinično uporabljeni antidepresivi. Izoniazid in iproniazid sta bila prvotno razvita kot

**Preglednica 1:** Antidepresivi registrirani v Republiki Sloveniji, njihovi standardni odmerki, varnost in najpogostejši stranski učinki (10, 17).  
**Table 1:** Antidepressants registered in Republic of Slovenia, their standard doses, safety and side effects.

Klasifikacija/ učinkovina	Začetni odmerok [mg/dan]	Standardni ocmerek [mg/dan]	Smrtnost po predoziranju	nespečnost, agitacija	sedacija	hipotenzija	anti- holinergični učinek	Slabost, GIT učinki	spolna distfunkcija	povečan apetit/ masa
<b>Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI)</b>										
Citalopram	20	20-40	nizka	zmeno	-/blago	-/blago	-/blago	zmeno	zmeno	blago
Escitalopram	10	10-20	nizka	zmeno	-/blago	-/blago	-/blago	zmeno	zmeno	blago
Fluksetin	20	20-40	nizka	zmeno	-/blago	-/blago	-/blago	zmeno	zmeno	blago
Paroksetin	20	20-40	nizka	zmeno	-/blago	-/blago	blago	zmeno	zmeno	blago
Sertralin	50	50-150	nizka	zmeno	-/blago	-/blago	-/blago	zmeno	zmeno	blago
<b>Neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)</b>										
Duloksitin	30	30-90	nizka	-/blago	blago	-/blago	blago	blago	-/blago	-/blago
Ventafaksin	37-75	75-225	zmena	zmeno	-/blago	-/blago	-/blago	zmeno	zmeno	-/blago
<b>Selektivni zaviralci privzema noradrenalina (NRI)</b>										
Reboksetin	4-8	8-12	nizka	blago	-/blago	-/blago	-/blago	blago	blago	-/blago
<b>Neselektivni zaviralci privzema noradrenalina in dopamina (NDR)</b>										
Bupropion	150	150-300	nizka	zmeno	-/blago	-/blago	blago	blago	-/blago	-/blago
<b>Noradenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (NaSSA)</b>										
Mianserin	30	60-120	nizka	-/blago	zmeno	blago	blago	-/blago	-/blago	blago
Mirtazapin	30	30-60	nizka	-/blago	hudo	blago	-/blago	-/blago	-/blago	hudo
<b>Selektivni pospeševalci privzema serotoninina (SSRE)</b>										
Tianepitin	NP	25-37,5	nizka	NP	-/blago	-/blago	-/blago	NP	NP	NP
<b>Zaviralci monoaminoksidaz tipa A (MAOI)</b>										
Moklobemid	150	300-600	nizka	blago	-/blago	-/blago	blago	blago	-/blago	-/blago
<b>Neselektivni zaviralci privzema monoaminov – triciklični/tetraciklični antidepresivi (TCA, TeCA)</b>										
Amitriptilin	25-50	100-300	visoka	-/blago	zmeno	zmeno	hudo	-/blago	blago	zmeno
Doksepin	5-100	100-300	visoka	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Klonipramin	25-50	100-300	visoka	blago	zmeno	zmeno	blago	blago	blago	zmeno
Maprotilin	75	75-200	visoka	blago	-/blago	blago	-/blago	blago	blago	zmeno

\*NP – ni podatkov.

tuberkulostatika, vendar so v kliničnem preizkušanju na začetku 50-ih let prejšnjega stoletja ugotovili poleg tuberkulostatičnega učinka tudi nenavadno izboljšanje razpoloženja pri pacientih obolelih za tuberkulozo (24). To je bilo potrjeno odkritju, da izoniazid in iproniazid delujejo kot inhibitorji monoaminoksidaze (MAO) tipa A in diamske oksidaze. Z zaviranjem MAO zaviramo razgradnjo serotoninina in noradrenalina v presinaptičnem nevronu ter vplivamo na njihovo povečano koncentracijo v sinapsi. Danes poznamo ireverzibilne (izokarboksazid, fenelzin, selegilin, traničipromin) in reverzibilne (moklobemid) zaviralce tako MAO-A in MAO-B. Od teh je v RS registrirano zdravilo z moklobemidom, saj so pri ostalih ugotovili potencialno fatalne interakcije z nekaterimi zdravili in hrano (hrano, ki vsebuje tiramin). Moklobemid je med vsemi MAOI najbolj varen, vendar se ne sme jemati sočasno z ostalimi antidepresivi zaradi možnih interakcij. Ravno tako je pri prehodu na drug antidepresiv potreben določen čas za izplavljanje moklobemida (10).

**Triciklični antidepresivi (TCA)** so podobno kot MAOI ena prekretnic v farmakoterapiji depresivnih motenj, saj so imipraminu že leta 1957 dokazali antidepresivni učinek. Delimo jih v dve skupini:

- terciarni amini (amitriptilin, imipramin, doksepin, klorimipramin) – zavirajo predvsem privzem serotoninu v presinaptične nevrone in
- sekundarni amini (desimipramin, nortriptilin, protriptilin) – zavirajo predvsem privzem noradrenalina v presinaptične nevrone.

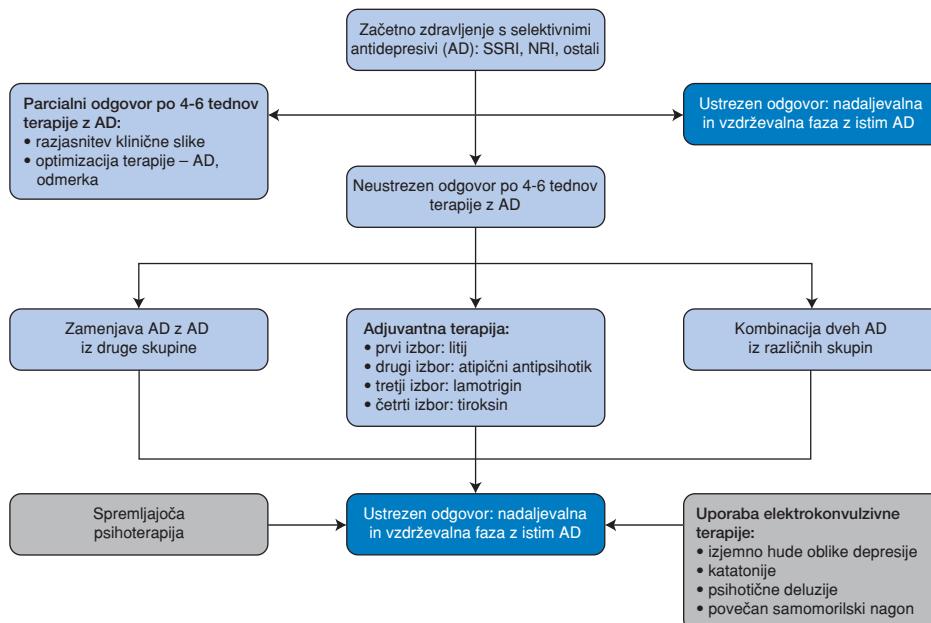
Amitriptilin, doksepin, klorimipramin in maprotilin so registrirani v RS za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, predvsem pri hudih oblikah depresije. Zaradi pogostih stranskih učinkov in možne smrti zaradi predoziranja jih zamenjujemo z varnejšimi in bolj selektivnimi antidepresivi.

Med **agoniste melatonina (Melatonergic agonists)** sodi agomelatin. Agomelatin ima dvojni mehanizem delovanja – aktivira melatoninergične receptorje in poveča izločanje noradrenalina in dopamina, saj je antagonist serotoninergičnih 5-HT<sub>2C</sub> receptorjev, katerih aktivacija

zmanjša izločanje noradrenalina in dopamina iz presinaptičnih nevronov (26). Po prvotnih težavah z dokazovanjem terapevtskega učinka je EMEA leta 2009 odobrila uporabo in trženje agomelatina za zdravljenje depresivnih motenj. Za razliko od večine antidepresivov agomelatin ne povzroča povečanja telesne mase, spolne disfunkcije, sedacije in odtegnitvenega sindroma.

Med **ojačevalce antidepresivnega učinka** štejemo učinkovine, ki primarno ne delujejo kot antidepresivi, temveč krepijo učinek »klasičnih« antidepresivov ob sočasnem jemanju. Sem uvrščamo tandospiron, trazodon in nefazodon, četudi lahko samostojno odpravljajo depresijo. Slednja sta zelo nespecifično delujoči učinkovini, saj delujejo kot antagonista vrste serotoninergičnih in adrenergičnih receptorjev, poleg tega pa zavirata privzem serotoninu. Tandospiron je zelo selektiven agonist 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergičnih receptorjev. Terapevtske indikacije za antidepresive iz te skupine so vse depresivne motnje, še posebej tiste s spremljajočo anksioznostjo, motnjami spanja in spolnimi disfunkcijami, ter depresivne motnje, ki ne reagirajo na SSRI (7). Nobena izmed naštetih učinkovin ni registrirana v RS. V adjunktivni terapiji depresije uporabljamo še naslednje učinkovine:

- litij (litijev karbonat) – stabilizator razpoloženja, preprečuje ponovitve maničnih in depresivnih epizod,
- antikonvulzive karbamazepin, lamotrigin in valproat – so ojačevalci učinka antidepresivov pri različnih oblikah depresivnih motenj,
- antipsihotike klorpromazin, flufenazin, haloperidol, klozapin, olanzapin, risperidon in druge - delujejo kot dopaminski D<sub>2</sub> antagonisti ali antagonisti na serotoninergičnih 5-HT<sub>2A</sub> receptorjih in ojačajo učinek »klasičnih« antidepresivov,
- atipične antipsihotike: olanzapin, risperidon in kvetiapin, ki se dostikrat uporablja za zdravljenje spremljajoče anksioznosti,
- tiroksin in ščitnične hormone,
- številne druge učinkovine, ki zdravijo bodisi komorbidnosti ali omilijo stranske učinke antidepresivov (10).



**Slika 3:** Algoritem akutne faze terapije depresivne motnje (10).

**Figure 3:** Algorithm for acute treatment phase of a major depressive disorder (10).

## 3 Farmakoterapija depresije

Za zdravljenje depresivne motnje je ključna hitra diagnoza depresivne epizode, saj sta tako izid terapije kot napredovanje bolezni močno odvisna od čim hitrejšega zdravljenja. Farmakoterapija depresije je osnova terapevtske strategije in traja 6 mesecev ali več.

Terapijo depresije lahko razdelimo v 3 faze:

- akutno,
- nadaljevalno in
- vzdrževalno fazo.

Cilj zdravljenja v akutni fazi je parcialna ali popolna remisija – indukcija stanja z minimalnimi simptomi ali odsotnostjo simptomov depresije.

Slika 3 predstavlja osnovni algoritem akutne faze terapije.

Shema zdravljenja v akutni fazi in izbira antidepresiva je močno odvisna od posameznika, zato je individualizacija terapije nujna. Antidepresivi prvega izbora v akutni fazi so SSRI ali NRI in novejša zdravila z manj stranskimi učinki. Odgovor na antidepresivno terapijo pričakujemo po 2 tednih ali več, vendar ne v več kot 6 tednih. Akutna faza zdravljenja traja 6-10 tednov, pri čemer je hospitalizacija nujna le v izjemno hudih primerih (10).

Nadaljevalna faza zdravljenja poteka 6-9 mesecev. Cilj nadaljevalne faze je odpravljanje rezidualnih simptomov ob preprečitvi relapsa. V tej fazi uporabljamo iste učinkovine kot v akutni fazi zdravljenja (10).

Vzdrževalna faza traja od 12-36 mesecev in zagotavlja zmanjšanje ponovnega pojava depresivnih epizod. Ta faza je še posebej pomembna pri bolnikih z letnimi relapsi depresije oz. kronično ali hudo obliko depresije. Antidepresiv prvega izbora za vzdrževalno fazo je enak kot v akutni fazi zdravljenja, vendar ga lahko zamenjamo z antidepresivom, ki ga bolnik laže prenaša. Terapijo lahko dopolnimo z zdravili, ki krepijo učinek antidepresivov, npr. z litijem (10). Primerno dolga vzdržvalna faza zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 70% (26).

## 4 Sklep

Številni antidepresivi omogočajo varno terapijo depresivnih epizod s ciljem remisije bolezni ob odsotnosti ponovnih izbruhot. Za čim boljši klinični izid je potrebna individualna terapija, ki temelji na poznavanju mehanizma in učinka posameznih skupin antidepresivov ob upoštevanju stranskih učinkov. V zakup moramo vzeti podaljšan čas nastopa delovanja, razmeroma pogoste stranske učinke, ki po jakosti variirajo med skupinami antidepresivov. Rešitev omenjenih težav bodo učinkovine z manj stranskimi učinkini in hitrejšim nastopom delovanja.

## 5 Literatura

1. Jeriček Klanšček H, Zorko M, Bajt M, Roškar S. Duševno zdravje v Sloveniji. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Ljubljana, 2009, 1-20.
2. ZZZS, Izdana zdravila v RS med leti 2001-2009, dostopno na: <http://www.zzzs.si>.
3. <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/complete-index.shtml>.

4. Bazire S. Psychotropic drug directory 2001/02. Bath; The Bath Press. 2001; 1: 40-58.
5. Kores Plesničar B. Epidemiologija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije. Farm. Vestn. 2006; 57: 241-244.
6. Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 55-68.
7. Bačar C, Koder S. Farmakoterapija depresivnih motenj. Farm. Vestn. 2006; 57: 245-250.
8. Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. Biol. Psychiatry 2007; 61: 145-153.
9. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 1217-1223.
10. Mann JJ. The Medical Management of Depression. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1819-1834.
11. Kendler KS, Davis CG, Kessler RC. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. Br. J. Psychiatry 1997; 170: 541-548.
12. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet 2005; 365: 1961-1970.
13. Preskorn SH, Ross R, Stanga CY. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. in Preskorn SH, Feighner HP, Stanga CY, Ross R; Editors. Antidepressants: Past, Present and Future. Springer, Berlin 2004; 241-262.
14. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. BMJ 2005; 330: 385.
15. Turner EJ, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 252-260.
16. Prosto dostopni članek na Medscape Pharmacists: <http://www.medscape.com/viewarticle/711111>
17. Register zdravil Republike Slovenije ([http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg\\_zdravil/RZ\\_ATCN.HTM](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil/RZ_ATCN.HTM)).
18. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. Life Sci. 1998; 63: 499-510.
19. Prasad S, Steer C. Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: clinical approaches and review of current available evidence. Paediatric Drugs 2008; 10: 39-47.
20. Sleemler JE, Martin RM, Damaj MI. Bupropion is a Nicotinic Antagonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 295: 321-327.
21. de Boer TH, Maura G, Raiteri M, de Vos CJ, Wieringa J, Pinder RM. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. Neuropharmacology 1988; 27: 399-408.
22. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. CNS Drugs 2008; 22: 15-26.
23. Uzbay TI. Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32: 915-924.
24. Selikoff IJ, Robitzek EH. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. Chest 1952; 21: 385-438.
25. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. J. Pharm. Exp. Ther. 2003; 306: 954-964.
26. Geddes JR, Corney SM, Davies C and al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003; 361: 653-61.

# Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje anksioznosti

## Drugs for the treatment of anxiety

Marko Anderluh

**Povzetek:** Prevalenca anksioznih motenj jih postavlja ob bok depresiji, najpogosteji duševni motnji. Pacientom z anksionimi motnjami pomagamo s kognitivno-vedenjsko psihoterapijo in farmakoterapijo, ključ katere so antidepresivi in anksiolitiki. V članku predstavljamo različne podtipe anksioznosti, metode zdravljenja anksioznih motenj in pregled anksiolitikov.

**Ključne besede:** anksioznost, anksiolitiki, mehanizem delovanja anksiolitikov, farmakoterapija anksioznih motenj.

**Abstract:** The prevalence of all anxiety disorders makes them one of the most frequent mental disorders along with depressive disorders. The treatment of anxiety disorders consists of cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy with antidepressants and anxiolytics. The article presented deals with classification of anxiety disorders, treatment methods and the review of anxiolytics.

**Keywords:** anxiety, anxiolytics, anxiolytic mechanism of action, pharmacotherapy of anxiety disorders.

### 1 Uvod

Anksioznost je popolnoma normalen in neizogiben življenjski pojav. Intenzivna anksioznost je lahko posledica normalne reakcije na stresne situacije v življenju in je do neke mere zaželen pojaven, saj omogoča prompten odziv na grožnjo (1). Anksiozne motnje po drugi strani predstavljajo zdravstveni problem in so pogosto podcenjene zaradi navidez negotove ločnice med normalnim pojavom anksioznosti in bolezenskim pojavom. Različne vrste anksioznih motenj močno ovirajo človeka pri njegovem delu, v družabnem in zasebnem življenju, vendar so napovedi za dolgoročno okrevanje zelo dobre ob primerem zdravljenju. Pacientom z anksionimi motnjami pomagamo z različnimi oblikami psihoterapij in sprostivnih tehnik ter z antidepresivi in anksiolitiki. Antidepresive smo predstavili v predhodnem članku, v nadaljevanju pa predstavljamo pregled anksiolitikov.

### 2 Anksioznost – delitev bolezni in etiopatogeneza

Anksiozne motnje delimo na več podtipov glede na simptome in potek bolezni:

- Generalizirana anksiozna motnja; dalj časa trajajoča nepremagljiva tesnoba,
- Panična motnja; nepričakovani in ponavljajoči se pojav nenadnih občutkov izjemne tesnobe,
- Socialna anksiozna motnja (socialna fobija); tesnoba v družbi, čezmeren strah pred ocenjevanjem s strani okolice in nesprejetostjo,

- Akutna stresna reakcija; stresni odziv na travmatične dogodke (izguba bližnje osebe, izguba dela),
- Posttravmatska stresna motnja; tesnoba ob spominu na travmatične dogodke,
- Obsesivno-kompulzivna motnja; nenadzorovano preplavljanje motečih misli, ki pelje v ponavljanje določenih opravkov (npr. ponavljajoče umivanje rok, zaklepanje vrat) (1, 2).

Ne glede na podtip anksiozne motnje lahko rečemo, da je vsem skupen imenovalec nerazumen strah ali pretirana reakcija na stresne dejavnike življenja. Kaže se z zaskrbljenostjo, nemirom in številnimi telesnimi simptomati, kot so driske, palpitacije, povečano znojenje, vrtoglavica, zvišan krvni tlak, tremor in pogosto odvajanje urina (3). Stres je posledica intenzivne percepce zunanjega stimulusa – stresnih dejavnikov. To percepco procesirajo nevroni, ki peljejo iz talamus proti senzorični skorji, predvsem v hipokampus in amigdalna jedra. Specifični nevroni v teh dveh regijah projicirajo v hipotalamus in možgansko deblo, kjer so prisotni glavni ekscitatorni prenašalci serotonin in noradrenalin, inhibitorni prenašalec  $\gamma$ -aminobutirna kislina (GABA) in nevroaktivni peptid kortikoliberin (4). Prekomerno izločanje noradrenalina ter zmanjšano izločanje serotoninina in GABA povezujejo s pojavom anksioznih motenj. Poleg opisanih biokemijskih dejavnikov, ki so predvsem genetsko pogojeni, na razvoj anksioznosti vplivajo dejavniki okolja (stresni dejavniki, neustrezna vzgoja) in psihološki dejavniki (naučeno neustrezno vedenje, naučeni napačni kognitivni procesi).

### 3 Terapija anksioznih motenj

Psihoterapijo dalj časa trajajočih anksioznih motenj izvaja psihoterapevt ob aktivni udeležbi bolnika in sestoj iz natančno

določenega zaporedja seans, ki trajajo približno 6 mesecev. Cilj teh je, da se bolnik sam nauči reševati probleme povezane z anksiozno motnjo. Poznamo več tipov psihoterapij anksioznih motenj: vedenjsko, kognitivno in kognitivno-vedenjsko terapijo (5). Vedenjska terapija temelji na odpravljanju in obvladovanju vedenja, ki dolgoročno ne prinaša koristi oziroma poveča pojavnost anksioznih motenj. Oseba se nauči spoprijemati s težavnimi situacijami, pogosto s pomočjo nadzorovanega izpostavljanja stresnim situacijam. Kognitivna terapija temelji na prepoznavanju in obvladovanju neplodnih ali celo škodljivih miselnih vzorcev. Pacient se nauči obvladovati škodljiva čustva, saj ta niso neposredno odvisna od zunanjih dogodkov, temveč odvisna od kognitivnega procesa dojemanja situacije. Kognitivno-vedenjska terapija je najpogostešja terapija pri kateri gre za kombinacijo vedenjske in kognitivne terapevtske tehnike (5). Psihoterapevtske metode dopolnjujejo s sprostitevnimi tehnikami kot so meditacija, globoko dihanje in blaga fizična aktivnost. Raziskave potrjujejo, da je kognitivno-vedenjska terapija pri zdravljenju blage do zmerne depresije in agorafobije s paniko enako ali celo bolj učinkovita kot samo farmakoterapija (6). Prednost farmakoterapije je v hitrem odpravljanju simptomov. Pri zdravljenju anksioznih motenj zato ponavadi kombinirajo eno ali več vrst psihoterapevtskih metod s farmakoterapijo. Zdravila so učinkovita pri večini ljudi in lahko predstavljajo bodisi kratkotrajno bodisi dolgotrajno terapevtsko možnost, kar je odvisno od posameznega tipa anksiozne motnje in posameznega bolnika.

Za odpravljanje/ublažitev neprijetnih simptomov ter preprečevanje relapsa uporabljajo antidepresive ali anksiolitike. Moderne smernice za zdravljenje anksioznih motenj predstavljene z algoritmom

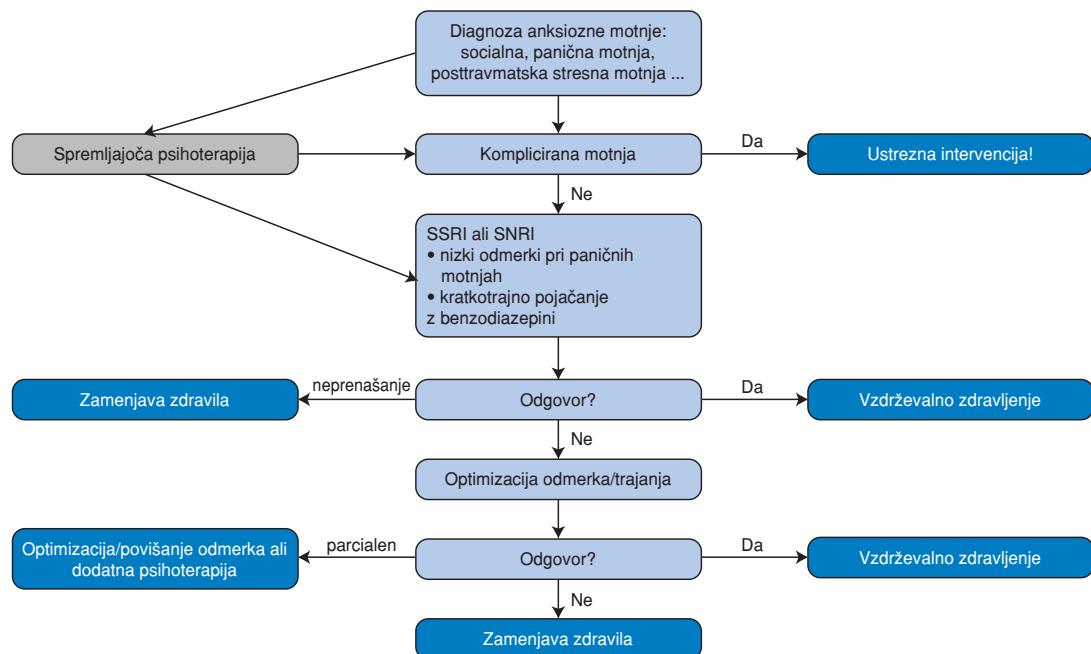
priporočajo uporabo antidepresivov v odvisnosti od diagnoze (Slika 1) (7). Zdravila prvega izboraza dalj časa trajajoče anksiozne motnje (npr. generalizirane anksiozne motnje) so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI). To še posebej velja za pogosto komorbidnost anksioznosti in depresije, saj je anksioznost lahko simptom depresivne motnje (8, 9). Anksiolitični učinek antidepresivov razlagajo z direktnim učinkom na gabanički sistem in ne le kot posledico izboljšanja razpoloženja preko delovanja na serotoninergične receptorje (10).

**Preglednica 1:** Spekter aktivnosti učinkov za zdravljenje anksioznih motenj (11, 12, 13).

**Table 1:** Spectrum of activity of anxiolytic drugs (11, 12, 13).

Razred učinkovin	GAM	Panična motnja	SAM
Benzodiazepini	+	+	+
Buspirone	+	-	?
TCA	+	+	-
SSRI/SNRI	+	+	+
MAOI	+	+	+
β-blokatorji	?	-	+

GAM = generalizirana anksiozna motnja, MAOI = zaviralci monoaminske oksidaze, SAM = socialna anksiozna motnja, SSRI = selektivni zaviralci privzema serotonina, SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, TCA = triciklični antidepresivi.



**Slika 1:** Algoritem farmakoterapije anksioznih motenj. SSRI = selektivni zaviralci privzema serotonina, SNRI = neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (7).

**Figure 1:** Algorithm for pharmacotherapy of anxiety disorders. SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (7).

Pacienti s hudimi tipi depresije se včasih bolje odzivajo na triciklične antidepresive kot je kloramipramin (indiciran v primeru obsesivno-komulativne motnje), SNRI venlafaksin (indiciran v primeru generalizirane anksiozne motnje) ali na inhibitorje monoaminske oksidaze (MAOI). Algoritem je dopolnjen z uporabo anksiolitikov (predvsem benzodiazepinov) pri akutnih in hudih oblikah anksioznih motenj, kot so napadi panike ali socialna anksiozna motnja, med tem ko so neučinkoviti pri obsesivno-kompulzivni motnji in posttravmatski stresni motnji.

Z zdravljenje predvsem generalizirane anksiozne motnje uporabljamo poleg omenjenih skupin učinkovin še buspiron, ki sodi v skupino azapironov.  $\beta$ -blokatorji so pogojno indicirani pri generalizirani anksiozni motnji (11). Razredi učinkovin, ki so indicirane za določen tip anksiozne motnje so sistematično predstavljeni v preglednici 1.

Določeni avtorji zavračajo farmakoterapijo anksioznih motenj zaradi naslednjih dejstev:

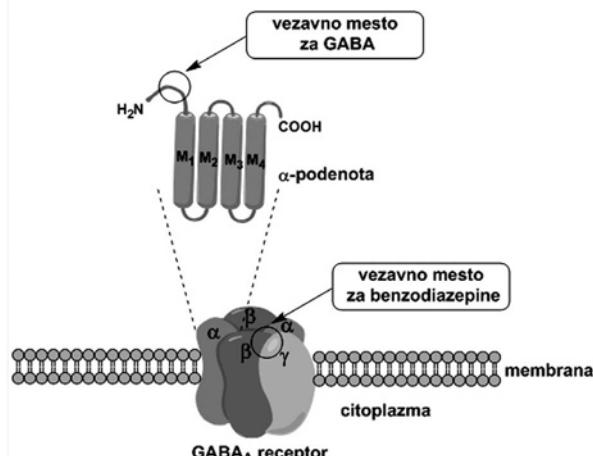
- zdravila ne odpravljajo tistih simptomov anksiozne motnje, ki izvirajo iz življenjskih navad,
- ob jemanju zdravil težko ocenimo uspešnost psihoterapije oz. ne znamo točno ovrednotiti specifičnega učinka tako psihoterapije kot zdravila,
- pacienti prepogosto pripisujejo uspešnost terapije zdravilom pri čemer se ne zavedajo svojih dosežkov, cilj terapije pa je ravno samostojno reševanje anksioznosti (8).

## 4 Anksiolitiki

Učinkovine za zdravljenje anksioznih motenj delujejo na gabanergične  $GABA_A$  receptorje, serotoninergične  $5HT_{1A}$  receptorje in kortikoliberinske receptorje v centralnem živčevju (4). Največ učinkovin deluje na  $GABA_A$  receptorje v sivi možganovini. Obstaja več podtipov teh receptorjev: vsi so pentamerni receptorji – ionski kanali za kloridne ione, ki jih aktivira  $\gamma$ -aminomaslena kislina (GABA) (Slika 2). Ob tem se poveča tok kloridnih ionov v nevron, kar vzdržuje polarizacijo ali povzroča hiperpolarizacijo membrane nevronov in posledično preprečuje nastanek akcijskega potenciala. GABA deluje neselektivno inhibitorno na prenos živčnih impulzov in zato depresorno na centralno živčevje. Mnoge učinkovine, ki delujejo zaviralno na centralno živčevje delujejo kot modulatorji  $GABA_A$  receptorjev: benzodiazepini, barbiturati, etanol, pikrotoksin, inhalirajoči anestetiki kot je izofluran, penicilini in določeni nevroaktivni peptidi (4).

**Benzodiazepini** se vežejo na alosterično vezavno mesto  $GABA_A$  receptorjev (Slika 2), zato ne delujejo kot direktni agonisti na GABA, temveč povečajo frekvenco odpiranja  $GABA_A$  receptorjev po vezavi GABA (4). S tem razlagamo njihov splošni zaviralni učinek na centralno živčevje. Poleg terapije anksioznih motenj so indicirani v terapiji nespečnosti, konvulzij in alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Benzodiazepini poleg številnih stranskih učinkov, zasvojenosti, pojava odtegnitvenega sindroma in relapsa anksioznih motenj celo povzročajo določene tipe anksioznih motenj (Preglednica 2) (14). Zato se predpisujejo izključno za kratkotrajno zdravljenje anksioznih motenj, pri čemer je čas trajanja zdravljenja največ 2-4 tedne. V RS so registrirane naslednjime učinkovinami: alprazolam, bromazepam, diazepam, klobazam, lorazepam, medazepam in oksazepam (slika 3).

Benzodiazepini so učinkovine prvega izbora v terapiji akutne stresne motnje ter paničnih napadov in pri indukciji sedacije, še posebej močno delujejo na alprazolam in klonazepam. Kombinacija benzodiazepinov s SSRI ima lahko določene prednosti pred mono-terapijo (9). Benzodiazepini imajo hitre nastope delovanja, zato hitro odpravljajo simptome zmernih in hudih motenj. Ob zniževanju odmerkov benzodiazepinov so poleg odtegnitvenega sindroma opazili tudi povečan pojav anksioznih motenj pri določenih pacientih. SSRI imajo skorajda nasproten terapevtski profil: na začetku terapije lahko celo povečajo frekvenco paničnih napadov oziroma anksioznih motenj (Slika 4). To predvidoma traja 1-3 tedne in pacente lahko odvrne od jemanja antidepresivov, po tem času se pojavi terapevtski učinek. Benzodiazepine zato kombinirajo s SSRI na začetku terapije za preprečitev s SSRI izvane anksiozne motnje, kar je še posebej aktualno v primeru komorbidnosti anksioznih in depresivnih motenj (9, 15). Le v izjemnih primerih je opravičena dolgoročna terapija z benzodiazepini, saj pacienti bolje prenašajo dolgoročno dajanje antidepresivov.



Slika 2:  $GABA_A$  receptor; vezavno mesto za benzodiazepine in GABA (4).

Figure 2:  $GABA_A$  receptor; benzodiazepine- and GABA-binding site (4).

**Azapironi** delujejo kot agonisti serotoninergičnih  $5HT_{1A}$  in  $5HT_{2A}$  receptorjev ter deloma kot antagonisti dopaminergičnih  $D_2$  in adrenergičnih  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$  receptorjev. Različen mehanizem delovanja od benzodiazepinov se kaže tudi na učinku: posedujejo anksiolitični in antipsihotični učinek, poleg tega pa se lahko uporablajo kot adjuvantna terapija pri zdravljenju depresivnih motenj (16). Njihova glavna prednost pred benzodiazepini je odsotnost sedacije in kognitivne upočasnenosti, vendar so lahko ravno zaradi tega manj učinkoviti v odpravljanju tistih anksioznih motenj, kjer je sedacija zaželenjen učinek. Poleg tega delovanje na vrsto receptorjev lahko vpliva na vrsto stranskih učinkov (Preglednica 2). Glavna slabost azapironov je počasen nastope delovanja in slabo napovedljiv učinek. V RS trenutno ni registrirane učinkovine iz skupine azapironov, v tujini pa sta registrirana buspiron in tandospiron (17).

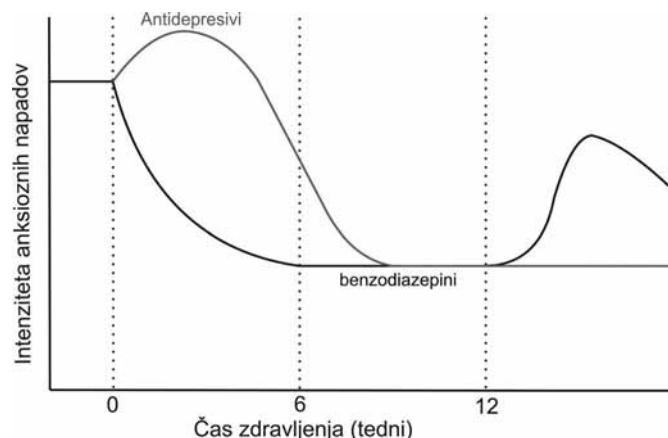
**Ostale učinkovine** za zdravljenje anksioznih motenj se uporabljajo predvsem za odpravljanje simptomov ali terapijo specifičnih motenj. Antikonvulziva gabapentin in pregabalin uspešno opravljata simptome generalizirane anksiozne motnje (13). Barbiturati so učinkovine

**Preglednica 2:** Anksiolitiki – predpisani odmerek in stranski učinki.

**Table 2:** Anxiolytics – prescribed doses and side effects.

Klasifikacija/ učinkovina	Začetni odmerek [mg/dan]	Standardni odmerek [mg/dan]	Stranski učinki
<b>Benzodiazepini</b>			
Alprazolam	0,25	0,25-1,00	Sedacija,
Bromazepam	1,5	1,5-6,0	kognitivna
Diazepam	2,0-10,0	10-60	upočasnjenošč,
Klobazam	/	20-60	ataksija,
Klonazepam	0,25	0,50-4,00	odtegnitveni
Lorazepam	0,5	0,5-2,0	sindrom
Medazepam	/	20-40	
Oksazepam	/	10-60	
<b>Azapironi</b>			
Buspiron	10	10-69	Vrtoglavica, glavobol, zaspansost, utrujenost, slabost, nespečnost, nemir

podobnega mehanizma delovanja kot benzodiazepini, saj se alosterično vežejo na GABA<sub>A</sub> receptorje in imajo splošnen zaviralni učinek na centralno živčevje. Zaradi številnih stranskih učinkov in ozkega terapevtskega okna se ne predpisujejo več v terapiji anksioznosti (18). Mefenoksalon sodi v skupino oksazolidinonov, ki delujejo zavirno na centralno živčevje. Je mišični relaksant in blag anksiolitik (19). -blokatorji odpravljajo tremor kot simptom specifičnih anksioznih motenj, kjer je tremor močno ovirajoč dejavnik (15). Hidroksizin je znan antihistaminik z anksiolitičnim delovanjem uporaben pri zdravljenju blažjih oblik anksioznih motenj (20).

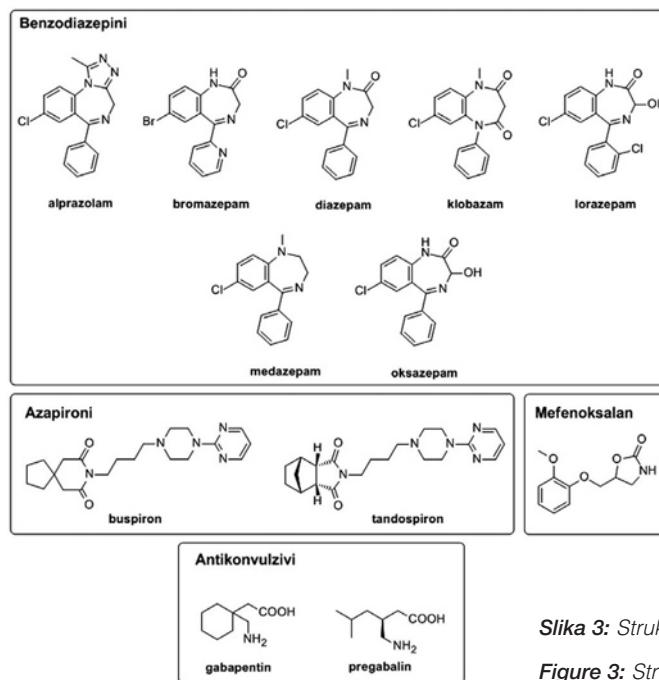


**Slika 4:** Časovni terapevtski profil benzodiazepinov in SSRI (14).

**Figure 4:** Time-dependent therapeutic profile of benzodiazepines and SSRI (14).

## 6 Sklep

Zdravljenje anksioznih motenj je močno odvisno od tipa anksiozne motnje. Benzodiazepini so učinkovine prvega izbora za farmakoterapijo akutne stresne reakcije in paničnih anksioznih motenj, med tem ko se lahko uporabljajo sočasno s SSRI za začetno terapijo generalizirane anksiozne motnje ali komorbidnosti depresivne in anksiozne motnje. Dolgoročna farmakoterapija anksioznih motenj sloni na antidepresivih (SSRI, SNRI). Za celovito terapijo anksioznih motenj pa je poleg farmakoterapije priporočena psihoterapija in razne sprostitvene tehnike, s katerimi pacienti sami obvladujejo stres.



**Slika 3:** Strukturne formule anksiolitikov.

**Figure 3:** Structural formulas of anxiolytics.

## **7 Literatura**

1. Stein DJ. Introduction. In Stein DJ, Editor. Clinical Manual of Anxiety Disorders. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, 2004; 1-13.
2. Zihel S. Stresne motnje in obvladovanje stresa. Dostopno na: [www.pb-begunje.si/Osnova/file.php?id=477&db=priponke](http://www.pb-begunje.si/Osnova/file.php?id=477&db=priponke).
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
4. Weinberg DR. Anxiety At The Frontier Of Molecular Medicine. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1247-1249.
5. Resman D. Kognitivno-vedenjska terapija anksioznih in depresivnih motenj. Primer pri koronarnem bolniku. Dostopno na: <http://www.pb-begunje.si/Osnova/file.php?id=307&db=priponke>.
6. Barlow DH, Hofmann SG. Efficacy and dissemination of psychological treatments. In: Clark DM, Fairburn CG, Editors. Science and practice of cognitive behaviour therapy. New York: Oxford University Press, 1999: 95-117.
7. Stein DJ. Algorithm for the Pharmacotherapy of Anxiety Disorders. Curr. Psychiatry Rep. 2003; 5: 282-288.
8. General issues in treatment: Clinician Guide. In Andrews G, Creamer M, Crino R, Hunt C, Lampe L, Page A, Editors. The Treatment of Anxiety Disorders. Clinical Guides and Patient Manuals, Cambridge University Press, Cambridge, 2003; 24-35.
9. Dunlop BW, Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2008; 10: 22-28.
10. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezzard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 368-370.
11. Cowen PJ. Pharmacotherapy for anxiety disorders: drugs available. Adv. Psychiatr. Treat. 1997; 3: 66-71.
12. Fricchione G. Generalized Anxiety Disorder. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 675-682.
13. Schneier FR. Social Anxiety Disorder. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1029-1035.
14. Cohen SI. Alcohol and benzodiazepines generate anxiety, panic and phobia. J. R. Soc. Med. 1995; 88: 73-77.
15. Nutt D, Bell C. Practical pharmacotherapy for anxiety. Adv. Psychiatr. Treat. 1997; 3: 79-85.
16. Cadieux RJ. Azapirones: an alternative to benzodiazepines for anxiety. Am. Fam. Phys. 1996; 53: 2349-2353.
17. Chessick CA, Allen MH, Thase M, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 3. Dostopno na spletu: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006115/frame.html>.
18. Tyrer, P; Silk, KR., Editors. Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry (1st ed.). Cambridge University Press. Cambridge, 2008; 406.
19. Kraft IA. Use of mephenoxalone in behavioral problems. Am. J. Psychiatry 1962; 118: 841-842.
20. Llorca PM, Spadone C, Sol O. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 1020-1027.

# Vloga kliničnega farmacevta pri zdravljenju duševnih motenj v bolnišnici

## The role of the clinical pharmacist in hospital departments in the treatment of mental disorders

Maja Tršinar

**Povzetek:** Naloga kliničnega farmacevta je svetovanje glede pravilne uporabe zdravil in s tem prispevanje k varnemu in učinkovitemu zdravljenju bolnikov. Tudi v Sloveniji je sodelovanje kliničnega farmacevta v zdravstvenih timih na oddelkih bolnišnic vedno bolj zaželeno. Danes se pri zdravljenju duševnih motenj zaradi pojava številnih novih zdravil vedno pogosteje srečujemo s problemom polifarmacije. Klinični farmacevt lahko s svojim znanjem o zdravilih svetujo o optimalni farmakoterapiji za posameznega bolnika, pri tem pa mora upoštevati tako lastnosti zdravil (farmakokinetičnih in farmakodinamičnih) kot tudi fiziološke lastnosti bolnika, potek duševne bolezni, sočasnih obolenj itd. Zaradi staranja prebivalstva narašča tudi število duševnih bolnikov s sočasnimi obolenji (sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni itd.), tako da varna in hkrati učinkovita izbira psihofarmaka za posameznega bolnika postaja vedno bolj zahtevna. V tem članku bomo razvrstili psihofarmake glede na korist/tveganje ob upoštevanju pogostih sočasnih obolenj, ki jih srečujemo pri bolnikih z duševnimi motnjami.

**Ključne besede:** klinični farmacevt, varna in učinkovita farmakoterapija, sočasna obolenja duševnih bolnikov, psihofarmaki

**Abstract:** The task of the clinical pharmacist is to advise on the correct use of drugs and thereby contribute to a safe and effective treatment of patients. Even in Slovenia, the participation of clinical pharmacist in health care teams in hospital departments is becoming increasingly more desirable. Today in the treatment of mental disorders we are increasingly faced with the problem of polypharmacy due to the emergence of many new drugs. Clinical pharmacist with his knowledge on drugs can provide advise on the optimal pharmacotherapy for an individual patient, taking into account both the properties of drugs (pharmacokinetic and pharmacodynamic) and physiological characteristics of the patient, the course of psychiatric diseases, concurrent diseases, etc. Furthermore, because of an overall aging population, there is also an increase in the number of psychiatric patients with concurrent diseases (diabetes, cardiovascular diseases, etc..), so that safe and efficient choice of psychotropic drug for an individual patient is becoming increasingly more difficult. In this article we will classify psychotropic drugs according to benefit / risk ratio taking into account the frequent concurrent disorders of patients with mental disorders.

**Key words:** clinical pharmacist, safe and effective pharmacotherapy, concurrent disorders of psychiatric patients, psychotropic drugs

### 1 Uvod

Psihofarmakologija se je v zadnjih desetletjih izjemno razvila in s pojavom številnih novih zdravil je zdravljenje tako akutnih kot kroničnih duševnih bolezni postalo učinkovitejše kot pred desetletji. Vendar pa se kljub boljšemu varnostnemu profilu novejših učinkov ne moremo izogniti težavam povezanih z zdravili oziroma njihovimi neželenimi učinki, še posebno zaradi vedno večjega problema polifarmacije. Zato se je povečala vloga kliničnega farmacevta v zdravstvenem timu tudi na oddelkih psihiatričnih bolnišnic. V tujini, bolj natančno v Združenih državah Amerike, so že leta 1992 prepoznali pomembnost farmacevtske skrbi v psihiatriji in tudi uradno priznali področje psihiatrične farmacije kot posebno vejo farmacie. Izvedenih je bilo tudi kar nekaj študij, ki so obravnavale vpliv farmacevtske skrbi tako na področju splošne kot tudi psihiatrične farmacije, ki so pokazale

pozitivne učinke farmacevtske skrbi na stroškovno koristnost zdravljenja, zmanjšanje pretirane uporabe zdravil, pojavnost neželenih učinkov zdravil in na klinične izide (1, 2). Tudi v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah je vedno več zanimanja za klinično farmacijo, vključno s Psihiatrično klinikou Ljubljana, kjer kot klinični farmacevt sodelujem v zdravstvenem timu gerontopsihiatrične enote od leta 2007.

Ne glede na specifičnost področja psihiatrije je naloga kliničnega farmacevta predvsem v tem, da s svojim sodelovanjem v zdravstvenem timu pripomore oziroma zagotavlja čim bolj varno in učinkovito zdravljenje z zdravili za posameznega bolnika. Pri tem mora težiti k individualni obravnavi bolnika, tako da za ustrezno svetovanje glede farmakoterapije upošteva bolnikove fiziološke značilnosti, sočasna obolenja, potek bolezni, farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti zdravila, morebitne interakcije med zdravili,

smernice in priporočila zdravljenja. Pomembna vprašanja, ki si jih ob tem zastavi, so: katero je najboljše zdravilo za posamezno bolezen, katero je najboljše zdravilo za posameznega bolnika, kateri način aplikacije/farmacevtska oblika je najbolj primerna, ali so možne klinično pomembne interakcije med zdravili itd.

Danes pri zdravljenju duševnih motenj dodaten izviv predstavlja tudi staranje prebivalstva, ki se odraža v večjem deležu duševnih bolnikov, ki poleg psihiatrične terapije prejemajo tudi zdravila za zdravljenje sočasnih obolenj (srčno žilna obolenja, sladkorna bolezen tip II itd.). Tako se bomo v nadaljevanju osredotočili na pogosta sočasnata obolenja, ki jih srečujemo pri bolnikih z duševnimi motnjami, in psihofarmake razvrstili glede na stopnjo tveganja za poslabšanje ali izboljšanje poteka teh obolenj.

## 2 Sočasne bolezni in psihofarmaki

### 2.1 Sladkorna bolezen in psihofarmaki

#### 2.1.1 Antipsihotiki

Bolniki s shizofrenijo ali bipolarno motnjo, ki se zdravijo z antipsihotiki imajo večjo prevalenco dejavnikov tveganja za srčno-žilne in metabolne bolezni v primerjavi s splošno populacijo. Ti dejavniki tveganja so debelost, dislipidemija, sladkorna bolezen tipa II, hipertenzija (metabolni sindrom) in kajenje. Zaradi prezgodnjega srčno-žilnega obolenja imajo v povprečju za 25-30 let krajšo življenjsko dobo (3). Dejavnik tveganja za metabolne spremembe je lahko že sama duševna bolezen (prevalenza sladkorne bolezni tipa II pri bolnikih s shizofrenijo, ki se ne zdravijo, je 2-4x večja kot pri splošni populaciji), dodatno pa k temu pripomorejo tudi antipsihotiki (4). Pri večini primerov metabolnega sindroma, povzročenega z antipsihotiki, je glavna patofiziološka komponenta povečana telesna masa in centralna maščoba (3). Rezultati meta-analize 150 randomiziranih, dvojno-slepih študij, ki je primerjala učinke klasičnih/tipičnih antipsihotikov z 2. generacijo oziroma atipičnimi antipsihotiki na telesno maso, so pokazali, da atipični antipsihotiki z izjemo aripiprazola in zipravidona bolj povečajo telesno maso kot haloperidol, vendar pa ne več kot nizko-potentni antipsihotiki 1. generacije npr.: klorpromazin (5).

**Preglednica 1:** Razvrstitev atipičnih antipsihotikov glede na tveganje za povečanje telesne mase in za razvoj metabolnega sindroma.

**Table 1:** Classification of atypical antipsychotics on the risk of weight gain and the development of metabolic syndrome.

Učinkovina	Povečanje telesne mase	Povečanje vrednosti glukoze	Povečanje vrednosti lipidov	Metabolni sindrom
Klozapin	+++	+	+	velika
Olanzapin	+++	+	+	velika
Risperidon	++	D	D	-
Kvetiapin	++	D	D	-
Aripiprazol*	+/-	-	-	nizka
Ziprasidon*	+/-	-	-	nizka

+ = povečan učinek; - = ni učinka; D = neskladni rezultati;

\* omejeni dolgoročni podatki

Dejavniki, ki so vključeni v mehanizem povečanja telesne mase in tveganja za metabolni sindrom zaradi antipsihotikov so stimulirajoči učinki antipsihotikov na apetit, genetski faktorji, življenski slog in oslabljena metabolna regulacija. Patofiziologija povečanja telesne mase je povezana z monoaminergično, holinergično in histaminergično nevrotransmisijo. Tako lahko z različno afiniteto določenih antipsihotikov do 5-hidroksitriptofan 2C (5-HT<sub>2C</sub>) in histaminskih receptorjev razložimo razlike v povečanju telesne mase med posameznimi učinkovinami (6). Preglednica 2 prikazuje razlike v tveganju za metabolne spremembe med atipičnimi antipsihotiki (4,6).

Smernice za spremljanje metabolnih neželenih učinkov antipsihotikov vključno s sladkorno boleznično tipa II, ki so jih oblikovali Ameriško združenje za sladkorno bolezen, Ameriško združenje psihiatrov in Ameriško združenje kliničnih endokrinologov leta 2003 predlagajo pred uvedbo zdravljenja z antipsihotikom:

- ocenitev bolnikovega tveganja za metabolne spremembe,
- izbiro ustreznega antipsihotika glede na tveganje ter
- redno spremljanje znakov metabolnih sprememb: telesne mase in obsega pasu, glukoze na tešče, lipide na tešče, krvnega tlaka.

Antipsihotik se zamenja, ko se pojavijo pomembne spremembe: povečanje telesne mase za 5% ali več, poslabšanje glikemije ali pomembno povišanje vrednosti maščob v krvi (7, 8, 9).

#### 2.1.3 Antidepresivi

Rezultati mnogih raziskav so si podobni: sladkorna bolezen (tako tip I kot tip II) podvoji tveganje za nastanek depresije in obratno, depresija je eden od dejavnikov tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa II. Glede na enako pojavnost depresije pri sladkorni bolezni tipa I in II, ki sta etiološko različni bolezni, gre po vsej verjetnosti za podobne sprožilne in podporne mehanizme depresije pri sladkornih bolnikih (čustvena stiska ob postavitvi diagnoze ali kasneje v poteku sladkorne bolezni zaradi bremena kronične bolezni, spremembi zdravljenja ali ob pojavu kroničnih zapletov). Prav tako pa so z raziskavami ugotovili, da depresija poveča tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa II, vendar pa še ni povsem jasno ali je depresija neodvisni dejavnik tveganja za sladkorno bolezen ali vpliva s preostalimi dejavniki tveganja, kot so debelost, nezadostno gibanje, nezdrava prehrana in kajenje. Predpostavlja se, da je uspešna obravnava depresije lahko povezana z boljšo glikemično kontrolo, s tem pa tudi s preprečitvijo ali vsaj zakasnitvijo pojavljanja zapletov sladkorne bolezni (10). V luči tega je pomembno tudi, da ob izbiri antidepresiva upoštevamo tudi morebiten vpliv antidepresiva na urejenost glikemije.

Pregled zdravljenja depresije pri sladkornih bolnikih nakazuje, da so zdravila izbora selektivni zaviralci prevzema serotoninu (SSRI) pred tricikličnimi antidepresivi (TCA) in zaviralci monoaminooksidaze (MAO). SSRI lahko zmanjšajo serumske vrednosti glukoze tudi do 30 % in povzročijo anoreksijo in zmanjšanje telesne mase, še posebej na začetku zdravljenja. Tako lahko kratkoročno sladkornim bolnikom omogočijo boljši nadzor nad lakoto in hranjenjem preko serotonergičnih učinkov v primerjavi s tricikličnimi antidepresivi, ki pogosteje povečajo apetit. Od SSRI-jev je potrebna previdnost pri fluoksetinu, ker lahko povzroči hipoglikemijo in ker se nekatere njegove neželene učinke, npr.: tremor, slabost, potenje in anksioznost, lahko zamenja za znake

hipoglikemije. Fluoksetin naj bi povečal učinek inzulina neodvisno od učinka na zmanjšanje telesne mase. Večina opisanih težav s fluoksetinom se je pojavljala pri sladkorni bolezni tipa II. TCA po drugi strani lahko zmanjšajo nadzor nad sladkorno boleznjijo, saj lahko povečajo serumske vrednosti glukoze tudi do 150%, povečajo željo po ogljikovih hidratih in zmanjšajo metabolizem. Vendar pa so načeloma relativno varni, razen pri zelo neurejeni sladkorni bolezni. Zaviralci MAO lahko zmanjšajo serumske vrednosti glukoze do 35 % z neposrednim učinkom na glukoneogenezo. Vendar pa naj moklobemid (reverzibilen, selektiven zaviralec MAO) v odmerkih 600 mg/dan ne bi vplival na učinek glibenklamida na plazemske vrednosti glukoze in inzulina. Sladkorni bolniki brez težav lahko jemljejo venlafaksin, duloksetin, reboksetin in agomelatin (11). Zaviralci ponovnega prevzema noradrenalinu in serotoninu (SNRI) so podobno kot TCA učinkoviti pri zdravljenju diabetične periferne nevropatične (duloksetin ima v dovoljenju za promet navedeno tudi to indikacijo) (12, 13, 14). Mirtazapin sicer naj ne bi vplival na homeostazo glukoze, vendar pa poveča apetit, kar je lahko problematično pri obvladovanju sladkorne bolezni (11, 15). Pri uporabi bupropiona pa se zaradi povečanega tveganja za epileptične napade priporoča previdnost. Sladkorna bolezen, zdravljena s hipoglikemiki ali inzulinom, je namreč eden od dejavnikov tveganja za epileptične napade (13).

## 2.1.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Valproat lahko povzroči napačno pozitivne rezultate urinskega testa pri sladkornih bolnikih in lahko se zmanjša njegova vezava na plazemske proteine, kar povzroči večjo plazemska koncentracijo nevezane učinkovine in s tem večji učinek oziroma večje tveganje za neželene učinke. Litij pri sladkornih bolnikih načeloma ni problematičen, kljub temu, da veliko bolnikov razvije poliurijo in polidipsijo, sindrom, ki je podoben diabetes insipidusu. Obvladuje se z ustreznim vnosom tekočine in soli. Varno se lahko pri diabetikih uporablja karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin (11, 12).

## 2.1.5 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

V tej skupini zdravil samo propranolol, ki je sicer zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, lahko predstavlja resen problem pri sladkornih bolnikih. Propranolol, ki se v odmerkih 20-60 mg/dan uporablja za zmanjšanje somatskih simptomov anksioznosti (tahikardija, potenje, tremor), lahko povzroči hipoglikemijo, celo pri bolnikih, ki niso sladkorni bolniki. Poleg tega se lahko podaljša hipoglikemični odziv na insulin, lahko poslabša toleranco na glukozo, poveča pogostnost in izrazitost hipoglikemij ter prikrije znake hipoglikemije (11, 12, 13).

## 2.1.6 Zdravila za zdravljenje demence

Na splošno je uporaba inhibitorjev acetilholinesteraze kot tudi memantina varna za sladkorne bolnike (11.) Previdnost je potrebna pri uvajjanju inhibitorjev acetilholinesteraze zaradi neželenih učinkov na prebavni trakt (slabost, bruhanje, izguba apetita), ki lahko potencialno vplivajo na urejenost sladkorne bolezni (12, 13, 15).

## 2.2 Srčno-žilne bolezni in psihofarmaki

Veljajo splošna načela zdravljenja duševnih motenj pri sočasnem srčno-žilnem obolenju:

- Če je možno, se je potrebno izogibati polifarmaciji, še posebno z zdravili, ki vplivajo na srčno frekvenco in elektrolitsko ravnovesje.
- Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki lahko znatno podaljšajo QT interval.
- Zdravljenje začeti z nižjimi odmerki in jih počasi titrirati do želenega odmerka (11).

### 2.2.1 Antipsihotiki

Pri obolenjih srca se je bolje izogibati antipsihotikom, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo in posledično tahikardijo. Povečano tveganje za ortostatsko hipotenzijo izkazujejo fenotiazini (levomepromazin, promazin), risperidon in klozapin. Pri kvetiapinu je ortostatska hipotenzija bolj pogosta pri starejših in na začetku uvajanja (11, 12, 13).

Klozapin je lahko povezan tudi z nastankom miokarditisa in kardiomiopatije. Miokarditis se običajno pojavi v prvih dveh mesecih zdravljenja, kardiomiopatija pa kasneje. V 90% primerov sta se pojavila pri odmerkih med 100 in 450 mg. Simptomi so lahko zelo raznoliki in nespecifični in lahko se pojavijo tudi pri mlajših bolnikih. Zdravljenje s klozapinom je potrebno prekiniti pri vsakomur, za katerega se sumi na miokarditis ali kardiomiopatijo in se ga ne sme ponovno uvesti ob potrjeni diagnozi. Ravno tako je pred uvedbo zdravljenja s klozapinom potrebno izključiti resno srčno obolenje (9, 11, 12, 13).

Za večino antipsihotikov pa je znano, da vplivajo na prevodnost srca podobno kot antiaritmiki. Eden od učinkov, ki se lahko izrazi, je podaljšanje QT intervala, kar lahko vodi v torsade de pointes, ki je lahko asimptomatično oziroma lahko v redkih primerih povzroči ventrikularno fibrilacijo in nenadno smrt. Podaljšanje QT intervala na 450 ms je lahko že razlog za skrb, nad 500 ms pa predstavlja nedoločljivo tveganje za torsade de pointes, ki je lahko usodno. Interval QT se preko dneva lahko zelo spreminja, tako da je potrebnih več zaporednih EKG merjenj za pravilno oceno. Dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala so:

- nedavni dvig odmerka ali visok odmerek antipsihotika,
- sočasno jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na podaljšanje QT intervala (npr. antiaritmiki, vazodilatatorji, TCA, antipsihotiki, makrolidi, fluorokinoloni, antimalariki, ketokonazol, nekateri antihistamini),
- sočasno srčno obolenje (srčno popuščanje, angina pektoris, kardiomiopatija),
- bradicardija ali 2. ali 3. srčni blok,
- podaljšanje QT intervala, vetrikularne aritmije ali torsade de pointes v anamnezi ali v družini,
- hudo jetrno ali ledvično popuščanje,
- starejši oziroma podhranjeni bolniki,
- zgodovina zlorabe alkohola in drugih opojnih substanc,
- elektrolitsko neravnovesje, še posebno hipokaliemija in hipomagnezija,
- počasni presnavljalci,
- ženske - pri njih se podaljšanje QT intervala pojavlja pogosteje (11).

Nizko tveganje za podaljšane QT intervala imajo olanzapin, kvetiapin, sulpirid, amisulprid. Za amisulprid navajajo podaljšanje QT intervala pri visokih odmerkih oziroma predoziranju. Zmerno tveganje imajo ziprazidon, klozapin, haloperidol, visoko pa tioridazin, ki ga pri nas ni več na tržišču (11, 12, 13). Za fenotiazine so poročali o nekaterih abnormalnostih EKG: tahikardiji, abnormalnosti T-vala, depresiji ST, podaljšanju QT intervala, desnem kračnem bloku (11).

Atipični antipsihotiki naj bi tudi povečali tveganje za cerebrovaskularne dogodke pri starejših bolnikih z demenco, vendar pa to naj ne bi bilo večje od tipičnih antipsihotikov (haloperidola) ali benzodiazepinov oziroma tveganje naj bi bilo celo večje za tipične antipsihotike (11). Trenutno ima dovoljenje za promet za zdravljenje vedenjskih motenj pri bolnikih z demenco od atipičnih antipsihotikov samo risperidon (13).

## 2.2.2 Antidepresivi

Za depresijo naj bi po rezultatih nekaterih študij veljalo, da je neodvisni dejavnik tveganja za povečano smrtnost pri bolnikih s koronarno srčno bolezni, kakor tudi za razvoj srčne bolezni. Vendar pa obstaja tudi povezava med uporabo antidepresivov in neželenimi srčno-žilnimi dogodki, še posebno pri TCA (11). Najbolj varna uporaba po do sedaj zbranih podatkih za srčne bolnike je uporaba SSRI, ki naj bi celo zmanjšala tveganje za srčno-žilne dogodke (miokardni infarkt) za 65 % v primerjavi z njihovo neuporabo, kar lahko verjetno pripisemo zavirnemu učinku SSRI na aktivacijo trombocitov preko serotoninina (16). Študija, ki je spremjalila učinke SSRI pri starejših bolnikih s težjim srčnim obolenjem na kardiološkem oddelku za rehabilitacijo, je pokazala, da imajo paroksetin, sertralin in fluoksetin zelo malo neželenih učinkov na srčno funkcijo in izkazujejo relativno varnost in učinkovitost, vendar pa je potrebna previdnost pri interakcijah z drugimi zdravili (17). SSRI kot tudi SNRI lahko povečajo tveganje za krvavitve in hiponatriemijo (sindrom neprimerenga izločanja antidiuretskega hormona), kar lahko predstavlja dodatno tveganje za zaplete pri srčnih bolnikih, ki imajo v terapiji pogosto antikoagulantne oz. antitrombotike in diuretike (12, 13). Paroksetin lahko med drugim poveča koncentracijo LDL holesterola za 11 %, kar lahko poveča tveganje za koronarno bolezen pri bolj ogroženih osebah (18). Citalopram in verjetno tudi escitalopram lahko poslabšata že od prej obstoječo bradikardijo in povzročita občasne posturalne hipotenzije. Uporaba mirtazapina, mianserina in agomelatina naj bi bila tudi relativno varna (11).

Previdnost je potrebna pri uporabi SNRI (venlafaksin, duloksetin), ki lahko zaradi svojega delovanja na noradrenergični sistem povzročijo hipertenzijo. Učinek venlafaksina na povečanje krvnega tlaka je odvisen od odmerka in je klinično pomemben pri visokih odmerkih (nad 200-300 mg/dan). Duloksetin naj bi glede na venlafaksin imel manj pojavnosti hipertenzije, vendar pa je kontraindiciran pri nenadzorovani hipertenziji (13). O pojavu hipertenzije poročajo tudi pri uporabi bupropiona in moklobemida (še posebno v kombinaciji s tiraminom) (11, 12, 13).

TCA lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo in tako izzovejo miokardni infarkt, pri visokih odmerkih delujejo antiaritmično podobno kot kinidin in preko antiholinergičnih učinkov lahko povečajo srčno frekvenco. Zato je uporaba TCA pri ishemični bolezni srca, vetrulkarnih aritmijah, angini pektoris, po nedavnem miokardnem infarktu in hipertenziji rezervirana le za primere, ko je res nujno potrebna (11). Uporaba amitriptilina je

kontraindicirana pri bolnikih, ki so preboleli miokardni infarkt, imajo motnje prevodnosti ali druge motnje srčnega ritma, ter pri bolnikih s koronarno srčno bolezni. Uporaba maprotilina je kontraindicirana po akutnem srčnem infarktu, uporaba doksepina pa pri akutnem miokardnem infarktu, atrioventrikularnem bloku ter pri sočasnem jemanju zdravil, ki podaljšujejo QT interval. Manj antiholinergičnih in kardiovaskularnih učinkov ima tianeptin, ki sicer po strukturi spada med TCA, vendar pa ima čisto drugačen način delovanja (pospešuje prevzem serotoninina v presinaptične nevrone) (13).

## 2.2.3 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

Benzodiazepini so relativno varni, vendar pa kontraindicirani pri akutni pljučni insuficienci. Prav tako je pri akutni pljučni insuficienci kontraindiciran klometiazol (11, 13). V postmarketinškem obdobju so bili opisani primeri kongestivnega srčnega popuščanja pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli pregabalin, ki ima med drugim dovoljenje za promet tudi za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje (13). Takšne reakcije so se večinoma pojavile pri starejših bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, ki so dobivali pregabalin za zdravljenje nevropske boleznine. Pregabalin je potreben pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Prenehanje njegove uporabe lahko reakcijo odpravi (11, 13).

## 2.2.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Učinki karbamazepina na srčno-žilni sistem so zelo redki, poročali so o spremembah srčnega prevajanja, hipertenziji in atrio-ventrikularnem bloku (19). Vendar pa v določenih primerih lahko povzroči ali poslabša elektrolitske motnje. Pri 4-21% bolnikov lahko povzroči hiponatremijo oz. intoksikacijo z vodo, kar lahko poslabša srčno popuščanje. Pomemben korektivni ukrep je omejitev vnosa vode (12). Okskarbazepin naj bi v več primerih povzročil hiponatremijo kot karbamazepin in v zelo redkih primerih naj bi povzročil tudi poslabšanje srčne prevodnosti (11, 12, 13). Za valproat obstajajo zelo redka poročila o učinkih na srčno-žilni sistem, zato je lahko zdravilo izbire. Prav tako naj bi bil varen za uporabo pri sočasni srčni bolezni lamotrigin (11, 12, 13). Litij redko povzroči klinično pomembne težave npr. aritmije, moteno delovanje sinusnega vozla predvsem pri starejših, pogosto pa so vidne EKG spremembe, ki ponavadi niso klinično pomembne (13). Benigni kardiovaskularni neželeni učinki se pojavljajo pri približno 20-30% bolnikov (11). Litij lahko povzroči tudi hiponatremijo in edeme in potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju nekaterih antihipertenzivov kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji), zaviralci kalcijevih kanalčkov, diuretiki, saj lahko dvignejo nivo litija v plazmi. Kontraindikacije za uporabo litija so težje bolezni srca in ožilja: oslabelo srce, okvare srčnega prevodnega sistema, ki se kažejo kot aritmije srca (13).

## 2.2.5 Zdravila za zdravljenje demence

Inhibitorji acetilholinesteraze lahko povzročijo bradikardijo, zaradi česar je pri njihovi uporabi potrebna previdnost pri bolnikih po miokardnem infarktu, z novo odkrito fibrilacijo atrijev, srčnim blokom druge ali višje stopnje, nestabilno angino pektoris, srčnim popuščanjem, posebej skupine III-IV po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji. (11, 13). Najbolj ugoden varnostni profil naj bi imel rivastigmin. Novejši pregled študij o varnosti uporabe

rvastigmina pri srčnih bolnikih je pokazal le skromno zmanjšanje srčnega utripa in nobenih primerov bradikardije ali EKG sprememb (20). Za uporabo memantina pri srčnih bolnikih pa zaenkrat še ni zadostnih podatkov, navajali so o pojavu hipertenzije, srčnega popuščanja, perifernih edemov, sinkope in tahičardije (11, 12, 13).

## 2.3 Epilepsija in psihofarmaki

Bolniki z epilepsijo imajo visoko prevalenco za duševne motnje, med njimi so najbolj pogoste depresija, anksioznost in psihoze (21). Vendar pa je uporaba psihofarmakov za zdravljenje duševnih motenj povezana tudi z določenim tveganjem za nastanek epileptičnih napadov (11, 12). Tveganje za epileptične napade lahko dodatno še povečajo naslednji dejavniki: nevrološke spremembe (poškodba glave, možganov, spremembe hematoencefalne bariere), odvajanje od depresorjev centralnega živčnega sistema (CŽS): alkohola in benzodiazepinov, cerebralna arterioskleroz, starost, zmanjšan očistek zdravil, telesne bolezni npr. maligna hipertenzija, slatkorna bolezen zdravljena z inzulinom ali hipoglikemiki ter polifarmacija. Za zdravljenje duševnih motenj pri bolnikih z epilepsijo se prednostno priporoča:

- antiepileptik s psihotropnimi lastnostmi npr. karbamazepin, lamotrigin, valproat,
- izogibanje zdravilom z visokim tveganjem za konvulzije npr. antipsihotiki, ki imajo večji potencial za znižanje praga za konvulzije zaradi svojih antihistaminičnih, antiserotonergičnih, sedativnih in antiadrenergičnih učinkov,
- počasno uvajanje psihofarmaka z nizkimi odmerki (prokonvulzivni učinek je ponavadi odvisen od odmerka) in spremeljanje njegove plazemske koncentracije, kjer je to klinično pomembno,
- spremeljanje bolnika s snemanjem elektroencefalografije (EEG).

Odmerjanje naj bo čim bolj poenostavljeni in priporočljivo se je izogibati polifarmaciji (11).

### 2.3.1 Antipsihotiki

Od antipsihotikov predstavljata največje tveganje za epileptične napade klozapin in klorpromazin, ki v Sloveniji ni več dostopen (11). Prokonvulzivni učinek klozapina je odvisen od odmerka. Pri odmerkih manjših od 300 mg je tveganje 1 %, med 300 in 600 mg je 2,7 %, nad 600 mg pa 4,4 % (11, 22). Zmerno tveganje imajo:

- alifatski in piperidinski fenotiazini, npr. promazin in levomepromazin,
- olanzapin (incidenca v predmarkentinskih študijah je bila 0,88%),
- kvetiapin (pregled študij nakazuje, da naj bi bil povezan z novo nastalimi epi napadi pri prokonvulzivnih stanjih) ter
- ziprazidon (incidenca v predmarkentinskih študijah je bila 0,4%).

Nizko tveganje izkazujejo amisulprid, sulpirid, aripiprazol, haloperidol, flufenazin, risperidon, cuklopentiksol (11, 12).

### 2.3.2 Antidepresivi

Med neželenimi učinki antidepresivov so nevrološki simptomi kot so tremor, akatizija, mioklonus, diskinezije, delirij in konvulzije zelo pogosti. Čeprav je celokupna incidenca epileptičnih napadov povzročenih z

antidepresivi manj kot 1%, predstavljajo konvulzije enega izmed bolj resnih neželenih učinkov. Poleg tega je potrebno upoštevati dejstvo, da je depresija ena izmed najbolj pogostih duševnih motenj pri bolnikih z epilepsijo (12). Trenutno še ni bila izvedena študija, ki bi primerjala tveganje za epileptične napade med posameznimi antidepresivi, znano pa je, da je povezava med epileptičnimi napadi in antidepresivi odvisna od odmerka (11). Počasno uvajanje antidepresiva dodatno zmanjša tveganje za konvulzije. Ker serotonin nima bistvene vloge pri razvoju epileptičnih napadov, imajo SSRI zelo nizek prokonvulzivni učinek. Prav tako naj bi nizko tveganje predstavljali inhibitorji MAO (moklobemid) in agomelatin. Reboxetin je še posebno dobra izbira tudi zaradi nizkega potenciala za interakcije med zdravili. Zmerno tveganje predstavljajo SNRI (venlafaksin, duloksetin) ter mianserin in mirtazapin. Vsi triciklični antidepresivi pa izkazujejo določeno tveganje za epileptične napade, izmed katerih naj bi bil najbolj prokonvulziven amitriptilin, najmanj pa doksepin (11, 12). Amitriptilin in maprotilin sta kontraindicirana za bolnike z epilepsijo ali nagnjenostjo za epileptične napade, medtem ko je za doksepin navedeno samo opozorilo. Visoko tveganje izkazuje tudi bupropion in sicer je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli epileptične napade (13). Antiepileptik lamotrigin se je izkazal za učinkovitega pri interiktalni depresiji in bipolarni depresiji in lahko predstavlja alternativno izbiro (11, 12, 13).

### 2.3.3 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

Benzodiazepini so odlični anksiolitiki kot tudi antiepileptiki za kratkoročno jemanje, saj toleranca oziroma odvisnost omeji njihovo uporabo na dolgi rok. Alternativa je lahko tudi antiepileptik pregabalin, ki se uporablja tudi za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje. Brez težav se lahko pri bolnikih z epilepsijo uporablja tudi melatonin, klometiazol in propranolol (11).

### 2.3.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Litij ima znaten prokonvulziven učinek pri predoziranju, ne pa pri standardnih odmerkih (11, 13). Karbamazepin ali valproat sta lahko ustrezejšji alternativi.

### 2.3.5 Zdravila za zdravljenje demence

Domnevajo se, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko konvulzivni napadi tudi odraz Alzheimerjeve bolezni. Pri uporabi donepezila je bila pogostost konvulzij manj kot 10 %, za rivastigmin pa so o pojavu epileptičnih napadov redko poročali. Za galantamin v kliničnih študijah ni bilo povečane incidence konvulzij v primerjavi s placeboom. V kliničnih študijah je bila pri uporabi memantina manjša frekvenca pojavljanja konvulzij kot pri placebou, v post-marketinškem obdobju pa so bila posamezna poročila o grand mal epileptičnih napadih (11, 12, 13).

## 2.4 Uporaba in odmerjanje psihofarmakov pri jetrnem in ledvičnem popuščanju

Jetrna oziroma ledvična okvara zaradi zmanjšane eliminacije zdravilnih učinkov iz telesa predstavljata povečani tveganji za neželene in toksične učinke zdravil, vključno s psihofarmaki. Pri jetrnem

popuščanju je potrebna previdnost pri učinkovinah, ki se obširno presnavljajo v jetrih, vključno z njihovimi aktivnimi presnovki. Priporoča se prilagajanje odmerkov glede na stopnjo okvare in spremeljanje jetrnih testov. Poleg tega se je pri hudi jetrni bolezni potrebno izogibati učinkovinam, ki lahko povzročijo prekomerno sedacijo in zaprtje. Pri ledvičnem popuščanju je potrebna previdnost pri učinkovinah, ki se pretežno izločajo preko ledvic. Njihovo odmerjanje prilagajamo glede na očistek kreatinina. Dodatno se je pri ledvičnem popuščanju bolje izogibati učinkovinam z znatno antiholinergično aktivnostjo (npr.: TCA, klozapinu), ker lahko povzročijo retenco urina in vplivajo na meritve sečnine in elektrolitov. Pri starejših bolnikih je potrebna še dodatna previdnost, saj serumski kreatinin oziroma jetrni testi niso nujno dober pokazatelj ledvičnega oziroma jetrnega popuščanja (11).

## 2.4.1 Antipsihotiki

Pri jetrnem popuščanju je predvsem potrebna previdnost pri klozapinu, olanzapinu, risperidonu in fenotiazinah. Aktivna bolezen jeter, progresivna bolezen jeter in odpoved jeter je kontraindikacija za klozapin (11, 12, 13). Opisani so bili primeri toksičnega hepatitisa z dramatično povišanimi vrednosti AST in z zgodnjim razvojem eozinofilije (23). Klozapin se sicer pri bolnikih z razvito stabilno boleznijo jeter lahko uporablja, vendar se morajo redno opravljati testi jetrnih funkcij. V primeru klinično pomembnega zvišanja jetrnih testov in simptomov zlatenice, je potrebno zdravljenje z njim prekiniti (11, 12, 13). Večina fenotiazinov, še posebno klorpromazin, je povezana z nastankom jetrne bolezni (holestatske zlatenice in mešane holestatske in hepatocellularne zlatenice), ki ponavadi nastopi v prvem mesecu zdravljenja in ni nujno odvisna od odmerka ali trajanje zdravljenja (11, 12). Pri olanzapinu so bile opažene tudi od odmerka odvisne, prehodne in asimptomatske povečane vrednosti AST in ALT (incidenca 2-10 %), pri uporabi risperidona pa so poleg povišanih vrednosti jetrnih testov (incidenca 1-4 %) poročali tudi o nastanku zlatenice in hepatotoksičnosti (11, 12, 13, 24, 25). Prilagajanje odmerkov pri jetrnem popuščanju je potrebno pri ziprazidonu, risperidonu, olanzapinu in kvetiapinu (11, 12, 13).

Pri ledvičnem popuščanju je potrebno prilagajanje odmerkov pri amisulpridu in sulpiridu, ki se pretežno izločata preko ledvic. Manjši odmerki se priporočajo za olanzapin (57 % se izloča preko ledvic, 30 % z blatom), kvetiapin pri hudem ledvičnem popuščanju, risperidon in paliperidon. Pri klozapinu se priporoča počasno večanje odmerka in v majhnih korakih, pri hudi ledvični okvari pa je njegova uporaba kontraindicirana. Zaželena je manjša previdnost pri uporabi haloperidola, cuklopentiksola in flupentiksola, saj je možna določena akumulacija učinkovin in njihovih aktivnih metabolitov (11, 12, 13). Za fenotazine ni zadostnih informacij, vendar pa se lahko akumulirajo, kar lahko povzroči sedacijo ali posturalno hipotenzijo (11).

## 2.4.2 Antidepresivi

Večina antidepresivov se v večji meri presnavlja preko jeter. SSRI so načeloma bolj varni od TCA, ki lahko zaradi zmanjšanega očistka povzročijo prekomerno sedacijo. Vendar pa je tudi pri SSRI potrebna previdnost in manjši odmerki. Najbolj varna izbira med SSRI je paroksetin in nižjih terapevtskih odmerkih, ki se sicer prav tako v veliki meri metabolizira preko jeter, vendar pa nima aktivnih presnovkov kot preostali SSRI. Od SNRI se za venlafaksin priporočajo za 25-50% manjši odmerki, za duloksetin pa se uporaba pri jetrni okvari odsvetuje.

Poleg povečanja razpolovnega časa duloksetina pri zmerinem jetrnem popuščanju za 2,3 krat in površine pod plazemske krivuljo (AUC) za 3,7-krat, je FDA v letu 2006 opazila, da duloksetin lahko povzroči hepatitis in zlatenico, kar predstavlja povečano tveganje za dodatne zaplete pri bolnikih z že obstoječo jetrno okvaro. Pri TCA se lahko plazemske koncentracije povečajo tudi na račun zmanjšane vezave na plazemske proteine. Občasno se lahko pri njihovi uporabi pojavi holestatska zlatenica. Za amitriptilin so opazili povečane plazemske koncentracije za 2 do 3-krat pri bolnikih s cirozo, zato se pri hudi jetrnih okvarah njegova uporaba odsvetuje. Tianeptin je zdravilo izbora pri bolnikih odvisnih od alkohola, saj so študije pokazale, da so pri bolnikih z odvisnostjo od alkohola spremembe farmakokinetičnih parametrov zanemarljive, tudi ko imajo sočasno jetrno cirozo. Pri jetrnem popuščanju se priporočajo tudi nižji odmerki mirtazapina, reboksetina, moklobemida in bupropiona. Za bupropion obstajajo tudi redka poročila o sprememnjeni jetrnih testih, jetri okvari in hepatotoksičnosti ter o podaljšanju razpolovnega časa aktivnih presnovkov pri cirozi jeter. Pri hudi jetrni okvari se odsvetuje uporaba mianserina (11, 12, 13).

Pri ledvičnem popuščanju je pri uporabi SSRI potrebna manjša previdnost pri citalopramu in escitalopramu (renalni očistek predstavlja približno 20% celokupnega očistka) in pri paroksetinu (pri hujši okvari ledvic se priporočajo odmerki in nižjem terapevtskem območju). Pri hudem ledvičnem popuščanju in pri bolnikih na hemodializi se priporoča zmanjšanje odmerka venlafaksina za 50 %, približno 1-10 % se ga namreč v nespremneni obliki izloči preko ledvic in 30 % kot glavni metabolit. Odmerkov duloksetina ni potrebno prilagajati pri blagem do zmerinem ledvičnem popuščanju, pri hudem ledvičnem popuščanju (očistek kreatinina Clcr <30 ml/min) pa je uporaba kontraindicirana (plazemske koncentracije duloksetina so se podvojile). Od TCA se pri hudi ledvični okvari odsvetuje uporaba amitriptilina. Za TCA se načeloma priporočajo nižji začetni odmerki ter počasno uvajanje. Priporoča se tudi zmanjšanje odmerkov tianeptina. Očistek mirtazepina se zmanjša za 33 % pri zmerinem ledvičnem popuščanju in 50 % pri hudi ledvični okvari. Za reboksetin se priporočajo nižji odmerki pri hudem ledvičnem popuščanju. Bupropion se v glavnem izloča z urinom v obliki presnovkov (85 %), zato se pri bolnikih z okvaro ledvic bupropion in njegovi aktivni presnovki lahko kopijo v obsegu, večjem od običajnega (11, 12, 13).

## 2.4.3 Zdravila za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti

Benzodiazepini se obsežno presnavljajo v jetrih in pri jetrnem popuščanju se lahko bistveno podaljša razpolovni čas glavne učinkovine in njenih aktivnih presnovkov, kar lahko povzroči prekomerno sedacijo in celo komo. Metabolizem lorazepama in oksazepam se pri jetrni okvari bistveno ne spremeni in pri nizkih odmerkih sta benzodiazepina izbire pri jetrnem popuščanju. Vezava zolpidema na plazemske proteine se zmanjša pri jetrnem popuščanju, razpolovni čas se lahko z 1,5 ure podaljša na 10 ur. Manjši odmerki so potrebni tudi za propranolol in klometiazol. Propranolol lahko med drugim poveča tudi tveganje za jetrno encefalopatijo. Pri hudi jetrni okvari se priporoča tretjino normalnega odmerka klometiazola in pozorno spremeljanje bolnika zaradi čezmerne sedacije, ki lahko prikrije začetne znake jetrne kome. Na splošno se ne priporoča uporaba melatonina: izkušenj namreč ni, objavljeni podatki pa kažejo na znatno

povišane ravni endogenega melatonina podnevi zaradi zmanjšanega očistka pri bolnikih z okvarjenimi jetri (11, 12, 13).

Med benzodiazepini se pri hudem ledvičnem popuščanju priporoča zmanjševanje odmerkov lorazepama za 50 % in oksazepama za 75 %, poleg tega pa se tudi priporoča previdnost pri tistih z aktivnimi presnovki, saj se lahko akumulirajo. Manjši odmerki so potrebeni tudi za pregabalin, njegov očistek je direktno proporcionalen očistku kreatinina. Odmerkov propranolola ni potrebno prilagajati. Pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta je pri ledvičnem popuščanju potrebnna previdnost, saj lahko zmanjšajo pretok krvi preko ledvic in glomerulno filtracijo, kar lahko dodatno poslabša ledvično funkcijo. Za melatonin se priporoča previdnost, saj učinkov ledvične insuficience katere koli stopnje na farmakokinetiko melatonina niso raziskovali (11, 12, 13).

## 2.4.4 Stabilizatorji razpoloženja (antiepileptiki, litij)

Uporaba karbamazepina je redko povezana z resnim obolenjem jeter, vendar pa so poročali o zlatenici, hepatitisu in spremenjenim jetrnim delovanjem. Med zdravljenjem s karbamazepinom je tako potrebno občasno spremljati vrednosti osnovnih jetrnih testov, zlasti pri starejših bolnikih in pri bolnikih z boleznimi jeter v anamnezi in če se delovanje jeter poslabša ali če se pojavi aktivna bolezen jeter, je potrebno zdravljenje takoj prekiniti. Odmerkov okskarbazepina ni potrebno prilagajati pri blagem do zmernem jetrnem popuščanju, pri hudem pa njegovo uporabo niso preučevali (11, 12, 13). Valproata se ne sme uporabljati pri bolnikih z aktivno bolezni jeter ali hudim jetrnim popuščanjem. Okvara jeter namreč zelo zmanjša očistek valproata (v študiji se je očistek valproata pri cirozi jeter zmanjšal za 50 %, pri akutnem hepatitisu pa za 16 %) (13). Pri bolnikih z jetrno okvaro je bila zmanjšana tudi vezava valproata na plazemske proteine, kar je povečalo plazemsko koncentracijo proste učinkovine za 2-3x. V tem primeru je spremljanje plazemske koncentracije valproata lahko zavajajoče, saj celokupna plazemska koncentracija valproata lahko ostane v mejah normale. Poleg tega je valproat lahko tudi hepatotoksičen (incidenca jetrne okvare je 1 na 10 000 primerov, z večjim tveganjem na začetku terapije). Odmerke lamotrigina je potrebno pri zmernem jetrnem popuščanju zmanjšati za 50 %, pri hudem pa za 75 %. Pomembno je prilagajati odmerke lamotrigina, saj njegovi prekoračeni odmerki predstavljajo povečano tveganje za pojav izpuščajev, med drugim za potencialno smrtno nevarne izpuščaje npr. Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo (11, 12, 13).

Manjši začetni odmerki (za polovico) in počasno uvajanje je priporočljivo pri okskarbazepinu. Izločanje valproata v nespremenjeni obliki preko ledvic predstavlja le 1,8 % celotnega očistka, vendar pa so prav tako poročali o porastu nevezanega valproata v plazmi, zato je potrebna manjša previdnost. Priporočajo se nižji odmerki lamotrigina pri hudem ledvičnem popuščanju (razpolovni čas naj bi se podaljšal s 25 na 50 ur) (12, 13, 14), vendar pa drugi vir navaja, da prihaja do akumulacije samo neaktivnega presnovka glukuronida, medtem ko ni sprememb v maksimalni plazemski koncentraciji (Cmax) in AUC glavne učinkovine (26). Litij je kontraindiciran pri ledvičnih boleznih, ki jih sprembla tudi ledvična nezadostnost (11, 12, 13). Literatura navaja odmerjanje zelo nizkih odmerkov litija (25-75 % normalnega odmerka)

vsak drugi dan ter pogosto spremljanje nivoja litija v krvi, če se njegovi uporabi ne moremo izogniti (27).

## 2.4.5 Zdravila za zdravljenje demence

Z inhibitorje acetilholinesteraze je glavna pot izločanja presnova v jetrih, zato je potrebna previdnost pri odmerjanju pri jetrnem popuščanju. Pri ledvičnem popuščanju je pri C<sub>lcr<9</sub> ml/min kontraindicirana uporaba galantamina zaradi pomanjkanja podatkov (renalni očistek galantamina predstavlja 20-25 % celokupnega očistka, od tega se 17-18 % izloči nespremenjenega). Memantin se po drugi strani zelo malo presnavlja v jetrih do neaktivnih presnovkov, njegova glavna pot izločanja je preko ledvic, zato se priporoča previdnost in prilaganje odmerkov pri ledvičnem popuščanju (11, 12, 13).

## 3 Zaključek

Izbira ustreznega zdravila za posameznega bolnika z več boleznimi tako predstavlja velik izziv za zdravnika in kliničnega farmacevta, ki s svojim znanjem o zdravilih lahko veliko pripomore k optimalni izbiri zdravila. Vedno se odločamo med razmerjem korist/tveganje in težimo k čim bolj varni in učinkoviti uporabi zdravil. Pri zdravljenju duševnih motenj pa lahko kljub optimalno izbranemu zdravilu, ta ne učinkuje tako kot bi si želeli, saj se vsak posameznik lahko drugače odzove na terapijo. Razlog večkrat tiči tudi v posameznikovem genetskem zapisu, ki v določeni meri vpliva na farmakološki odgovor na specifično zdravilo oziroma terapijo. Zato se pri zdravljenju duševnih motenj večkrat poslužujemo zdravila, za katerega je znano, da je v preteklosti bolniku že pomagalo in morebiti ni prva najboljša izbira za zdravljenje glede na njegove fiziološke karakteristike in sočasna obolenja. Prav tako je preplet enost sočasnih telesnih bolezni in duševne motnje zelo pogosto in izboljšanje simptomov duševne bolezni lahko izboljša tudi simptome telesne bolezni in obratno.

## 4 Literatura

1. Canales PL et al. Outcomes assessment of clinical pharmacy services in a psychiatric inpatient setting. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58:14
2. Rothschild JM et al. Medication safety in psychiatric hospital. Gen Hosp Psychiatry 2007; 29:156-162
3. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. Am J Manag Care 2007; 13(7 Suppl):S170-S177.
4. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. J Clin Psychiatry 2007; 68(Suppl 1):20-27.
5. Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2008; 373(9657):31-41.
6. Hasnain M et al. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. Prim Care Diabetes 2008; Epub:1-.
7. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004; 27(2):596-601.
8. Amiel JM et al. Addressing cardiometabolic risk during treatment with antipsychotic medications. Curr Opin Psychiatry 2008; 21(6):613-618
9. Kores Plesničar B. Osnove Psihofarmakoterapije. Univerza v Mariboru 2007; 58-59
10. Primožič S in ostali. Depresija in sladkorna bolezen. Zdrav Vestn 2008; 389-94
11. Bazire S. Psychotropic drug directory 2009. HealthComm UK; 218-282
12. www.thomsonhc.com, marec 2010
13. www.zdravila.net. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, marec 2010
14. Claes S et al. Pain in depression: implications for diagnosis and treatment. Psychiatrica Belgica 2006; N106/2

15. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, The Prescriber's guide. Cambridge University Press 2005
16. Kimmel et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *J Am Heart Ass* 2001; 104:1894-8
17. Askinazi C. SSRI treatment of depression with comorbid cardiac disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 135-6
18. Lara N et al. Increased cholesterol levels during paroxetine administration in healthy men. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1455
19. Labrecque et al. Carbamazepine induced atrioventricular block. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 572-3
20. Morganroth J et al. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 558-68
21. Hernandez P. Psychiatric disorders associated with epilepsy. *Medscape* 2010
22. Pacia, SV et al. Clozapine-related seizures: experience with 5629 patients. *Neurology* 1994; 44: 2247 -2249.
23. Thatcher GW et al. Clozapine-induced toxic hepatitis. *Am J Psychiatry* 1995; 152:296-7
24. Oyewole D et al. Jaundice associated with the use of risperidone in a case of senile dementia [letter]. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:179
25. Phillips EJ et al. Rapid onset of risperidone-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 843
26. Wootton R et al. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:23-27.
27. Gash AJ et al. Lithium augmentation in a case of renal impairment: risk vs. benefit. *J Affect Disord* 1995; 34:51-3.0

# Interakcije z zdravili za zdravljenje duševnih motenj

## Drug Interactions with drugs used to treat mental disorders

Alenka Premuš Marušič

**Povzetek:** Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju duševnih motenj izhajajo iz različnih skupin po ATC klasifikaciji, velikokrat je za uspešen terapevtski odziv potrebna kombinacija zdravil iz različnih skupin po ATC klasifikaciji. Pri sočasni uporabi več različnih zdravil hkrati se poveča verjetnost nastanka interakcij med zdravili. Interakcije med zdravili so pogoste tudi pri zdravilih za zdravljenje duševnih motenj. Članek podaja pregled interakcij z antipsihotiki, anksiolitiki, hipnotiki in antidepresivi.

**Ključne besede:** interakcije med zdravili, antipsihotiki, anksiolitiki, antidepresivi, duševne motnje

**Abstract:** Drugs used to treat mental disorders are classified in various groups in the ATC classification. Often for a successful therapeutic response a combination of drugs from various groups in the ATC classification is needed. The combined use of several different drugs simultaneously increases the likelihood of drug interactions. Interactions between drugs are also common in medicines to treat mental disorders. This article gives an overview of interactions with antipsychotics, anxiolytics, hypnotics and antidepressants.

**Keywords:** interactions between drugs, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, antidepressants, mental disorders

### 1 Uvod

Duševne motnje so širok pojem, ki zajema stanja motenega mišljenja, čustvovanja in vedenja. Povzroča jih zapleteno medsebojno delovanje telesnih, duševnih, družbenih, kulturnih in dednih vplivov (1). Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju duševnih motenj izhajajo iz različnih skupin po ATC (Anatomsko-Terapevtsko-Kemijska) klasifikaciji, razdelimo jih na več podskupin. Osnovne podskupine do 4 stopnje ATC klasifikacije so naslednje (2):

N05 – Psiholeptiki

N05A – Antipsihotiki

N05B – Anksiolitiki

N05C – Hipnotiki in sedativi

N06 – Psihoanaleptiki

N06A – Antidepresivi.

Za uspešen terapevtski odziv pri zdravljenju duševnih motenj je velikokrat potrebna kombinacija zdravil iz različnih skupin po ATC klasifikaciji. Pri sočasni uporabi več različnih zdravil hkrati se poveča verjetnost nastanka interakcij med zdravili. Interakcije so le ena izmed težav, povezanih z zdravili, a tudi zelo pomembna težava, ki potrebuje pozornost tako farmacevta kot zdravnika v procesu zdravljenja bolnika. Interakcija med zdravili pomeni, da istočasno uživanje dveh ali več zdravil privede do kombinacije njihovih učinkov v telesu bolnika. Največkrat se zgodi, da je posledica interakcij spremenjen učinek zdravil (eno zdravilo spremeni učinek drugemu zdravilu). Zdravila imajo lahko na organizem podobne učinke (sinergizem, aditivnost učinkov, potenciranje učinka) ali nasprotnе učinke (antagonizem) (3). Poznamo različne vrste interakcij med zdravili: fizikalne in kemične interakcije med zdravili, farmakodinamične interakcije med zdravili in

farmakokinetične interakcije med zdravili. Posledica fizikalnih in kemičnih interakcij je lahko tvorba kompleksov. Vzroki za farmakokinetične interakcije so: spremembe pH v prebavnem traktu, spremembe v motiliteti prebavnega trakta, izpodirvanje iz plazmatskih proteinov, encimski inhibiciji ali indukciji, spremembe v pretoku krvi skozi jetra, spremembe pH urina, spremembe v ledvičnem delovanju ipd. Posledice farmakodinamičnih interakcij so: aditivno ali sinergistično delovanje, antagonistično delovanje, spremembe v mehanizmu prenosa, motnje v elektrolitskem ravnotežju ipd. (4). Pomembno je ločiti tudi med pogostostjo potencialnih interakcij med zdravili in med pogostostjo interakcij med zdravili, ki so klinično pomembne. Pri bolnikih, ki jemljejo 5 zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo pri 50 % bolnikih. Pri bolnikih, ki jemljejo 8 zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo že pri 100 % bolnikih. Klinično pomembne interakcije se pojavijo pri 20 % teh bolnikov (5).

### 2 Antipsihotiki

Antipsihotiki predstavljajo eno ključnih skupin moderne psihofarmakologije. Danes poznamo klasične oziroma tipične antipsihotike (znane tudi kot nevroleptike oziroma antagoniste dopaminskih receptorjev) in novejše atipične antipsihotike (antagoniste serotoninskih in dopaminskih receptorjev) (6).

Zvišana raven možganskega dopamina povzroča psihopatološko simptomatiko, blokada postsinaptičnih dopaminskih receptorjev s klasičnimi antipsihotiki pa te simptome omili oziroma jih odpravlja. Klinično delimo klasične antipsihotike v močne (poznane tudi kot incizivne, visokotentne) in v šibke (bazalne, nizkotentne). Močni

antipsihotiki imajo veliko afiniteto do dopaminskih receptorjev, zato že ob manjših odmerkih dosegajo antipsihotični učinek. Močni klasični antipsihotiki blokirajo predvsem D2 receptorje, zato so antiholinergični, antihistaminski in antiadrenergični neželeni učinki manj izraženi, pogosteje pa opazujemo ekstrapiramidne neželene učinke in zvišane vrednosti prolaktina v krvi. Poleg dopaminskih (predvsem D2) klasični antipsihotiki zasedajo torej še adrenergične (predvsem 1), histaminske (H1), muskarinske (M1) in v manjši meri tudi serotoniniske postsinaptične receptorje. Od profila vezave na receptorje različnih nevrotransmiterskih sistemov so odvisni tudi učinki zdravila.

Šibki antipsihotiki dosežejo terapevtski učinek šele ob večjih odmerkih. Poleg dopaminskih receptorjev, do katerih pa imajo manjšo afiniteto, praviloma zasedajo še adrenergične, histaminske in holinergične receptorje. Fenotiazini so razdeljeni v podskupine glede na stransko verigo: alifatsko (promazin, levopromazin), piperidinsko (tiroidazin) in piperazinsko (flufenazin). Tioksantsenska predstavnika sta klopentiksol in flupentiksol. Od butirofenonov je najbolj znan haloperidol, od benzamidov pa sulpirid.

Blokada dopaminskih receptorjev povzroča antipsihotično delovanje, ekstrapiramidne neželene učinke (motorično in psihično akatizijo, distonijo, diskinezijo ter parkinsonizem -tremor, bradikinezijo oziroma akinezijo, rigidnost) in pospešeno izločanje prolaktina. Blokada dopaminskih receptorjev domnevno lahko povzroča tudi negativno simptomatično. Blokadi adrenergičnih receptorjev pripisujemo kardiovaskularne neželene učinke (ortostatsko hipotenzijo, slabost, vrtoglavico, sinkope, motnje srčnega ritma s tahikardijo) in spolne motnje. Z blokado histaminskih receptorjev klasični antipsihotiki delujejo sedativno. Tako povzročajo utrujenost in zaspanost.

Antihistaminsko delovanje povzroča tudi povečanje telesne mase in hipotenzijo. Blokada acetilholinskih receptorjev v možganih sicer omili ekstrapiramidno simptomatično, vendar lahko zmanjša antipsihotični učinek zdravila oziroma včasih celo poslabša psihozo. Antiholinergično delovanje slabša kognitivne funkcije in predvsem pri starejših ter pri bolnikih s komorbidno telesno boleznjijo lahko povzroči farmakogeno delirantno epizodo (6). Na periferiji se antiholinergični neželeni učinki kažejo kot izsušenost ustne sluznice zaradi zmanjšane salivacije, motnje očesne akomodacije, midriaza, retenga urina, sinusna tahikardija, zmanjšana bronhialna sekrecija in zmanjšano znojenje. Atipični antipsihotiki blokirajo serotonininske receptorje v večji meri kot dopaminske in zato le redko povzročajo ekstrapiramidne simptome. Klozapin je prvi znani antagonist serotonininskih in dopaminskih receptorjev. Tako kot vsi kasneje razviti atipični antipsihotiki blaži oziroma odstrani psihotične simptome enako uspešno kot klasični antipsihotiki, ob tem pa skoraj ne povzroča ekstrapiramidne simptomatične. Farmakološki profil atipičnih antipsihotikov vključuje torej njihovo večjo afiniteto za serotonininske receptorje (predvsem 5HT2) in nekoliko manjšo za dopaminske (predvsem D2). Atipični antipsihotiki se vežejo tudi na receptorje drugih nevrotransmiterskih sistemov. Risperidon, olanzapin in kvetiapin v različnih medsebojnih razmerjih blokirajo dopaminske in serotonininske receptorje, delno pa tudi receptorje 1, H1 in M1. Atipični antipsihotiki kažejo dobro antipsihotično aktivnost (agonizem D2) in odpravljajo tudi negativne simptome. Večinoma ne povzročajo ekstrapiramidne simptomatične, ne zvišujejo nivoja prolaktina in skorajda ne povzročajo sedacije (6).

Čreslovine kave in prvega čaja tvorijo lahko z antipsihotiki težko topen kompleks, iz katerega se učinkovina sprošča počasi, optimalen učinek se doseže zakasnjeni. Kofein poveča serumsko koncentracijo

**Preglednica 1:** Interakcije zdravil z antipsihotiki (7, 8, 9).

**Table 1:** Drug interactions with antipsychotics (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
anestetiki	večji hipotenzivni učinek
antacidi	zaradi adsorbcije se zniža serumska koncentracija fenotiazinov
antiaritmiki	večja verjetnost ventrikularnih aritmij v kombinaciji z zdravili, ki podaljšujejo QT-interval (amiodaron, prokainamid)
protimikrobná zdravila	rifampicin pospeši metabolizem haloperidola, plazemska koncentracija haloperidola ze zmanjša
antidepresivi	- večja verjetnost aritmij v kombinaciji s TCA, fenotiazini, klozapinom - fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin in sertralin zvišajo koncentracijo klozapina v plazmi - fluvoksamin zviša koncentracijo olanzapina v plazmi - fluoksetin zviša koncentracijo haloperidola v plazmi
antiepileptiki	- karbamazepin zviša metabolizem haloperidola, olanzapina in risperidona, zato se njihova plazemska koncentracija zniža - kombinacija olanzapina in valproata - večja verjetnost nevtropenije
antihistaminiki	terfenadin - večja verjetnost ventrikularnih aritmij
antiholinergiki	biperiden - ojačajo se antiholinergični učinki antipsihotikov: motnje vida, suha usta, konstipacija, kognitivne motnje
antivirotiki	ritonavir zviša plazemska koncentracijo klozapina
β-blokatorji	hkratna uporaba propranolola in klorpromazina - plazemska koncentracija obeh učinkov se povrh
benzodiazepini	- večji sedativni in antipsihotični učinek, možen pojav parodoksne dezinhibicije (huda tesnoba, motorični nemir) - v kombinaciji s klozapinom - neželeni učinki klozapina se hitreje izrazijo (respiratorna depresija, hipersalivacija, hipotenzija)
ACE inhibitorji in sartani	- ojačanje simptomov ortostatske hipotenzije - klozapin - nevarno veliki padci krvnega tlaka - klorpromazin - možne težke posturalne hipotenzije
NSAR	indometacin v kombinaciji s haloperidolom - zmedenost in zaspanost

klozapina. Nikotin pospešuje metabolizem antipsihotikov – inducira izoencime CYP1A2. V primerjavi z nekadilci imajo kadilci 2 do 3-krat višji klirens antipsihotikov. Pri kadilcih je potrebno odmerek antipsihotika ustrezno povečati. Alkohol lahko zniža plazemske koncentracije antipsihotikov. Zniža se tudi nivo prolaktina in sledi klinično poslabšanje (4).

## 3 Anksiolitiki in hipnotiki

Anksiolitiki so najpogosteje uporabljana psihotropna zdravila. Benzodiazepine najpogosteje uporabljamo zaradi njihovega anksiolitičnega, sedativnega in hipnotičnega učinka. Uporabljamo jih tudi kot antiepileptike ali antikonvulzive, anestetike in mišične relaksante. So zdravila prve izbiro pri obravnavi odtegnitvene reakcije po daljšem uživanju psihoaktivnih snovi, ki povzročajo odvisnost. Benzodiazepini, ki se pri nas uporabljajo so: diazepam, flurazepam, oksazepam, lorazepam, alprazolam, midazolam, klonazepam, bromazepam, kalijev klorazepat, klobazam, medazepam, cinolazepam in hipnotik nitrazepam. Hipnotik zolpidem sicer ne spada v skupino benzodiazepinov, vendar se je zaradi učinkovitosti in varnosti uveljavil tudi pri nas. Biološka uporabnost zolpidema je približno 70%, vrh plazemske koncentracije doseže v eni do dveh ur. Ima zelo kratko razpolovno dobo (1 do 3 ure) in nima aktivnih metabolitov. Čeprav zaseda benzodiazepinske receptorje predvsem v možganih (ne pa na periferiji), nima miorelaksantnega in antikonvulzivnega delovanja. Ne povzroča še večje nespečnosti ob odtegnitvi (rebound insomnia) in tolerance.

Osnova anksiolitičnega učinka benzodiazepinov je njihovo delovanje na gabaergični nevrottransmiterski sistem. Benzodiazepin alprazolam poleg delovanja na GABA-A receptorski sistem vpliva tudi na noradrenergičnega, deluje antipanično in antidepresivno. Pri zdravljenju z benzodiazepini moramo poznavati in upoštevati številne farmakokinetične lastnosti posameznih zdravil. Po peroralnem vnosu se različno hitro, vendar običajno v celoti absorbirajo iz prebavil. Hkratno prejemanje antacidov oziroma hrane pa to absorbcojo zmanjša (10, 6). Absorbacija diazepama je po intramuskularni aplikaciji relativno počasna, hitrejša je skozi prebavila. Zato je tudi v urgentnih primerih peroralna aplikacija diazepama popolnoma ustrezna. Fluoksetin,

sertralin, nefazodon, estrogeni, disulfiram in cimetidin se metabolizirajo z oksidacijo ter tako kompetitivno upočasnijo razgradnjo 2-ketobenzodiazepinov in triazolobenzodiazepinov, katerih koncentracije v krvi narastejo. Po drugi strani pa carbamazepin in drugi antikonvulzivi ter kajenje pospešijo metabolizem benzodiazepinov in s tem znižujejo njihovo koncentracijo v krvi. Flumazenil je kompetitivni antagonist benzodiazepinskih receptorjev. Apliciran intravenozno odpravi neželene učinke prevelikih odmerkov benzodiazepinov, ne pa depresornih učinkov etanola, barbituratov in opioidov.

## 4 Antidepresivi

Antidepresivi so skupina zdravil z različno kemijsko strukturo in različnimi mehanizmi delovanja, skupno pa jim je ugodno delovanje na simptome depresije: izboljšanje razpoloženja in voljno-nagonskih funkcij, uravnovešenje psihomotorike, spanja, apetita in vegetativnih funkcij, zmanjšanje tesnobe in strahu ter odpravljanje depresivnih miselnih vsebin (6).

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), ki jih pri nas skoraj ne uporabljamo več, irreverzibilno zavrejo delovanje monoaminooksidaze tipa A (MAO-A) in monoaminooksidaze tipa B (MAO-B). Neselektivne zaviralce MAO so zaradi močnih hipertenzivnih kriz, nujne ustrezne diete in toksičnih učinkov na jetra postopoma zamenjali drugi, bolj varni antidepresivi. Eden od teh je reverzibilni zaviralec MAO – A moklobemid (6).

Triciklični antidepresivi (TCA) poleg zaviranja ponovnega privzema noradrenalina, dopamina in serotonina delujejo tudi na muskarinske holinergične receptorje (M1), histaminske (H1) in adrenergične ( $\alpha_1$ ) receptorje v centralnem in periferternem živčevju. Blokada teh receptorjev povzroča številne neželene učinke in interakcije z učinkovinami, ki delujejo na iste sisteme. Triciklični antidepresivi se večinoma metabolizirajo preko encima CYP2D6, kar je tudi vzrok nekaterih farmakokinetičnih interakcij (11). Razen maprotilina se ostali v več kot 80% vežejo na albumine v krvi in se dobro topijo v maščobah. Imajo relativno dolg razpolovni čas (od 10 do 70 ur), kar dopušča, da se aplicirajo le enkrat na dan (6, 10). Pri tricikličnih antidepresivih so zaradi neselektivnega delovanja pogoste farmakodinamske interakcije.

**Preglednica 2:** Interakcije zdravil z Anksiolitiki in hipnotiki (7, 8, 9).

**Table 2:** Drug interactions with anxiolytics and hypnotics (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
opioidni analgetiki	večji sedativni učinek
anestetiki	večji sedativni učinek
antimikotiki	itrakonazol, ketokonazol in flukonazol zvišajo koncentracijo midazolama (podaljšan sedativni učinek)
antihistaminiki	večji sedativni učinek
antihipertenzivi	- večji hipotenzivni učinek - v kombinaciji z $\alpha$ -blokatorji večji sedativni učinek
antipsihotiki	večji sedativni učinek
antivirotiki	- nelfinavir poveča možnost podaljšane sedacije v kombinaciji z midazolatom - indinavir zviša verjetnost podaljšane sedacije v kombinaciji z alprazolatom ali midazolatom - ritonavir zviša koncentracijo alprazolama, diazepama, flurazepama, midazolama in zolpidema v plazmi (nevarnost težke sedacije in respiratorne insuficience) - ritonavir zviša koncentracijo drugih anksiolitikov in hipnotikov
protimikrobnna zdravila	- eritromicin, klaritromicin znižata metabolizem midazolama (zviša se koncentracija midazolama v plazmi – močna sedacija) - izoniazid zniža metabolizem diazepama - rifampicin zviša metabolizem diazepama

## Interakcije z zdravili za zdravljenje duševnih motenj

**Preglednica 3:** Interakcije z antidepresivi iz skupine SSRI (7, 8, 9).

**Table 3:** Interactions with antidepressants in the SSRI group (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
antikoagulanti	v kombinaciji z varfarinom večja verjetnost krvavitev
analgetiki	- tramadol - večja verjetnost toksičnosti na CŽS - acetilsalicilna kislina, NSAR - večja verjetnost krvavitev
drugi antidepresivi	MAO inhibitorji - učinek SSRI na CŽS se zviša (nevarnost močne zastrupitve, SSRI se lahko predpiše komaj po dveh tednih po koncu jemanja MAO inhibitorjev in obratno); v kombinaciji s šentjanževko se zviša serotoninergičen učinek
antiepileptiki	- antagonistično delovanje - znižan učinek antiepileptikov - v kombinaciji s fluoksetinom ali fluvoksaminom se koncentracija karbamazepina ali fenitoina v plazmi zviša
antihistaminiki	- z astemizolom se zviša verjetnost aritmij - kombinacija s fluoksetinom in fluvoksaminom zviša verjetnost aritmij
antipsihotiki	- fluoksetin, paroksetin ali sertralin zvišajo koncentracijo klozapina v plazmi - fluoksetin zviša koncentracijo haloperidola ali risperidona v plazmi
selektivni agonisti 5HT1 - receptorjev	s sumatriptanom je večja verjetnost toksičnosti za CŽS
teofilin	fluvoksamin zviša plazemska koncentracijo teofilina

**Preglednica 4:** Interakcije zdravil z antidepresivi iz skupine TCA (7, 8, 9).

**Table 4:** Drug interactions with antidepressants in the TCA group (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
analgetiki	- tramadol - večja verjetnost krčev, večja toksičnost za CŽS - opioidni analgetiki - večji sedativni učinek
antikoagulanti	lahko se zviša ali zniža antikoagulantni učinek (odvisno od izbire tricikličnega antidepresiva)
antiaritmiki	amiodaron in antiaritmiki, ki podaljšujejo QT-interval - večja verjetnost ventrikularnih aritmij
protimikrobná zdravila	rifampicin zniža plazemska koncentracijo tricikličnih antidepresivov (posledica je manjši antidepresivni učinek)
antiepileptiki	zniža se antikonvulzivni učinek antiepileptikov, zniža se koncentracija TCA v plazmi (manjši antidepresivni učinek)
antihipertenzivi	na splošno se antihipertenzivni učinek poveča
antihistaminiki	- zveča se antimuskarinski in sedativni učinek - terfenadin - večja verjetnost ventrikularnih aritmij
antipsihotiki	- fenotiazin - večji antimuskarinski učinek - zviša se plazemska koncentracija MAO
antivirotiki	zviša se plazemska koncentracija TCA
simpatikomimetiki	- adrenalin (sistemska aplikacija) - hipertenzija in aritmije - noradrenalin - hipertenzija

Pomembne so tudi interakcije na nivoju metabolizma, rezultat pa je ponavadi višja plazemska koncentracija tricikličnih antidepresivov (11).

Selektivni zaviralci prevzema serotoninina (SSRI) so danes največkrat predpisana skupina antidepresivov. Pri nas so registrirani naslednji antidepresivi iz te skupine: fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, citalopram in paroksetin. Način delovanja je takšen, kot smo ga opisali pri TCA, le da gre tokrat v načelu samo za zaviranje privzema serotoninina. Medtem ko amitriptilin (TCA) približno v enaki meri zavira privzem noradrenalina in serotonin, fluoksetin (SSRI) dvestokrat bolj zavre privzem serotoninina kot noradrenalina. Tianeptin je ravno tako kot vsi že omenjeni antidepresivi učinkovit pri odpravljanju depresivne simptomatike. Zanimivo pri tianeptinu pa je, da za razliko od vseh omenjenih veča ponovni privzem serotoninina in tako manjša njegovo koncentracijo v sinapsi (6). SSRI delujejo selektivno na serotonininski sistem, a kljub temu pogosto vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Pri SSRI (zlasti fluoksetin in fluvoksamin) prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Zavirajo namreč aktivnost citokromnih P450 encimov, ki so pomembna pot metabolizma številnih drugih učinkovin. Do resnih neželenih učinkov, vključno s serotonininskim sindromom

lahko pride tudi ob souporabi zdravil, ki imajo agonističen učinek na serotonininski sistem (11).

## 5 Zaključek

Interakcije med zdravili se pojavljajo z vsemi skupinami zdravil za zdravljenje duševnih motenj. Posebna pozornost je potrebna pri kombiniraju antipsihotikov, anksiolitikov in antidepresivov med seboj. Pri polipragmatičnih bolnikih je potrebna še posebna previdnost, saj zdravila za zdravljenje duševnih motenj vstopajo v interakcije z analgetiki, antihipertenzivi, antihistaminiki, antiaritmiki in ostalimi zdravili, ki se uporabljajo večinoma kot kronična terapija (daljši čas). Med zdravili, ki se uporabljajo le za akutno zdravljenje (krajši čas) so pomembne interakcije z antimikotiki. Interakcijam med zdravili se lahko v veliki meri izognemo s pomočjo pregleda interakcij z ustreznimi podatkovnimi bazami in s pregledom Povzetkov glavnih značilnosti zdravil. Ker lahko nekatere interakcije predvsem z antipsihotiki in antidepresivi ogrožajo življenje bolnikov, je nasvet farmacevta zdravniku glede ustrezne farmakoterapije pravilen pristop za optimizacijo terapije bolnika.

## 6 Literatura

1. Veliki zdravstveni pomočnik. Duševne motnje. Založba mladinska knjiga. 2000, strani: 387-454
2. Register zdravil RS. <http://www.ivz.si/> (dostopno april 2010)
3. Erjavec F., Budihna M. Medsebojno delovanje zdravil. Medicinska fakulteta Ljubljana, 1981.
4. Pečar M. Interakcije nevroleptikov z drugimi učinkovinami. Nevroleptično zdravljenje, Psihatrična bolnišnica Begunje, oktober 1995.
5. Delafuente J. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Oncology/Hematology 48 (2003): 133–143.
6. Rebolj K. Psihatrični vademekum. Psihatrična bolnišnica Begunje. 2002
7. Vrhovac B. Farmakoterapijski priručnik. 5 izdanje. Medicinska naklada Zagreb, 2007. strani: 681-735.
8. Stockley I. Drug interactions. Fifth Edition. Pharmaceutical Press, London, 1999
9. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani april 2010: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
10. Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC). V: Baza podatkov o zdravilih. Upravljalec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://www.zdravila.net/>.
11. Roškar R. Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili. SFD, Farmacevtski vestnik 2006, 251-257.

# Farmacevtska skrb pri duševnih boleznih

Tjaša Abram, Nataša Ignatov

**Povzetek:** Farmacevt v javni lekarni se vse pogosteje srečuje z bolniki, ki imajo duševne motnje zaradi naraščanja prevalence teh bolezni. Za zdravljenje imamo na razpolago zdravila, ki so učinkovita le, če jih bolniki redno in pravilno jemljejo. Farmacevti imamo obsežno znanje o zdravilih. Za uspešno izvajanje farmacevtske skrbi moramo imeti tudi dovolj znanja o duševnih motnjah in poznati večine komunikacije z duševnimi bolniki. Duševna motnja je začasna ali trajna motnja v delovanju možganov, ki se kaže kot spremenjeno mišljenje, čustvovanje, zaznavanje, vedenje ter dojemanje sebe in okolja. Učinkovine z delovanjem na živčevje predstavljajo 18% delež v številu ambulantno predpisanih receptov.

**Ključne besede:** farmacevtska skrb, duševne bolezni, antidepresivi, antipsihotiki, neželeni učinki

## 1 Uvod

SZO definira duševno zdravje kot stanje dobrega počutja, v katerem posameznik razvija svoje sposobnosti, se spoprijema s stresom v vsakdanjem življenju, učinkovito in plodno dela in prispeva v svojo skupnost(1). Področje duševnega zdravja je eden izmed glavnih javnozdravstvenih problemov na ravni EU, saj za eno od duševnih motenj zbolj letno več kot desetina Evropejcev. Pogost izid duševne bolezni je samomor. V Sloveniji sta najpogostejši motnji med splošno populacijo depresija in anksioznost, najpogostejši razlog za hospitalizacijo pa shizofrenija. Slovenija ima tudi enega najvišjih količnikov samomora v EU(2). V prispevku se zato osredotočamo predvsem na antidepresive in antipsihotike.

Farmacevti v javnih lekarnah lahko sodelujemo pri preventivi duševnih bolezni in pri prepoznavanju teh. Najpomembnejša je naša vloga pri zdravljenju duševnih bolezni, kjer bolnikom s svetovanjem pomagamo pri varni in učinkoviti rabi zdravil. Ob prvi izdaji zdravila mora bolnik prejeti informacije o delovanju zdravila, nastopu učinka, neželenih učinkih in pomembnosti rednega jemanja zdravila. Ob naslednjih obiskih preverjam težave, ki so se pojavile pri zdravljenju: neželene učinke, izpuščanje odmerkov, prekinitev zdravljenja. Z dobrim svetovanjem lahko vzpostavimo z bolnikom zaupljiv odnos, ki priomore k rednemu jemanju zdravila.

## 2 Poraba zdravil za zdravljenje duševnih motenj v Sloveniji

Poraba zdravil za zdravljenje duševnih motenj, predvsem antidepresivov in antipsihotikov, v Sloveniji močno narašča. V letu 2008 je bilo v skupini N predpisanih 2,80 milijona Rp, od tega 1,45 milijona v skupinah N05 in N06, kar predstavlja nekaj več kot 9% vseh ambulantno predpisanih receptov. Vrednost teh zdravil je bila 47,7 milj. EUR. Ta zdravila je izdalо 822 magistrov farmacije v javnih lekarnah v Sloveniji, kar pomeni povprečno 1765 receptov vsak v enem letu. Če porabo teh zdravil izrazimo v številu DDD vidimo, da je med letoma 2007 in 2008 v skupini N06A poraba narasla za 10%, v skupini N05A pa za 6% (3).

## 3 Farmacevtska skrb

Farmacevtska skrb je opredeljena kot odgovorno zagotavljanje zdravljenja z zdravili, za doseganje pozitivnih končnih izidov, katerih namen je optimizirati bolnikovo kakovost življenja povezano z zdravjem in se jo lahko izvaja v lekarni (4). Koncept FS je v prvi vrsti namenjen skupinam bolnikov, ki so bolj dovzetni za nastanek težav povezanih z zdravili. To so kronični bolniki, bolniki ki uporabljajo veliko število zdravil, starejši, mladostniki in otroci. Cilj FS je doseganje optimalnih kliničnih izidov zdravljenja z zdravili in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Bolniki z duševnimi obolenji so skupina, ki jo moramo obravnavati še posebej skrbno. Komunikacija z njimi je pogosto otežena, ker se sramujejo svoje bolezni, so socialno izolirani, družba ima do njihove bolezni odklonilen odnos. Predpisana imajo zdravila z mnogimi neželenimi učinki, ki so pogosto vzrok za opustitev zdravljenja in nesodelovanje bolnikov pri farmakoterapiji. Bolniki si želijo praktičnih informacij o zdravilu: ali smejo tableto prelomiti, ali lahko vozijo avto, ali smejo popiti kozarec vina.

### 3.1 Svetovanje ob izdaji zdravila

Duševni bolnik, ki se v lekarni oglasi z receptom, mora dobiti naslednje informacije:

- Informacije o zdravilu:** bolniku na preprost način razložimo način delovanja zdravila, kako naj zdravilo zaužije glede na obroke hrane, ali je dovoljeno prelomiti tableto ali jo zdrobiti, ali naj odmerke jemlje zjutraj ali zvečer in ali naj odmerke postopno dviguje. Posebej opozorimo na prepovedano, oziroma odsvetovano uživanje alkohola.
- Kako dolgo jemati zdravilo:** bolnik mora biti seznanjen, da lahko pričakuje učinke zdravila šele po 2-4 tednih, za uspešnost zdravljenja pa je potrebno dolgotrajno jemanje, odvisno od tega, ali se je bolezen pojavila prvič ali ponovila.
- Neželeni učinki:** pri bolniku se običajno pojavijo prej kot učinki zdravil, zato jih bolniku ne smemo zamolčati ali zmanjševati njihovega pomena. Nekateri neželeni učinki antipsihotikov, kot so

ekstrapiramidni sindrom lahko bolnika in okolico zelo prestrašijo. Nekatere neželenne učinke bolniki tudi zamolčijo in jih moramo o njih vprašati. V primeru hujših težav bolnika napotimo k zdravniku.

- d) *Pregled sočasne terapije in ugotavljanje interakcij:* bolniki z duševnimi boleznimi, posebno starejši, imajo pogosto predpisanih več zdravil hkrati. Ob izdaji zdravil preverimo kombinacije, ki jih bolnik prejema na recept ali kupuje brez recepta. Depresija pogosto spremlja nekatere druge bolezni: diabetes, bolezni srca, KOPB, rakave bolezni. Ti bolniki imajo običajno predpisanih več zdravil in s tem narašča verjetnost interakcij. Antipsihotiki se v zadnjem času predpisujejo tudi za druga stanja, predvsem starejšim bolnikom z demenco.
- e) *Vpliv na psihofizične sposobnosti:* vsa zdravila, ki imajo centralne učinke lahko vplivajo na bolnikove psihofizične sposobnosti, posebno na začetku zdravljenja. V primeru, da bolnikovo počutje ni dobro, naj se izogiba opravilom, ki zahtevajo večjo zbranost.
- f) *Preverjanje rednega jemanja zdravil:* zdravila bodo bolnikom koristila le, če jih bodo redno jemali. Zaradi tega je zelo pomembno, da bolnika povprašamo po rednem jemanju, preverimo, kako pogosto prihaja po nove recepte in ga s primernimi vprašanji spodbudimo, da sam pove koliko odmerkov resnično zaužije. Bolnika ne smemo kritizirati, pač pa ga poskušamo spodbuditi k rednemu jemanju s tem, da mu razložimo koristi in cilje farmakoterapije. Svetujemo mu, da jemanje zdravila poveže z nekim drugim opravilom npr. zajtrk, odhod v posteljo, umivanje zob.
- g) *Ugotavljanje izidov zdravljenja:* bolnika vprašamo o učinkih zdravila, ali je prišlo do izboljšanja, ali je zadovoljen z učinkom zdravila. V primeru, da bolnik ni opazil učinkov zdravila in je zdravilo redno jemal, mu svetujemo pogovor z njegovim zdravnikom.
- h) *Svetovanje o zdravem načinu življения:* je sestavni del svetovanja ob izdaji zdravil. Opustitev kajenja, alkohola in izboljšanje telesne aktivnosti lahko zelo izboljšajo rezultate zdravljenja in zmanjšajo neželenne učinke zdravil. Res pa je, da je včasih lažje redno jemati zdravila kot pa opustiti slabe navade.
- i) *Bolnike opozorimo,* da nikoli ne smejo prekiniti zdravljenja z antidepresivi in antipsihotiki naenkrat, ampak se morajo o zaključku zdravljenja vedno posvetovati z zdravnikom.

## 4 Vzroki nesodelovanja bolnikov pri farmakoterapiji

Vzroki, da bolniki ne jemljejo pravilno svojih zdravil ali prekinejo jemanje so različni. Bolniki pogosto ne razumejo navodil, zdravljenje prekinejo, ker menijo, da zdravilo nima učinka ali trpijo za neželenimi učinki zdravila. Tudi sama duševna bolezen je vzrok nerednega jemanja zdravil. Bolniki imajo nekatere zmotna prepričanja o zdravilih, predvsem antidepresivih, da nimajo učinka, da povzročajo odvisnost, da jih je potrebno jemati doživljensko, da bolniku spremenijo osebnost. Z ustreznim svetovanjem lahko vplivamo na njihov odnos do zdravil in zdravljenja. Tudi pomanjkljivo svetovanje je lahko vzrok za nesodelovanje bolnikov pri farmakoterapiji. Do tega lahko pride zaradi pomanjkanja zasebnosti, pomanjkanja komunikacijskih veščin, pomanjkanja časa in negativnega odnosa do bolnikov (5).

### 4.1 Antipsihotiki

Z uspešno terapijo duševnih bolezni imamo na voljo kvalitetna in učinkovita zdravila. Pogoj pa je, da se farmakoterapija tudi izvaja s strani bolnika. Ugotovljeno je da tretjina bolnikov z duševnimi boleznimi

zdravila uporablja napačno, tretjina jih sploh ne jemlje in le ena tretjina jih uporablja pravilno (6).

#### 4.1.1 Neželeni učinki antipsihotikov

Neželeni učinki (NU) antipsihotikov (AP) so glavni vzrok za nesodelovanje pri farmakoterapiji. Večina bolnikov pri zdravljenju z AP doživi enega ali več neželenih dogodkov zaradi zdravil in pri tretjini bolniki so ti dogodki lahko resni ali zelo resni. Med najpogosteje neželeni dogodki so bolniki navajali naslednje: depresijo, sedacijo, težave z zbranostjo in razmišljanjem, nespečnost, suha usta, mišična in sklepna okorelost, seksualno disfunkcijo, porast telesne teže, slinjenje (klozapin) in ortostatsko hipotenzijo (7).

**Ekstrapiramidni sindrom (EPS)** je bolezen gibanja, ki vključuje distonijo, psevdoparkinsonizem, akatizijo, tardivno diskinezijo. Je najbolj moteč neželen učinek povzročen s tipičnimi AP. *Distonija* se izraža kot mišične kontrakcije, ki povzročajo zvijanja, ponavljajoče gibe, nenormalno držo prizadetih delov telesa (udov, trupa, vratu, obraznih mišic). Pogosto so krči boleči. Pojavlja se nenadno na začetku terapije v nekaj urah ali dni in prizadane 10-20% bolnikov s tipičnimi AP(8). *Akatizija* se izraža kot stalna želja po gibanju. Pojavlja se v prvih tednih zdravljenja s tipičnimi AP pri 20-25% bolnikov (8). *Psevdoparkinsonizem* se pojavi kot otrdelost mišic, upočasnjenost gibov in tresenje. Prizadane 15-20% bolnikov zdravljenih s tipičnimi AP v prvih nekaj mesecih po začetku zdravljenja (8). *Tardivna diskinezija* je kasnejši zaplet in se pojavi po nekajletni uporabi AP. Izraža se kot nehoteni zgibki v predelu ust in okončin. Prizadane 5-30% bolnikov zdravljenih s prvo generacijo AP(8). Poleg klasičnih AP lahko EPS povzročajo tudi nekateri novejši (olanzapin, ziprazidon, risperidon), predvsem pri višjih odmerkih. Odmerki risperidona višji od 6 mg povzročijo 79% blokado D2 receptorjev, kar je že prag za EPS (9). Pri kvetiapinu, klozapinu in aripiprazolu je incidenca EPS tudi pri višjih odmerkih nizka. EPS lahko opazimo tudi pri paliperidonu in amisulpiridu. EPS se lahko zmanjša z nižanjem odmerka, zamenjava antipsihotikov, uporabo beta-blokatorjev, benzoadiazepinov, antiholinergičnih in dopaminergičnih zdravil.

**Hiperprolaktinemija** je pogosteje opažena pri klasičnih AP, med atipičnimi pa jo opažamo pri risperidonu, kvetiapinu, amisulpridu in paliperidonu, v visokih odmerkih ( $>720$  mg/dan) pri olanzapinu (10). Prevalenca je 60% pri ženskah in 50% pri moških. V 10-15% primerih pride do zapletov kot so motnje v seksualni aktivnosti, v menstrualnem ciklusu, galaktoreja, ginekomastija. Stalno povišan prolaktin zmanjšuje kostno gostoto. Razen motenj v menstrualnem ciklusu sta prizadeta v enaki meri oba spola (10).

**Nevroleptični maligni sindrom** je smrtno nevarna motnja, ki se pojavi redko in lahko nastane kadarkoli med terapijo. Incidenca je od 0,01% do 0,02%. (11) Prične se z mišično otrdelostjo, visoko telesno temperaturo ( $41^{\circ}\text{C}$ ), tahikardijo, znojenjem, motnjami zavesti, laboratorijske vrednosti so patološke, sledijo ledvične in kardiovaskularne komplikacije, ki se končajo s komo in smrto.

**Epileptični napadi** lahko nastanejo ker večina AP niža prag za krče. Največkrat pa jih povzroča klozapin.

**Porast telesne mase in večje kardiovaskularno tveganje** je značilnejši za atipične AP. Po 10 tednih zdravljenja je bil porast telesne mase pri olanzapinu za 3–4,5 kg večji od drugih AP (12). Nato sledijo klozapin, kvetiapin, risperidon, ziprazidon(13). *Sladkorna bolezen* se lahko pojavi tako pri klasičnih kot pri novejših AP. Večjo verjetnost pojava sladkorne bolezni imata olanzapin in klozapin, manj pa risperidon (13). V študiji so ugotovili, da se v petletnem obdobju jemanja klozapina pojavi sladkorna bolezen pri 36,6% bolnikov(14). *Hiperlipidemije* so značilne

za klozapin in olanzapin. V primerjavnih študijah so ugotovili, da haloperidol, risperidon in kvetiapin hiperlipidemij ne povzročata (13). Ob metabolnih težavah in porastu telesne mase predlagamo ustrezne prehranjevalne ukrepe in vzpodbujamo bolnika za ohranjanje ustrezne telesne mase in večjo telesno aktivnost.

**Sedacija** se običajno pojavi v prvih dnevih uvedbe AP, in je bolj značilna za klasične AP, med atipičnimi pa jo povzročajo klozapin, olanzapin, ziprazidon. Sedativni učinek se lahko prepreči z večernim jemanjem, po dolgotrajnejši uporabi pa se razvije toleranca in ne predstavlja več problema (18).

Znaki **antiholinergičnega učinka** so suha usta, motnje vida, povišan intraokularni tlak, tahikardija, obstipacija, zastoj urina, zmanjšana bronhialna sekrecija, ortostatska hipotenzija in motnje spomina. Ta učinek pogosto povzročajo tioridazin, klorpromazin in Klozapin, olanzapin in kvetiapin. Bolniki lahko potožijo, da občutijo vrtoglavico, utrujenost, slabost in lahko se pojavlja sinkopa. Zaradi tega učinka obstaja nevarnost padcev, ki je še večja zaradi okrepljenega sedativnega delovanja (18).

**Neželeni učinki na srcu:** podaljšanje QT intervala in nastanek ventrikularnih aritmij, nastane zaradi 1-adrenergične blokade. Uporaba AP je dovoljena za zdravljenje psihoz, vendar se pogosto uporabljuje pri starejših in dementnih ljudeh za preprečevanje hujše agitiranosti in za sedacijo. Zadnje čase je objavljeno veliko študij, ki opozarjajo, da imajo tudi ostali AP (klozapin, kvetiapin, ziprazidon, aripiprazol) večje tveganje za nastanek kardiovaskularnih dogodkov, kot sta infarkt in kap. Med 5.700 starostnik in povprečno starostjo 80 let so ugotovili 1,7 krat večjo incidento kapi s tipičnimi in 2,3 krat večjo incidento z atipičnimi AP. Pri dementnih bolnikih pa je bil rizik s katerikolimi AP 3,5 krat večji.(15)

**Agranulocitoza** se pojavi zelo redko. Pri uporabi klozapina se pri 3% bolnikov lahko pojavi levkopenija, ki pri 1% vodi v agranulocitozo. Nastopi po 4 do 18 tednih terapije, kasneje redko in vodi v smrtno nevarne infekcije. Znižanje števila levkocitov je opaženo tudi pri kvetiapinu, levopromazinu, promazinu in haloperidolu. Bolnike moramo ob sumu na okužbo napotiti k zdravniku (18).

## 4.2 Antidepresivi (AD)

### 4.2.1 Neželeni učinki antidepresivov

Neželeni učinki zdravil so pogost razlog za neredno jemanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom. Starejši bolniki in bolniki s sočasno prisotnimi boleznimi so za neželene učinke še bolj občutljivi. Depresija je pogosta spremiščevalka nekaterih drugih bolezni: diabetesa, srčnih obolenj, KOPB in rakavih obolenj.

Antidepresivi imajo lahko zgodnje NU, ki se pojavijo v začetku zdravljenja in tudi dokaj hitro minejo, običajno v tednu ali dveh. Dolgotrajni učinki se lahko pojavijo kadarkoli v poteku zdravljenja. Trajajo različno dolgo in so lahko vzrok za prekinitev zdravljenja, saj zmanjšajo kvaliteto življenja bolnika (16, 17).

#### 4.2.1.1 Zgodnji neželeni učinki

**Slabost, siljenje na bruhanje, driska ali zaprtje** se lahko pojavijo pri skoraj vseh antidepresivih. Bolniku svetujemo jemanje zdravil med jedjo. Če težave ne minejo, naj se bolnik posvetuje z zdravnikom.

**Glavobol** običajno mine v prvih dveh tednih zdravljenja. Bolniki si lahko pomagajo s protbolečinskimi sredstvi, ki jih dobijo v lekarni brez recepta.

**Nespecčnost:** bolniki naj zdravila jemljejo zjutraj, če imajo predpisana dva odmerka, naj drugega jemljejo pozno popoldan. Nespecčnost se pogosteje pojavlja pri selektivnih zaviralcih prevzema serotoninu, moklobemidu, reboksetinu, venlafaksinu (17,18). V primeru hujših težav naj se posvetujejo z zdravnikom.

**Zaspanost** je manj moteča, saj lahko bolnik vzame zdravilo zvečer. Zaspanost povzročajo predvsem triciklični antidepresivi (TCA) in mirtazapin (17).

**Suha usta** so neprijeten neželen učinek, poleg tega pa lahko pomanjkanje sline vpliva na večji pojav kariesa na zobeh. Če traja neželen učinek dolgo, bolnika opozarjam na dosledno ustno higieno.

**Vrtoglavica** je za bolnike neprijetna, poslabša kvaliteto življenja in vpliva na psihofizične sposobnosti bolnika. V začetku zdravljenja se lahko pojavi pri vseh antidepresivih. Dokler se bolnik slabo počuti, naj ne vozi avtomobila.

**Agitacija:** bolniki so nemirni, z motnjami gibanja, težko so pri miru. Težave povzročajo predvsem SSRI, venlafaksin in bupropion. Če težave ne minejo v prvih tednih, bolniku svetujemo obisk pri zdravniku.

**Anksioznost:** lahko se pojavi pri vseh zdravilih že zgodaj v poteku zdravljenja, lahko pa tudi kasneje. Je zelo pomembna, saj je eden od rizičnih dejavnikov za samomor. Bolnika poučimo, da se lahko stanje v prvih tednih zdravljenja poslabša. V primeru, da se bodo pojavile samomorilne misli, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč. Še posebej pomembno je to pri mlajših osebah ali pri otrocih (18). V primeru, da je antidepresiv predpisani otroku, opozorimo na ta problem starše ali skrbnike.

#### 4.2.1.2 Dolgotrajni neželeni učinki

**Motnje spanja:** poleg zgodnjega nastopa se lahko pojavijo kadarkoli v poteku zdravljenja z antidepresivi. Težave predstavlja predvsem nespecčnost. Bolnika poučimo o higieni spanja, preverimo uporabo kofeina, alkohola in nikotina in svetujemo ukrepe. Če ni uspeha, naj se bolnik pogovori z zdravnikom.

**Povečanje telesne mase** nastopi ponavadi v kasnejšem poteku zdravljenja. Pogosteje se pojavi pri TCA in mirtazapinu (17). Bolniku svetujemo več gibanja in ustrezno prehrano. Preverimo morebitna sočasno predpisana zdravila, ki lahko povzročajo dvig mase.

**Potenje** je neželen učinek, ki najbolj moti ženske. Povzročajo ga TCA, venlafaksin in duloksetin, bupropion, redkeje SSRI (18).

**Vpliv na krvni tlak:** TCA lahko povzročajo hipotenzijo, dvig krvnega tlaka pa se pojavlja predvsem pri venlafaksinu. Bolnika opozorimo na redne kontrole tlaka.

**Spolne motnje** se pojavljajo pri velikem deležu bolnikov, tudi do 70%, ki se zdravijo z SSRI in TCA (19). Pri drugih skupinah antidepresivov se pojavljajo manj pogosto. Bolniki jih težko priznajo, pogosto še takrat, ko jih o njih vprašamo. Pogosto so bile prisotne že tudi pred začetkom zdravljenja, kot posledica bolezni. O vseh ukrepih za njihovo odpravljanje se mora bolnik pogovoriti z zdravnikom.

**Serotoninska toksičnost** se pojavi takrat, kadar je zvišana raven serotoninu v sinapsah. Odvisna je od vrste uporabljenega antidepresiva ali kombinacije antidepresivov, odmerkov, sočasno uporabljenih zdravil (analgetiki, triptani, antihistaminiki) (16, 19). Ta neželeni učinek lahko ogroža življenje bolnika. V primeru da imamo pred seboj bolnika, ki opisuje znake serotoninskega sindroma, preverimo kombinacijo zdravil, ki jih prejema. Svetujemo takojšen obisk

pri zdravniku in ukinitvem zdravil, ki te težave povzročajo. Zdravnika obvestimo o kombinaciji zdravil.

**Znaki odtegnitve zdravila** se lahko pojavijo, kadar je terapija trajala 6 tednov ali več in se nenadoma prekine. Pojavijo se lahko pri vseh zdravilih, pogosteje pri tistih s kratko razpolovno dobo (paroksetin, venlafaksin) (17, 19). Bolniki imajo gripi podobne znake, slabost in omotico. Bolnike ob ponovnih izdajah zdravila opozarjam, naj sam ne prekinjajo zdravljenja.

Pomembno je, da bolnika spodbujamo k vprašanjem in mu ponudimo možnost, da se oglesi v lekarni tudi kadar nima predpisanega recepta in ima težave povezane z zdravilom. Kljub pomanjkanju časa, ki nam je na razpolago za posameznega bolnika, je dobro, da bolniku ponudimo tudi pisno informacijo v kratki obliki. Opomnimo pa ga tudi na navodilo, ki je priloženo zdravilu.

## 5 Zaključek

Žal imamo farmacevti pri izvajanju farmacevtske skrbi za duševne bolnike kar nekaj težav. Nekatere ovire za vzpostavitev dobre komunikacije med farmacevtom in bolnikom smo si postavili kar sami, nekatere pa so sistemskega izvora. Izdaja zdravil je neprimerna, saj je kljub črtam zasebnosti na vpogled vsem navzočim v lekarni. Najbolj moteča je ravno pri duševnih bolnikih, katerih bolezen je še vedno družbeno nesprejemljiva. Naraščenje števila receptov, pomankanje farmacevtov oziroma neustrezno financiranje lekarniških storitev, razpršenost farmacevtov v manjših lekarnah, vse to je vzrok za pomankljivo svetovanje v lekarni. Poleg tega smo premalo usposobljeni za ustrezno komunikacijo, kar nam preprečuje vzpostavitev kvalitetnega odnosa ravno pri bolnikih, ki so še posebej občutljivi. Tudi naše znanje o duševnih boleznih je še vedno pomankljivo.

## 6 Literatura

1. [www.who.int/mental\\_health/management/depression](http://www.who.int/mental_health/management/depression)
2. Bajt M., Jeriček Klanšček H. (urednice). Duševno zdravje v Sloveniji, IVZ RS, 2009

3. Silva Pečar-Čad, Tone Hribovšek, Polona Košir: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008; IVZ, december 2009.
4. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti, Uradni list RS, št. 39/2006.
5. Bostwick JR, Diez HL. Optimizing Care for Patient with Depression in the Community Pharmacy Setting. US Pharm. 2008; 33(11):24-28
6. Marder SR. Facilitating compliance with antipsychotic medication. J Clin Psychiatry 1998; 59(Suppl 3): 21-25
7. Wallace M. Real progress-the patient's perspective. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16 Suppl 1: S21-24
8. Steven C. Stoner, Jodi A. Worrel, Michael T. Jones. Pharmacist-Designed and -Implemented Pharmaceutical Care Plan for Antipsychotic-Induced Movement Disorders. Medscape Pharmacist. <http://www.medscape.com/viewarticle/437583>, dostopano april 2010.
9. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S. The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. Life Sci. 1995;57:PL103-107.
10. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology. 2003;28(suppl 2):55-68.
11. Strawn J, Keck P, Coroff S. Neuroleptic malignant sindrom. American Journal of Psychiatry 2007; 164:870-6.
12. Stahl SM, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? Acta Psychiatrica Scandivaca. 2009; 119:171-9.
13. Marian S. McDonagh, Kim Peterson, Susan Carson, Benjamin Chan, Sujata Thakurta. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs. Final Report Update 2. June 2008.
14. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. Am J Psychiatry. 2000;157:975-981.
15. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. BMJ 2008;337:a1227.
16. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. Medicinska fakulteta Maribor, 2007
17. Mann JJ. The Medical Management of Depression. N Engl J Med 2005; 353:1819-34
18. [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)
19. [www.pjonline.com/cpd/the\\_management\\_of\\_depression](http://www.pjonline.com/cpd/the_management_of_depression)

# Uravnavanje telesne mase

## Regulation of body weight

Mojca Lunder

**Povzetek:** Energijsko homeostazo vzdržuje več med seboj prepletenih procesov, ki jih usklajujejo možgani. Njihov cilj je vzdrževati ustrezeno zalogu energije v danih pogojih okolja. V daljšem časovnem obdobju mora količina zaužite hrane zagotoviti enakovredno količino energije, kot je bila porabljena v tem obdobju. Periferne komponente regulacije vnosa hrane, kot so maščobno tkivo, pankreas, prebavni trakt, okušalni sistem in jetra, so v dvosmerni povezavi s centralnim živčevjem preko avtonomnega živčnega sistema ali hormonov in metabolitov. V centralnem živčnem sistemu poteka obdelava signalov v možganskem deblu, hipotalamusu in delih kortexa ter limbičnega sistema. Periferne informacije o prehranskem stanju organizma in informacije iz okolja se združijo in prevedejo v prilagojene vedenjske odzive – v izbire in odločitve, jesti ali ne jesti.

**Ključne besede:** telesna masa, regulacija, periferni signali, hipotalamus

**Abstract:** Energy homeostasis is controlled by complex pathways, coordinated in the central nervous system with the aim to maintain energy stores at appropriate levels for given environmental conditions. Over long intervals the amount of food consumed must provide energy equivalent to the amount of energy expend. Peripheral components such as adipose tissue, pancreas, gut, gustatory system and liver are in intimate bidirectional communication with the brain through either neural connections provided by autonomic nervous system, or hormones and metabolites. In the central nervous system signals are integrated in caudal brainstem, hypothalamus and parts of cortex and limbic system. Peripheral information on nutritional status of the organism and external information are integrated and translated in behavioral responses – choices and decisions, to eat or not to eat.

**Key words:** body weight, regulation, peripheral signals, hypothalamus

### 1 Uvod

Pri preučevanju mehanizma regulacije energijskega ravnovesja spoznavamo vedno nove signalne poti. Le majhen delež teh je tako pomemben, da njihovo nepravilno delovanje, ki je lahko posledica neke monogenske mutacije, vodi v razvoj debelosti. Pri večini ljudi v razvitem svetu je prevelika telesna teža posledica delovanja varčnega genotipa, v spremenjenem okolju, bogatem s hrano.

V zadnjem desetletju postaja vse bolj jasna kompleksna povezava centralnega živčevja in številnih organov, vpleteneh v energijsko homeostazo. Nenehen tok informacij centralno živčevje obvešča o stanju dolgoročnih energijskih zalog v maščobnem tkivu, o stanju in porabi kratkoročnih virov (glikogena v jetrih in glukoze v krvi), o hrani, ki je pravkar zaužita in o porabi energije v posameznih tkivih. Centralno živčevje se odziva na trenutno in pričakovano porabo. Z dobro koordiniranim odzivom prepreči primanjkljaj energijskih zalog in ohranja biokemijsko ravnovesje. V daljšem časovnem obdobju mora količina zaužite hrane zagotoviti energijo enakovredno porabljeni v tem obdobju.

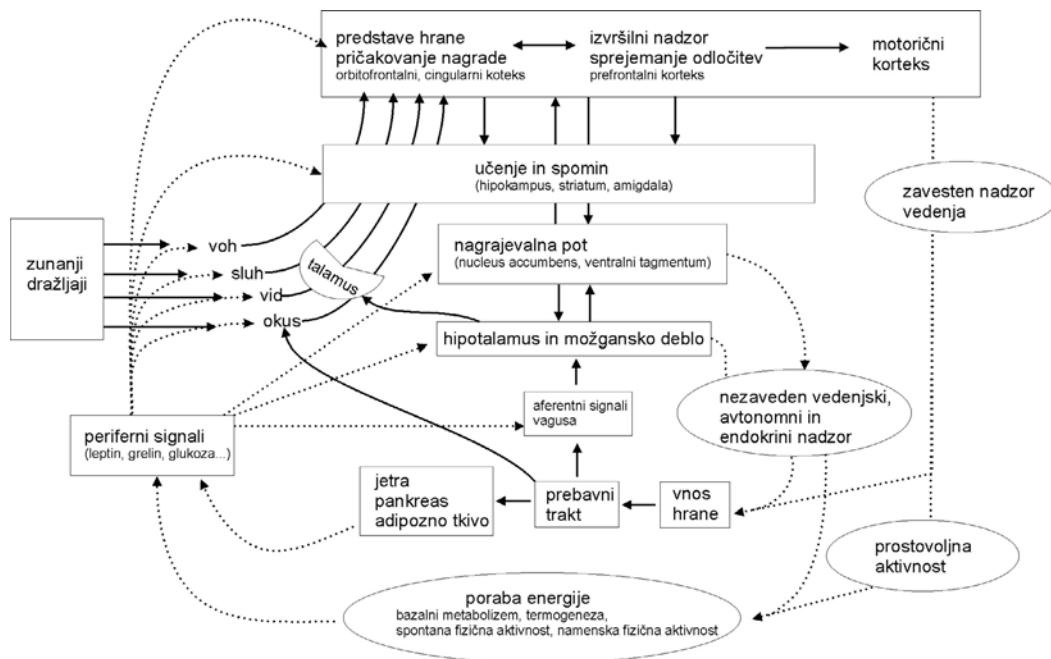
Podaljšana hrbtenjača je prva postaja za pomembne informacije, povezane s prehranskim stanjem. Sem se stekajo signali iz okušalnih receptorjev po okušalnih aferentnih nevronih in iz prebavnega trakta po aferentnih nevronih vagusa. Hipotalamus, predvsem arkutno jedro, je glavni center, kjer poteka združevanje in obdelava vseh perifernih prehranskih signalov, ki prihajajo v obliki hormonov in metabolitov iz krvi in/ali nevronskih povezav, večinoma iz možganskega debla. Prehranske informacije se nato združijo še z drugimi signali iz zunanjega in notranjega sveta v prefrontalnem korteksu kamor

prihajajo tudi emotivne in kognitivne informacije iz limbičnega sistema (Slika 1). Ob temi povezavi s področji skorje, ki so vpletene v načrtovanje in izvedbo gibalnih aktivnosti, se prevedejo v prilagojene vedenjske odzive – v izbire in odločitve: jesti ali ne jesti (1, 2).

### 2 Periferni signali

Periferne signale, ki vplivajo na vnos hrane in porabo energije, lahko razdelimo v dve kategoriji (3-5). V prvo sodijo signali, ki se sprožijo med obrokom in povzročijo občutek sitosti, ki doprinese k odločitvi, da nehamo jesti. Sitostni signali torej vplivajo na velikost obroka, lahko pa vplivajo tudi na pogostost obrokov, tako da podaljšajo interval, po katerem se lakota znova pojavi. Najbolj značilen takšen signal je sproščanje holecistokinina v dvanaestniku ob prihodu lipidov in proteinov v prebavni trakt. Holecistokinin aktivira receptorje senzoričnih nevronov in preko vagusa pošlje sporočilo v centralno živčevje.

V drugo kategorijo sodita hormona leptin in inzulin, katerih koncentracija v krvi je sorazmerna s količino maščobnih zalog v telesu. Ta hormona prehajata krvno-možgansko pregrado in preko delovanja na specifične receptorje v hipotalamusu obveščata možgane o količini maščobnih zalog v telesu. V nasprotju s sitostnimi signali, ki se sproščajo fazno med obrokom, so signali regulacije maščobnega tkiva stalno prisotni in neprekiniteno obveščajo o količini maščobnih zalog. Izločanje inzulina se sicer fazno poveča med obrokom, vendar sta prehodno povišanje plazemske koncentracije in bazalna raven sorazmerna s količino maščobnega tkiva (6). Leptin se s cirkadianim ritmom izloča sorazmerno s količino maščevja in je v primerjavi z inzulonom manj povezan s samim vnosom hrane (7). Ko se pri



**Slika 1:** Poenostavljen shematični prikaz sistemov in poti vpletenih v nadzor vnosa hrane in porabe energije, s poudarkom na interakcijah med možganskimi sistemmi, ki uravnavajo metabolne, kognitivne in nagrajevalne poti (1).

**Figure 1:** Simplified schematic diagram showing the multiple neural systems and pathways controlling food intake, energy expenditure, with emphasis on interaction between metabolic, cognitive and reward brain pathways (1).

posamezniku spremeni telesna masa, se spremeni izločanje obeh hormonov. Signali regulacije adipoznega tkiva delujejo na centralno živčevje in povzročijo spremenjeno občutljivost na sitostne signale.

Med pomanjkanjem hrane ali dieto se zaradi porabe maščobnih zalog zmanjša delovanje inzulina in leptina na centralno živčevje, medtem ko se občutljivost na sitostne signale zmanjša. Zato so za doseganje občutka sitosti potrebne večje količine sitostnih signalov, ki se sprostijo šele, ko zaužijemo večjo količino hrane. Obrok se tako poveča in povečan vnos kalorij se nadaljuje, vse dokler se telesna masa ne povrne na prejšnjo. Obratno, po povečanju telesne mase, povečana količina leptina in inzulina v centralnem živčevju povečata občutljivost na sitostne peptide, obroki se zmanjšajo, dokler se masa ne zmanjša na prejšnjo. Pogostokrat pa ta zadnji mehanizem ne deluje tako kot bi moral. Številni posamezniki postanejo neodzivni na počasi naraščajočo koncentracijo leptina, kar vodi v razvoj debelosti (2).

Poleg signalov iz maščobnega tkiva, pankreasa in prebavnega trakta sodijo med periferne komponente regulacije vnosa hrane še signali iz okušalnih in vohalnih receptorjev (8) in glukoznih senzorjev portalne vene (9).

## 2.1 Periferni sitostni signali

Za endogene sitostne signale večinoma velja, da se prožijo kot odziv na zaužitje hrane in delujejo v času trajanja obroka. Zmanjšajo velikost obroka brez nastanka slabosti ali drugih vzrokov, ki bi preprečili vnos hrane. Učinkoviti so že v fizioloških odmerkih. Antagonizem njihovi endogeni aktivnosti, njihovo pomanjkanje ali odsotnost, pa poveča velikost obroka (10).

Proženje sitostnih signalov izvodejo številni sitostni peptidi (Preglednica 1), ki se sproščajo iz enteroendokrinskih celic v steni prebavnega trakta. Preko receptorjev na lokalnih senzoričnih nevronih lahko nemudoma obvestijo centralno živčevje o vsebinji in količini obroka. Kompleksen obrok, sestavljen iz ogljikovih hidratov, maščob in proteinov, sproži izločanje ustrezne zmesi sitostnih peptidov. Sporočilo se sestavi v

**Preglednica 1:** Peptidni hormoni prebavnega trakta, ki vplivajo na zaznavanje sitosti (2)

**Table 1:** Gastrointestinal hormones that affect satiation (2)

Peptid	Učinek na vnos hrane
olecistokinin	zmanjša
glukagonu soroden peptid (glucagon like peptide 1 – GLP1)	zmanjša
oksintomodulin	zmanjša
peptid YY	zmanjša
apolipoprotein A-IV	zmanjša
enterostatin	zmanjša
gastrin sproščajoči peptid	zmanjša
amilin	zmanjša
grelin	poveča

podaljšani hrbtenjači, kjer sproži ustrezne odzive, ki se kažejo kot prenehanje hranjenja. Pri človeku je to povezano z občutkom sitosti.

Vsi peptidni hormoni prebavnega trakta niso udeleženi pri zaznavanju sitosti, sodelujejo pa pri presnovi, na primer tako, da vplivajo na izločanje prebavnih encimov, vode in drugih snovi v lumen ter regulirajo gibanje prebavil.

Glede na veliko raznolikost dejavnikov, ki uravnavajo zaznavanje sitosti, lahko sklepamo, da je proces zelo natančno reguliran. Za večino perifernih peptidov, ki nastajajo v prebavnem traktu, je znano, da nastajajo tudi v centralnem živčevju. Zanimivo je nesorazmerje v številu peptidov, ki zavirajo ali spodbujajo vnos hrane. Medtem ko številni peptidi prebavnega trakta zmanjšajo vnos hrane, ga po dosedanjih dognanjih poveča samo eden, grelin. Sam vnos hrane, očitno ne potrebuje posebne stimulacije. Dovolj je že pomanjkanje inhibitornih signalov ob dostopnosti hrane. Zaviranje prekomernega vnosa je pomembnejša naloga, saj ščiti organizem pred preveliko kalorično obremenitvijo naenkrat, ki bi lahko presegla kapacitete organizma pri vzdrževanju biokemijskih reakcij. Ker se učinek sitostnih peptidov

zmanjša, ko dolgoročni signali maščobnega tkiva oznanijo upad zalog, je njihova terapevtska vrednost pri hujšanju vprašljiva (2).

## Holecistokinin

Prvi peptidni hormon, za katerega so ugotovili, da sodeluje pri zaznavanju sitosti, je holecistokinin, zato je izmed vseh najbolj preučen. Ko v dvanaajstnik pripotuje hrana, bogata z maščobami ali beljakovinami, se prične sproščati v kri in endokrino deluje na gibanje prebavil, krčenje žolčnika, izločanje pankreasnih encimov, praznjenje želodca in izločanje želodčne kisline (11). Parakrino se veže na receptorje CCK-1 na bližnjih senzoričnih nevronih vagusa (12) in po tej poti posreduje sporočilo o skorajšnji absorpciji maščob in proteinov preko podaljšane hrbitenjače v hipotalamusu, kjer se sporočilo integrira z ostalimi informacijami o stanju energijske homeostaze (13). Povečana količina holecistokinina ne prepreči vnosa hrane, le zmanjša količino vnesene hrane, saj se občutek sitosti pojavi prej. Nasprotno antagonist receptorjev CCK-1 povzroči povečanje obroka (14). Dolgoročnega vpliva na telesno maso nima, saj je njegovo delovanje kratkotrajno in tudi večkratna aplikacija ne spremeni telesne teže (15).

## Glukagonu soroden peptid 1 in drugi derivati proglukagona

Glukagonu soroden peptid 1 nastane iz proglukagona v steni tankega in debelega črevesa (16). Njegovo izločanje sproži vnos hrani. Uravnavna metabolizem glukoze (17), najbolj izrazito preko delovanja na izločanje inzulina in glukagona, ter zavira gibanje prebavnega trakta. Njegovo delovanje je lahko endokrino, z neposredno vezavo na tarčna tkiva kot so pankreasni otočki in stena prebavil. Vse več dokazov je, da deluje tudi preko nevronskih mehanizmov, saj ima izjemno kratek razpolovni čas (1-2 min), receptorji pa se nahajajo tako na perifernih nevronih kot tudi v centralnem živčevju (18). Periferna in centralna aplikacija glukagonu sorodnega peptida 1 zmanjšata vnos hrane (2, 19).

Pri procesiranju proglukagona nastanejo tudi drugi peptidi: glicentin, oksintomodulin, glukagonu podoben peptid 2 in seveda sam glukagon. Oksintomodulin zmanjša vnos hrane pri centralni ali periferni aplikaciji (20). Receptorja, preko katerega sproži svoje učinke, še niso odkrili, možno je, da deluje preko istih receptorjev kakor glukagonu podoben peptid 1 (21), ki se nahajajo tudi v arkuatnem jedru hipotalamusu. Dolgotrajna aplikacija oksintomodulina sproži zmanjšanje vnosha hrane in izgubo telesne mase pri podganah (22). Enkratna aplikacija zmanjša občutek lakote in velikost obroka pri ljudeh. Po štiritedenski aplikaciji pri ljudeh s povečano telesno maso pa je prišlo do izgube pol kilograma na teden (23).

Dokazi, da bi tudi glukagon in glukagonu podoben peptid 2 vplivala na regulacijo sitosti pri ljudeh, niso dovolj prepričljivi (2).

## Peptid YY

Peptid YY je član družine peptidov, v katero sodita tudi pankreasni polipeptid in neuropeptid Y. Slednji ima pomembno vlogo pri vzdrževanju energijske homeostaze v hipotalamusu. Peptid YY nastaja v enteroendokrinih celicah prebavnega trakta, ki izločajo tudi deriveate proglukagona (24). Deluje preko družine receptorjev neuropeptida Y ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$ ) (25). Po prehodu krvno-možganske pregrade najverjetneje preko vezave na receptorje  $Y_2$  v hipotalamusu poveča vnos hrane (26). Najbolj učinkovit dražljaj za njegovo izločanje je zaužite hrane, bogate z maščobami, in količina, ki se sprosti, je sorazmerna s količino zaužite maščobe. Podatki zbrani iz raziskav na ljudeh kažejo na pomembno vlogo peptida YY pri regulaciji vnosha hrane in v patogenezi debelosti (2).

## Apolipoprotein A-IV

Apolipoprotein A-IV nastaja v mukoznih celicah prebavnega trakta, ko se zaužita maščoba vključuje v hilomikrone (27). Nastaja tudi v hipotalamusu. Sistemski in centralni aplikaciji zmanjšata vnos hrane in telesno maso pri podganah (28).

## Enterostatin

Tudi ta peptid, je tesno povezan s prebavo lipidov. Lipaza in kolipaza, eksokrina izločka pankreasa, sodelujeta pri razgradnji zaužitih trigliceridov. Enterostatin je pentapeptid, ki se odcepi od kolipaze in vstopi v krvni obtok. Tako sistemski kot centralni aplikacija enterostatina zmanjšata vnos hrane, še posebej, če je ta bogata z maščobami (29). Raziskave tega delovanja na ljudeh še niso potrdile.

## Bombesin

Bombesin je peptid, ki se pojavlja pri dvoživkah. Pri sesalcih poznamo dva homologna peptida, neuromedin B in gastrin sproščajoči peptid, ki deluje na zmanjšanje vnosha hrane pri sistemski ali centralni aplikaciji (30). Medtem, ko večina sitostnih signalov deluje tako, da zmanjša velikost obroka, delujejo bombesin in njegovi analogi tako, da podaljšajo čas med obroki (31).

## Amilin

Amilin je peptidni hormon, ki ga skupaj z inzulinom izločajo celice B pankreasa. Zavira praznjenje želodca, izločanje želodčne kisline, zmanjšuje koncentracijo glukagona in vnos hrane (32). Deluje endokrino, neposredno na nevrone možganskega debla (33), za razliko od ostalih sitostnih signalov, ki delujejo pretežno preko visceralnega aferentnega živčevja. Njegovo delovanje je tako deloma podobno signalom uravnavanja maščobnega tkiva. Vpliva na kratkoročno regulacijo vnosha hrane, kot sitostni peptid in tudi na dolgoročno regulacijo količine maščobnih zalog.

## Grelin

Grelin se sprošča iz endokrinih celic želodca in se od ostalih sitostnih peptidov razlikuje po tem, da stimulira vnos hrane – je najmočnejši oreksigeni dejavnik v krvi (34). Veže se na receptorje za sekretagoge rastnega hormona. Ob stradanju se njegova koncentracija močno poveča. Tudi grelin deluje neposredno (endokrino) na nevrone hipotalamusu. Njegovi receptorji so sicer prisotni tudi na senzoričnih nevronih vagusa, vendar za prenos signala o sitosti oziroma lakoti verjetno niso pomembni (35).

## 2.2 Periferni signali uravnavanja maščobnega tkiva

Za periferne signale uravnavanja maščobnega tkiva je značilno, da njihova koncentracija sovpada s količino maščobnih zalog v telesu, da vstopajo v centralno živčevje sorazmerno s to koncentracijo in da so njihovi receptorji izraženi na nevronih centralnega živčevja, ki so vpleteni v regulacijo vnosha hrane. Pankreasni hormon inzulin in hormon maščobnega tkiva leptin ustrezata tem kriterijem. Aplikacija kateregakoli od njiju v centralno živčevje zmanjša vnos hrane in njuno pomanjkanje sproži obratno delovanje (3).

Medtem ko sitostni signali primarno vplivajo na količino kalorij, ki jih vnesemo med posameznim obrokom, so signali uravnavanja maščobnega tkiva neposredno odvisni od količine maščobnega tkiva. Spojine, ki bi delovale na zaznavanje količine maščevja in učinke teh signalov, se zdijo bolj obetavne terapevtske tarče pri debelosti.

Poleg leptina maščobno tkivo sprošča še druge signalne molekule, kot je adiponektin, rezistin in citokine (dejavnik tumorske nekroze in interlevkin 1), za katere so dokazali vpliv na centralno živčevje in druge periferne organe vpletene v nadzor energijskega ravnovesja (36).

## 3 Integracija prehranskih in drugih informacij v hipotalamu

Periferni sitostni signali in signali uravnavanja maščobnega tkiva se v hipotalamu integrirajo z drugimi dejavniki, ki delujejo na vnos hrane in telesno maso.

V začetnih stopnjah integracije signalov je pomembno arkuatno jedro hipotalamusa, ki vsebuje dve vrsti nevronov. Prva skupina nevronov izraža peptidna živčna prenašalca z močnim oreksigenim delovanjem (tj. spodbujata vnos hrane). To sta neuropeptidi Y (NPY) in agoutiju soroden peptid (*AgRP - Agouti Related Peptide*). Kadar je ta skupina nevronov bolj aktivna se povečata vnos hrane in posledično telesna masa. Druga skupina nevronov izraža anoreksigena peptida (tj. takšna, ki zavirata vnos hrane) proopiomelanokortin (POMC) in peptid CART (*Cocain and Amphetamine Regulated Transcript*). Kadar je ta skupina nevronov bolj aktivirana, je vnos hrane zmanjšan, povečana je poraba energije, dolgoročno pa pride do zmanjšanja maščobnih zalog. POMC je prepropeptid, ki se cepi in več aktivnih peptidov, med drugim  $\alpha$ MSH ( *$\alpha$ Melanocyte Stimulating Hormone*).  $\alpha$ MSH deluje kot živčni prenašalec. Ima anoreksigeno delovanje, ki ga izzove z vezavo na receptorje MC3 in MC4 v predelih hipotalamusa in drugod v centralnem živčevju (3).

Obe vrsti nevronov se neposredno odzivata na delovanje sitostnih peptidov, inzulina, leptina in tudi metabolitov v krvi (glukozo, maščobne kisline, aminokisline). Krvno-možganska bariera je ravno v območju arkuatnega jedra bolj prehodna in signali, ki pridejo iz krvi, lažje dostopajo do svojih receptorjev (37).

Med sabo ti nevroni interagirajo na več nivojih. Nevroni NPY/AgRP zavrejo aktivnost nevronov POMC/CART preko receptorjev Y<sub>1</sub> na POMC/CART nevronih in posredno preko izločanja inhibitornega živčnega prenašalca  $\gamma$ -aminomaslene kisline (GABA). Hkrati pa AgRP deluje kot antagonist receptorjev MC3 in MC4, kar predstavlja dodaten mehanizem, preko katerega je zavrta anoreksigena pot POMC/CART. Nevroni POMC/CART inhibitornega delovanja na nevrone NPY/AgRP nimajo, kar lahko interpretiramo kot sistem, ki je prednastavljen na vnos hrane. Aktivnost nevronov NPY/AgRP zavreta periferna signala inzulin in leptin (1).

Nevroni NPY/AgRP in POMC/CART projicirajo v skupna mesta znotraj in zunaj hipotalamusa. Najpomembnejši mestni znotraj hipotalamusa sta lateralni hipotalamus in paraventrikularno jedro hipotalamusa. Obe vsebujeta raznolike nevrone, ki izražajo dodatne neuropeptide, vpletene v energijsko homeostazo. Nevroni lateralnega hipotalamusa, ki so neposredno povezani z nevroni arkuatnega jedra, vsebujejo in tvorijo oreksigene neuropeptide oreksine, peptida MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) in CART. Lateralni hipotalamus dobi informacije tudi iz predelov možganov, povezanih z nagrajevanjem, motivacijo in učenjem, ter predelov možganskega debla, povezanih s senzornimi (vonj, okus) in vagusnimi vhodnimi informacijami (izhajajočimi iz prebavnega trakta). Nato pa sekundarni nevroni iz tega predela projicirajo po vsem centralnem živčevju – od možganske skorje do hrbitenjače (1).

Paraventrikularno jedro je povezano z avtonomnimi in endokrinimi funkcijami. Sekundarni nevroni paraventrikularnega jedra izražajo receptorje MC3 in MC4 in različne podvrste receptorjev Y. V njih nastajajo neuropeptidi, ki izzovejo katabolne učinke: oksitocin, tiroliberin in kortikoliberin (1).

Anatomska organizacija in delovanje teh nasprotujočih si živčnih povezav tako omogoča hiter in natančen nadzor nad energijsko homeostazo, saj lahko simultano poteka ojačanje enega in utišanje drugega mehanizma. Skupen odgovor je lahko avtonomen (npr. sprememba izločanja glukoze iz jeter ali sprememba izločanja inzulina iz pankreasa) ali vedenjski, ki se kaže kot pričetek hranjenja.

Novejša odkritja kažejo, da je struktura centralnega živčevja precej plastična (sposobna spremjanja nevronskega povezava) tudi v predelih, ki so vpleteni v energijsko homeostazo. Leptin lahko sproži strukturne spremembe nevronov oziroma njihovih povezav in preko teh vpliva na vnos hrane (38). Deluje kot nevrotropni dejavnik in vpliva na razvoj nevronov v arkuatnem jedru hipotalamusa (39). Kakšen vpliv na debel fenotip imajo neustrezno razvite živčne povezave oziroma akutne spremembe povezav, še ni popolnoma jasno.

## 4 Mehanizmi obdelave signalov iz okolja

### 4.1 Pridobivanje in iskanje hrane: učenje, spomin in izostreni čuti

Velik delež centralnega živčevja pri človeku in živalih se ukvarja s pridobivanjem in iskanjem hrane, osnovnim in evolucijsko ohranjenim mehanizmom, ki ščiti spodnjo mejo maščobnih zalog. Z učenjem o možnih virih hrane, tvorbo spominskih predstav in oblikovanjem pričakovanj nagrade se razvijajo ti mehanizmi in preko proženja močnih emotivnih odzivov zagotovijo preskrbo in vnos hrane v skromnem in v preteklosti pogosto nepriznarem okolju.

Eden od osnovnih neviroloških vzorcev, povezan z iskanjem ustreznega vira hrane, vključuje spominjanje in ponovno najdbo. To se sicer sliši zelo enostavno, vendar gre za pravi nevirološki podvig, pri katerem sodelujejo celotni možgani. Ključna struktura je hipokampus, ki omogoča tvorbo, shranjevanje in ponoven priklic prostorskih in drugih spominov.

Oreksigeni peptid prebavnega trakta, grelin, ki sodi med sitostne signale, deluje neposredno na nevrone hipokampa in sproži nastajanje novih sinaps, kar se pokaže pri poskusnih živalih kot izboljšana sposobnost prostorskega učenja (40). To se ujema s predpostavko, da je grelin udeležen pri cefalični fazi hranjenja, ko je pomembno poiskati hrano v okolju. Možno je, da grelin inducira spremembe delovanja hipokampa, zaradi katerih je ponoven priklic shranjenih prostorskih predstav iz prejšnjih izkušenj s hrano lažji. Pri ljudeh se ob infuziji greolina pojavljajo misli in jasne predstave, ki vključujejo najljubšo hrano (41). Delovanje greolina na hipokampus se kaže tudi v povečanju gibanja (42). Aktivacija gibanja in prostorskoga učenja izboljša uspešnost pri iskanju hrane.

Delovati mora tudi senzorično zaznavanje. Na zaznavanje vonja vplivata periferni hormon leptin in neuropeptid lateralnega hipotalamusa oreksin. Leptin zmanjša in oreksin poveča občutljivost na vonj hrane (43). Pri nizkih koncentracijah leptina, ki signalizira upad maščobnih zalog, povečana občutljivost vohalnih organov omogoča hitrejše iskanje hrane. Pri kalorični restrikciji se poveča tudi aktivnost oreksina preko aktivacije nevronov NPY/AgRP. Poleg povečane

občutljivosti vohalnega sistema se poveča tudi gibalna aktivnost, kar je idealen mehanizem, ki zagotovi uspešno iskanje hrane (44).

## 4.2 Sistem nagrajevanja in hedoničnega doživljanja hrane: ugajanje in hotenje hrane

Sistem nagrajevanja je biološki mehanizem, ki nagrajuje vedenjske vzorce, ki privedejo do osnovni telesnih potreb, pomembnih za obstoj posameznika in vrste (na primer hranjenje in razmnoževanje). Ti vedenjski vzorci so evolucijsko pomembni za vrsto in da bi se ponavljali, so nagrajeni z ugodjem. Sestavlja ga več možganskih področij, ki uravnava procese čustvovanja, motivacije, spomina in ugodja na osnovi sproščanja oz. zaviranja različnih živčnih prenašalcev (serotonina, GABA, endogenih opioidov in dopamina).

Nagrajevalna mezokortikolimbična pot sega od ventralnega tegmentuma (blizu možanske baze) do jedra nucleus accumbens (v globini frontalnega korteksa) in se navezuje na limbični sistem in na orbitofrontalni kortex. Ključni živčni prenašalec je dopamin. Sproščanje dopamina iz nevronov, ki projicirajo iz ventralnega tegmentuma v nucleus accumbens, striatum in druge dele možganov, močno vpliva na težnjo pridobiti nek stimulus (poveča se »hotenje« neke vrste hrane), ni pa neposredno povezano z doživljanjem ugodja ob tem stimulusu (»ugajanje« neke hrane). Slednje je odvisno od aktivacije opioidnih receptorjev v jedru nucleus accumbens in bližnjih strukturah, na katere delno vpliva dopamin (1). Da gre za ločena procesa, so ugotovili pri raziskavah odvisnosti od drog, kjer stimulus pogosto ne »ugajajo« več, a so še zmeraj močno »hoteni« (45). Kljub temu, »ugajanju« hrane pogosto sledi tudi »hotenje« hrane in hranjenje. Pri zavestnem doživljanju ugajanja hrane in subjektivnem ocenjevanju užitka ob okusni hrani so pri človeku udeležena še področja prefrontalnega in cingularnega korteksa (46).

Na aktivnost mezolimbičnega nagrajevalnega mehanizma, ki nadzoruje »hotenje« hrane, vplivajo določeni periferni signalni hormoni. Leptin lahko neposredno zavre aktivnost mezolimbičnih dopaminskih nevronov, lokalno pomanjkanje leptina pa sproži obratne učinke (47). Pomanjkanje hrane (in s tem manjša raven leptina) ojača delovanje nagrajevalnih poti. Na mezolimbični nagrajevalni mehanizem vpliva tudi grelin, tako da aktivira dopaminske nevrone v ventralnem fragmentumu, poveča nastajanje in razgradnjo dopamina v jedru nucleus accumbens in celo direktno aktivira vnos hrane pri lokalni aplikaciji v to področje (48). Ojačanje delovanja nagrajevalnih poti je pomemben del delovanja, preko katerega endogeni grelin sproži hranjenje. Na delovanje ventralnega fragmentuma vpliva tudi periferni hormon peptid YY (49).

## 4.3 Izvršilni nadzor vnosa hrane in fizične aktivnosti

Mezolimbični nagrajevalni mehanizmi so pod nadzorom prefrontalnega korteksa. Ta sprejema senzorne informacije od znotraj in iz okolice kot tudi emotivne in kognitivne informacije iz limbičnega sistema. Tesno je povezan s področji skorje, ki so vpletene v načrtovanje in izvedbo gibalnih aktivnosti. Tako ima idealen položaj za prevajanje obstoječih homeostatskih informacij in informacij iz okolja v prilagojene vedenjske odzive – v izbire in odločitve (50). Metabolna potreba po hranih se v teh predelih možganov prevede v močno vedenjsko dejavnost, ki zlahkoto preglasi druge vedenjske odzive. Desni prefrontalni kortex igra pomembno vlogo pri obvladovanju vedenja in samonadzoru preko obvladovanja nagrajevalnega mehanizma. Ugotovili so, da so poškodbe tega dela možganov povezane z splošnim neupoštevanjem

dolgoročnih negativnih posledic določenega vedenja, kot je na primer pretiran vnos hrane (51). Posamezniki, ki so pri dieti s kalorično restrikcijo bolj uspešni, imajo ob vnosu hrane močno povečano aktivnost v desnem prefrontalnem korteksu v primerjavi s tistimi, ki si vnosa hrane ne omejujejo (52).

## 5 Zaključek

Hranjene pri človek v razvitem svetu je močno povezano z navadami, dnevnim ritmom, posebnimi družabnimi situacijami, priložnostjo in razpoloženjem, torej z dejavniki, ki niso povezani z energijsko homeostazo oziroma s konkretnimi biološkimi energijskimi potrebami (53, 54). Neodvisno od bioloških potreb je potekalo prehranjevanje tudi tekom celotne evolucije človeka. Pomembna dejavnika sta bila na primer dostopnosti hrane in varno zatočišče pred plenilci.

Hranjenje tako ni samo pod nadzorom notranjih signalov povezanih s fiziološkimi potrebami organizma, temveč ga lahko sprožijo tudi nagrajevalni mehanizmi in zunanjii signali okolja brez fiziološke potrebe. Ti sistemi so med sabo tesno prepleteni saj lahko periferni signali spremenijo delovanje kortikolimbičnega sistema in vplivajo na višje možganske funkcije, kortikolimbični sistem pa si lahko podredi vedenjske in metabolne efektorske mehanizme pri nadzoru energijskega ravnovesja. V okolju, kjer je hrana v izobilju in fizična aktivnost neobvezna, kognitivni, hedonistični in nagrajevalni živčni procesi, ki so se razvili v restriktivnem okolju, kjer so bili za pridobivanje hrane potreben fizični napor, padejo na plodna tla. V teh okoliščinah morajo homeostatski mehanizmi delovati izven svojega obsega in namena. Homeostatski mehanizmi se ne odzivajo enako močno na presežke zalog, kot se odzovejo pri primanjkljaju. Ena možna razloga je, da v zadnjih dveh milijonih let zaradi majhnega seleksijskega pritiska zgornja meja količine maščevja in telesne mase narasla z naključnimi genskimi mutacijami (55). Pri številnih posameznikih počasi naraščajoča koncentracija leptina v krvi ne prepreči razvoja debelosti. Tudi naraščanje ostalih anoreksigenih peptidov (insulina, amilina) in metabolitov (glukoze, maščobnih kislin) ne opravi svoje naloge. Odpove tudi zmanjšano izločanje oreksigenih peptidov, kot je grelin (2). Ko se posameznik z genotipom nagnjenim debelosti znajde v okolju s presežki hrane, se homeostazni mehanizem enostavno prestavi na novo, višjo vrednost telesne teže in količine maščevja brez upoštevanja absolutnih vrednosti povratnih signalov (56).

## 6 Literatura

- Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity* (Silver Spring) 2008; Suppl 3:S11-22.
- Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S37-50.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661-71.
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280(5368): 1378-1383.
- Woods SC. Signals that influence food intake and body weight. *Physiol Behav* 2005; 86(5): 709-716.
- Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81(2): 442-448.
- Teff KL, Townsend RR. Prolonged mild hyperglycemia induces vagally mediated compensatory increase in C-Peptide secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5606-5613.
- Chandrashekhar J, Hoon MA, Ryba NJ et al. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 2006; 444(7117): 288-294.

9. Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM. Novel glucosensor for hypoglycaemic detection localized to the portal vein. *Diabetes* 1997; 46(9): 1521-1525.
10. Wren AM. Gut and hormones and obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 165-81.
11. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(1): 63-67.
12. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF et al. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 1997; 272(4 Pt 2): R1245-1251.
13. Berthoud HR, Earle T, Zheng H et al. Food-related gastrointestinal signals activate caudal brainstem neurons expressing both NMDA and AMPA receptors. *Brain Res* 2001; 915(2): 143-154.
14. Beglinger C, Degen L, Matzinger D et al. CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(4): R1149-1154.
15. Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302(5910): 703-706.
16. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257-71.
17. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696-1705.
18. Knauf C, Cani PD, Kim DH et al. Role of central nervous system glucagon-like Peptide-1 receptors in enteric glucose sensing. *Diabetes* 2008; 57(10): 2603-2612.
19. Gutzwiler JP, Göke B, Drewe J et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44(1): 81-86.
20. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004; 145(6): 2687-2695.
21. Dakin CL, Gunn I, Small CJ et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology*. 2001; 142(10): 4244-4250.
22. Dakin CL, Small CJ, Park AJ et al. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(6): E1173-1177.
23. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4696-701.
24. Adrian TE, Bacarese-Hamilton AJ, Smith HA et al. Distribution and post-prandial release of porcine peptide YY. *J Endocrinol* 1987; 113(1): 11-14.
25. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept* 1996; 65(3): 165-174.
26. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 548-52.
27. Tso P, Liu M, Kalogeris TJ et al. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 231-254.
28. Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T et al. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1830-1833.
29. Okada S, York DA, Bray GA et al. Differential inhibition of fat intake in two strains of rat by the peptide enterostatin. *Am J Physiol* 1992; 262(6 Pt 2): R1111-1116.
30. Ladenheim EE, Wirth KE, Moran TH. Receptor subtype mediation of feeding suppression by bombesin-like peptides. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54(4): 705-11.
31. Rushing PA, Henderson RP, Gibbs J. Prolongation of the postprandial intermeal interval by gastrin-releasing peptide1-27 in spontaneously feeding rats. *Peptides* 1998; 19(1): 175-177.
32. Ludvík B, Kautzky-Willer A, Prager R et al. Amylin: history and overview. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 2: S9-13.
33. Lutz TA. Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav* 2006; 89(4): 465-471.
34. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglie F et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(10): 705-712.
35. Arnold M, Mura A, Langhans W et al. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci* 2006; 26(43): 11052-11060.
36. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1078-1081.
37. Peruzzo B, Pastor FE, Blázquez JL et al. A second look at the barriers of the medial basal hypothalamus. *Exp Brain Res* 2000; 132(1): 10-26.
38. Horvath TL. Synaptic plasticity in energy balance regulation. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 Suppl 5: 228S-233S.
39. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304(5667): 108-110.
40. Diano S, Farr SA, Benoit SC et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9(3): 381-388.
41. Schmid DA, Held K, Ising M et al. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(6): 1187-1192.
42. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3564-72.
43. Julliard AK, Chaput MA, Apelbaum A et al. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav Brain Res* 2007; 183(2): 123-129.
44. Kotz CM. Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin. *Physiol Behav* 2006; 88(3): 294-301.
45. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003; 26(9): 507-513.
46. Kringlebach ML. Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience* 2004; 126(4): 807-19.
47. Fulton S, Pissios P, Manchon RP et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 2006; 51(6): 811-822.
48. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL et al. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol* 2007; 12(1): 6-16.
49. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 2007; 450(7166): 106-109.
50. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci* 2007; 27(31): 8161-8165.
51. Alonso-Alonso M, Pascual-Leone A. The right brain hypothesis for obesity. *JAMA*. 2007; 297(16): 1819-1822.
52. DelParigi A, Chen K, Salbe AD et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(3): 440-448.
53. Strubbe JH, Woods SC. The timing of meals. *Psychol Rev* 2004; 111(1): 128-141.
54. Woods SC, Ramsay DS. Homeostasis: beyond Curt Richter. *Affetite* 2007; 49(2): 388-398.
55. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome—time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(1): 7-11.
56. Zheng H, Lenard NR, Shin AC et al. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 2: S8-13.

# **Učinkovine za zmanjševanje čezmerne telesne mase in zdravljenje debelosti**

## **Drugs for treatment of overweight and obesity**

Danijel Kikelj

**Povzetek:** Učinkovine za zmanjševanje čezmerne telesne mase in zdravljenje debelosti so zelo maloštevilne, zato imajo velik pomen raziskave novih učinkovitejših in varnejših tovrstnih učinkovin. Potencialne strategije za iskanje novih učinkov proti debelosti obsegajo zmanjševanje dovajanja energije telesu z manjšim vnosom hrane preko stimulacije anoreksigenih signalov in blokiranjem oreksigenih signalov ter stimulacija porabe energije. V tem pregledu podajamo pregled aktualnih in nedavno ukinjenih učinkovin za zdravljenje debelosti in novih možnih terapevtskih pristopov.

**Ključne besede:** debelost, zdravljenje debelosti, orlistat, sibutramin, rimonabant, fentermin

**Abstract:** Currently available drug therapy of overweight and obesity is very limited, therefore development of more effective drugs has become an important goal. The two general strategies to achieve weight loss are reduction of energy intake by stimulation of anorexigenic signals or inhibition of orexigenic signals, and increase of energy expenditure. This review focuses on approved and recently removed anti-obesity drugs, as well as on new approaches for drug treatment of obesity.

**Keywords:** obesity, obesity drug treatment, orlistat, sibutramine, rimonabant, phentermine

### **1 Uvod**

Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je leta 2005 na svetu živilo 1,6 milijarde ljudi s povisano telesno maso in več kot 400 milijonov debelih ljudi. Svetovna zdravstvena organizacija povišano telesno maso definira kot stanje z indeksom telesne mase večjim od  $25 \text{ kg/m}^2$ , debelost pa kot stanje z indeksom telesne mase nad  $30 \text{ kg/m}^2$ . Projekcije WHO kažejo, da bo leta 2015 na zemlji 2,3 milijarde ljudi s povisano telesno maso in 700 milijonov debelih ljudi. Debelost in povisana telesna masa sta povezani s pogostejšim obolevanjem za kardiovaskularnimi in metabolnimi boleznimi npr. povisanim krvnim tlakom, hiperlipidemijo, sladkorno bolezni, koronarnimi obolenji, astmo, ortopedskimi motnjami in rakom (1).

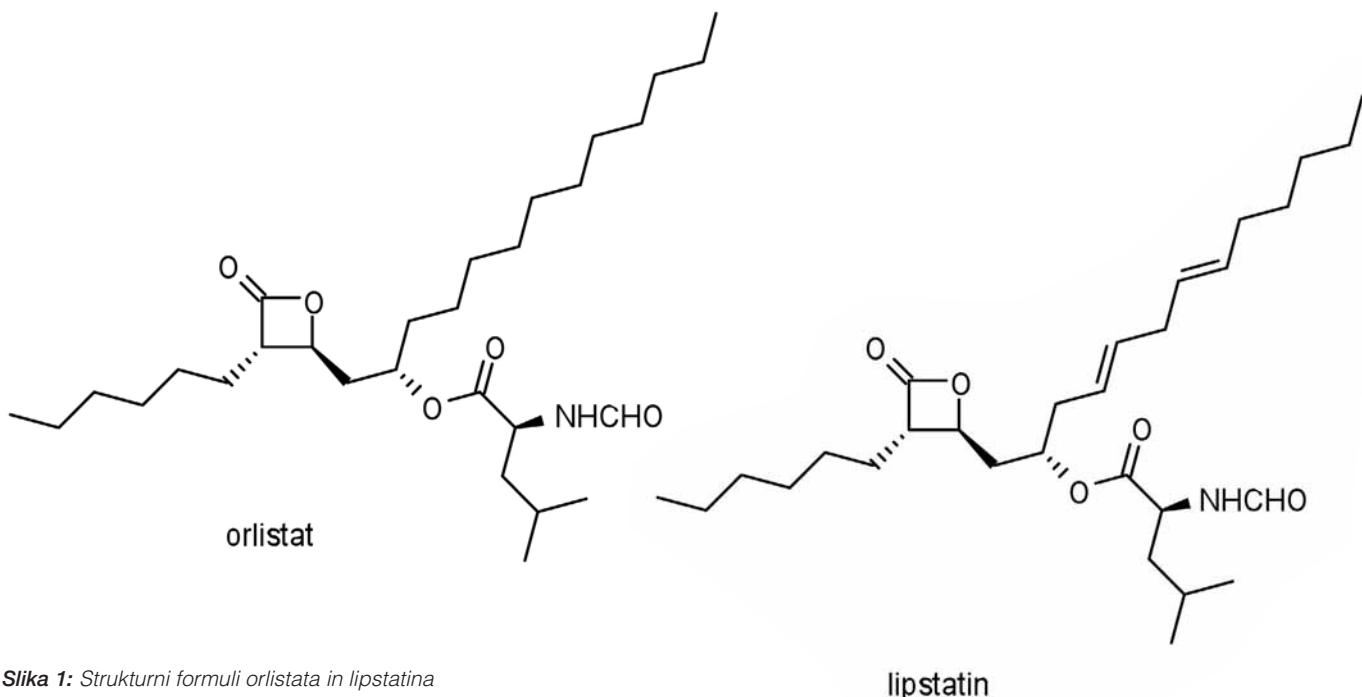
Energijska bilanca, t.j. ravnotežje med energijo dovedeno telesu v obliki hrane in njeno porabo, je pri človeku posledica kompleksnih interakcij med nevroanatomskimi, genetskimi, endokrinimi, patofiziološkimi, prehrambenimi, psihičnimi in socialnimi dejavniki. Zmanjševanje povisane telesne mase je zahteven proces, ker mogzani vselej sprožijo kompenzacjske fiziološke mehanizme, ki se upirajo zmanjšanju telesne mase. Strategije za zmanjševanje povisane telesne mase obsegajo zmanjšanje vnosa hrane s stimulacijo anoreksigenih in blokiranjem oreksigenih signalov ter povečanje porabe energije. Prevladuje prepričanje, da je zmanjšanje povisane telesne mase ob manjših neželenih toksičnih učinkih lažje doseči s kombinacijo učinkovin kot z eno samo učinkovino. Ameriška agencija za prehrano in zdravila (FDA) priporoča zdravljenje povisane telesne mase z zdravili, kadar spremembu življenskega sloga (telesna aktivnost, dieta, spremembe prehranjevalnih navad) niso uspešne in je indeks telesne mase večji ali enak  $30 \text{ kg/m}^2$  ter ni spremljajočih z debelostjo pogojenih ogrožajočih dejavnikov ali kadar je indeks telesne mase večji ali enak  $27 \text{ kg/m}^2$  in obstaja še vsaj eden z debelostjo pogojen ogrožajoč dejavnik.

Odločitev za farmakološko zdravljenje debelosti morajo spremljati tudi ostali ukrepi kot so ustrezna dieta, primerna telesna aktivnost in spremembe prehranjevalnih navad. Pri izboru primerne učinkovine ali kombinacije učinkovin za zdravljenje debelosti je treba upoštevati morebitne druge bolezni ter razmerje med koristnostjo in tveganjem za bolnika (2, 3).

V tem prispevku podajam pregled aktualnih učinkovin za zdravljenje povisane telesne mase in kratek pregled nekaterih novih pristopov za farmakološko zdravljenje debelosti. Idealne učinkovine za zdravljenje povisane telesne mase naj bi imele tri pomembne lastnosti: (i) povzročile naj bi vzdržno klinično značilno zmanjšanje telesne mase in povzročile znižanje z debelostjo povezane morbidnosti in smrtnosti, (ii) imele naj bi ugodno razmerje med koristnostjo in tveganjem in (iii) bile naj bi lahko dostopne, saj sta povisana telesna masa in debelost vse bolj značilni tudi za države v razvoju in za ljudi z nizkim socialnoekonomskim statusom (3,4).

### **2 Orlistat**

Orlistat ali tetrahidrolipstatin s kemijskim imenom (S)-1-[[[(2S,3S)-3-heksil-4-okso-2-oksetanil]metil]-dodecil (S)-2-formilamino-4-metilpentanoat, ki je bil uveden v terapijo leta 1998, je inhibitor pankreasne lipaze in predstavlja v stranski verigi nasičen derivat lipstatina, ki je produkt bakterije *Streptomyces toxytricini* (5). Njegov terapevtski učinek v želodcu in tankem črevesu temelji na nastanku kovalentne vezi s serisko hidroksilno skupino v aktivnem mestu želodčnih in pankreasnih lipaz. Neaktivni encim tako ne hidrolizira trigliceridov v proste maščobne kisline in monoglyceride in tako prepreči njihovo absorpcijo. Zaradi zelo nizke sistemske absorpcije in metabolizma je biološka



**Slika 1:** Strukturni formuli orlistata in lipstatina

**Figure 1:** Structures of orlistate and lipstatin

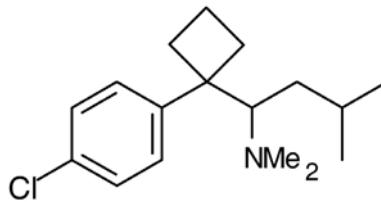
uporabnost orlistata manjša od enega procenta. Večina učinkovine se izloči nespremenjene z blatom (6).

Zdravila z učinkovino orlistatom se uporabljajo za zdravljenje debelosti ob hkratni zmerno nizkokalorični dieti pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM)  $30 \text{ kg/m}^2$  ali več ter pri bolnikih s preveliko telesno maso ( $\text{ITM} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ) in hkratnimi ogrožajočimi dejavniki. Če se telesna masa bolnika po 12 tednih ne zmanjša vsaj za 5 % izhodiščne telesne mase, se zdravljenje z orlistatom ukine. Glavni stranski učinki orlistata so povezani s prebavili in obsegajo mastne stolice ter fekalno inkontinenco. Orlistat lahko zmanjša absorpcijo amiadarona in ciklosporina, potencira delovanje varfarina in zmanjša absorpcijo v maščobah topnih vitaminov A, D, E in K, zato bolnikom, ki se zdravijo z orlistatom priporočajo zadostno uživanje sadja in zelenjave ali multivitamininskih pripravkov. (7, 8)

### 3 Sibutramin

Sibutramin s kemijskim imenom 1-(4-klorofenil)- $N,N$ -dimetil- $\alpha$ -(2-methylpropil)-ciklobutanmetanamin je centralno delujoča racemna učinkovina, prvič registrirana v Evropi leta 1999, ki zavira privzem serotoninina in noradrenalina v možganskih sinapsah in tako zmanjšuje apetit ter vzpodbuja termogenezo. Pri učinkovini, katero so prvotno razvijali kot antidepresiv, je stimulacija produkcije topote sekundarni učinek, ki ima nebitveno vlogo pri zmanjševanju povečane telesne mase (9, 10). Prvotne randomizirane klinične študije so pokazale, da v kombinaciji z dieto sibutramin povzroča v primerjavi s placebo manjše vendar signifikantno znižanje telesne mase (11), zato je sibutramin dobil dovoljenje za promet za podporno zdravljenje v programu za obvladovanje telesne mase pri bolnikih s prehransko pogojeno debelostjo in indeksom telesne mase  $30 \text{ kg/m}^2$  ali več ter pri bolnikih s prehransko pogojeno čezmerno telesno maso in ITM 27

$\text{kg/m}^2$  ali več, ki imajo še druge z debelostjo povezane dejavnike tveganja, npr. diabetes tipa 2 ali dislipidemijo (12). Kasnejša klinična študija SCOUT (Sibutramine Cardiovascular outcomes) je pokazala povečano tveganje za resne srčno-žilne dogodke, kot sta možganska kap ali srčna kap pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo sibutramin v primerjavi s placebo. Podatki iz klinične študije kažejo, da je izguba telesne mase, dosežena z zdravljenjem s sibutraminom, skromna v primerjavi z izgubo telesne mase pri bolnikih, ki so prejemali placebo. Prav tako ni jasno ali se doseženo zmanjšanje telesne mase ohrani po prekiniti zdravljenja, zato je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pri Evropski agenciji za zdravila presodil, da koristi sibutramina pri zniževanju telesne mase ne odtehtajo tveganja za srčno-žilne dogodke in januarja 2010 predlagal Evropski komisiji začasni odvzem dovoljenja za promet zdravilom s sibutraminom v Evropski uniji. Začasni odvzem dovoljenja za promet bo veljal, dokler imetniki dovoljenj za promet ne predložijo dovolj novih dokazov, na podlagi katerih bo možno zanesljivo določiti skupino bolnikov, pri katerih koristi zdravljenja odtehtajo tveganje (13).

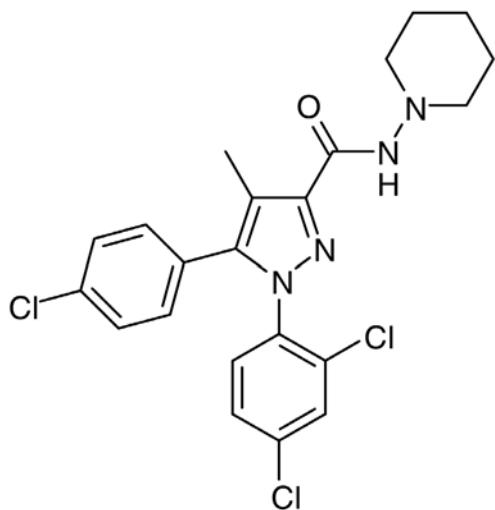


**Slika 2:** Strukturna formula sibutramina

**Figure 2:** Chemical structure of sibutramine.

## 4 Rimonabant

Kanabinoidni receptorji sodelujejo pri modulaciji številnih centralnih in perifernih fizioloških funkcij (14) in so tudi možna prijemališča učinkovin za zmanjševanje čezmerne telesne mase in debelosti (15). Rimonabant s kemijskim imenom *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid, je selektivni antagonist endokanabinoidnega receptorja tipa I (CB1), razvit kot učinkovina proti debelosti in kot potencialna učinkovina za odvajanje od kajenja. Receptor CB1 je z G-proteinom sklopljen receptor, prisoten pretežno v tistih delih centralnega živčnega sistema, ki nadzorujejo prehranjevanje (16). Rimonabant, ki poleg anorektičnega delovanja

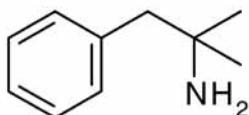


Slika 3: Struktura formula rimonabanta

Figure 3: Chemical structure of rimonabant

## 5 Fentermin

Fentermin s kemijskim imenom 2,2-dimetilfenyletilamin je učinkovina z amfetaminsko strukturo, ki je na tržišču v številnih državah, vključno v ZDA, v Evropski uniji pa je bila skupaj z ostalimi amfetaminskimi učinkovinami za zmanjševanje apetita kot so npr. fenfluramin in norpsevdofedrin umaknjena iz prometa (20). Fentermin je indirekten simpatomimetik, ki povečuje koncentracijo noradrenalina v sinaptičnih špranjah centralnega živčnega sistema, kar ima za posledico zmanjšanje apetita. Fentermin ima zavirajoče delovanje na encim monoaminsko oksidazo. Zaradi povišanja koncentracije noradrenalina v centralnih sinapsah povzroča neželene učinke kot npr. tahikardijsko, povišanje krvnega tlaka, nespečnost in nemir, zaradi strukturne podobnosti z amfetamini pa lahko daljša uporaba povzroči fizično in psihično odvisnost. Nedavno izvedena klinična študija je pokazala ugoden terapevtski profil kombinacije fentermin-topiramat (21).



Slika 4: Struktura formula fentermina

Figure 4: Chemical structure of phentermine

## 6 Novi pristopi k zdravljenju debelosti

Debelost je posledica energijskega neravnovesja, pri katerem vnos energije s hrano presega njeno porabo. Regulacija energijske homeostaze poteka na nivoju hipotalamus, ki prejema informacije o energijski bilanci organizma s pomočjo (i) hormona *leptina*, katerega izločajo adipociti in preko delovanja na celice hipotalamus zavira apetit in regulira porabo energije, (ii) insulina in (iii) gastrointestinalnega hormona *grelina*. Leptin in insulin v hipotalamu stimulirata izločanje kataboličnega nevropeptidnega prekurzorja *proopiomelanokortina* in zavirata izločanje anaboličnih mediatorjev *nevropeptida Y* ter proteina *AgRP*. Signali iz gastrointestinalnega trakta praviloma povzročijo občutek sitosti in prenehanje uživanja hrane z izjemo grelina, ki verjetno stimulira uživanje hrane. Vsi opisani regulacijski mehanizmi predstavljajo možna prijemališča učinkovin za zdravljenje debelosti, vendar bo verjetno učinkovito zdravljenje debelosti zahtevalo kombinacijo učinkovin s prijemališči na večih mestih opisanega kompleksnega regulacijskega mehanizma. Nove strategije za zdravljenje povišane telesne mase temeljijo na spoznajih povezanimi z (i) nastankom in stimulacijo anorektičnih ter zaviranjem orektičnih signalov in (ii) povečano uporabo energije. Cilj razvoja novih učinkovin za zdravljenje debelosti ni samo izguba prekomerne telesne mase ampak tudi ugoden vpliv na celoten metabolizem (22-25).

*Leptin* je peptidični hormon z molekulsko maso 16kDa, za katerega so prvotno mislili, da z delovanjem na celice hipotalamus posreduje občutek sitosti in zavira apetit, vendar se je kasneje izkazalo, da ima tudi druge sistemske učinke. Leptin uravnava energijsko bilanco organizma preko regulacije izločanja nevropeptida Y in melanokortina. V centralnem živčnem sistemu obstaja najmanj pet različnih tipov receptorja za leptin. Pri debelosti v centralnem živčnem sistemu ni pomanjkanja leptina, pač se razvije resistenca na leptin, katere molekularni mehanizem še ni popolnoma pojasnjen. Verjetno je eden glavnih vzrokov za razvoj resistence na leptin njegov zmanjšan transport v centralni živčni sistem zaradi zmanjšane aktivnosti transporterja (26). Kot potencialne nove učinkovine za zdravljenje debelosti preučujejo leptinske agoniste (27) in spojine, ki bi zmanjšale resistenco na leptin. Nedavno so Ozcan in sod. ugotovili, da 4-fenilbutirat in taurosodeoksiholna kislina poskusne živali napravita bolj občutljive za leptin in posledično zmanjšata apetit, vnos hrane in telesno maso ter povečata porabo energije. Prvi opisani leptinski senzibilizatorji tako odpirajo nove možnosti uporabe leptina in analogov za zdravljenje debelosti (28).

*Proopiomelanokortin* je prvi peptid udeležen v prenosu signalov, ki ga sproži leptin. Z njegovo ceplivijo nastanejo številni manjši peptidi, med njimi tudi *melanokortini*  $\alpha$ -,  $\beta$ - in  $\gamma$ -melanocite stimulirajoči hormoni (MSH).  $\alpha$ -MSH aktivira melanokortinske receptorje tipa 4 (MC4R) in sproži katabolne učinke (29). Agonisti MC4R, npr. modificirani pentapeptid Bu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub> so tako potencialne nove učinkovine za zdravljenje debelosti, katere razvija nekaj farmacevtskih firm (30, 31). Pri uravnavanju energijske bilance organizma in telesne mase sodeluje tudi nevropeptid Y, katerega izločanje uravnava leptin, zato za zdravljenje debelosti proučujejo selektivne ligande receptorjev za nevropeptid Y (32).

Astrociti v centralnem živčnem sistemu izločajo *ciliarni nevrotropni faktor*, protein z molekulsko maso 22 kDa, za katerega so naključno ugotovili, da pri poskusnih živalih zmanjša telesno maso tako, da preko delovanja na protein gp130 zmanjša resistenco na leptin. Krajsi peptidi razviti na osnovi aminokislinskega zaporedja ciliarnega nevrotropnega

faktorja so obetavne spojine vodnice za razvoj novih učinkovin za zdravljenje debelosti (33, 34).

Serotonin ima pomembno vlogo pri prenosu signalov v hipotalamusu, ki posredujejo občutek sitosti, pri katerem so udeleženi zlasti serotoninski receptorji 5-HT2C, 5-HT1B in 5-HT6. Agonisti 5-HT2C in 5-HT1B receptorjev ter antagonisti 5-HT6 receptorjev zmanjšujejo vnos hrane in telesno maso v živalskih modelih in kliničnih testih, zato so obetavne učinkovine v razvoju za zdravljenje debelosti (35, 36).

Pri modulirjanju energijske homeostaze v smeri večje porabe energije in zmanjšanja telesne mase sodelujejo tudi antagonisti melanin koncentrirajočega hormona (MCH), ki je po zgradbi ciklični nonpeptid široko tazširjen v nevronih centralnega živčnega sistema (37). Zmanjšanje izločanja inzulina, ki ga povzročijo analogi somatostatina, npr. oktreotid in lanreotid, prav tako povroči znižanje telesne mase (38).

Peptidi, ki jih izloča gastrointestinalni trakt, ko koncenracije posameznih sestavin hrane presežejo določene vrednosti in preko posredovanja informacij možganom regulirajo vnos hrane, vključujejo glukagon podoben peptid-1 (39), peptid YY (40), oksintomodulin (41) in grelin (42). Z izjemo grelina ti hormoni posredujejo občutek sitosti. Analogi omenjenih peptidov kot tudi modulatorji njihovih receptorjev predstavljajo enega od novih pristopov za zmanjševanje apetita in zdravljenje debelosti (43).

Med potencialnimi učinkovinami, ki jih proučujejo za zdravljenje debelosti zaradi njihovega vpliva na povečanje porabe energije dovedene telesu v obliki hrane omenjamo agoniste adrenergičnih  $\beta 3$  receptorjev (44, 45) in agoniste receptorja za rastni hormon (46).

Tudi modulatorji angiogeneze, ki vplivajo na metabolizem preko reguliranja rasti in remodeliranja krvnih žil v maščobnem kivu, predstavljajo obetavno skupino novih učinkovin za zdravljenje debelosti (47).

## 7 Sklep

Čezmerna telesna masa in debelost sta povezani z zmanjšano kvaliteto življenja, odgovorni pa sta tudi za povečano obolevanje in smrtnost. Doslej znane učinkovine za zmanjševanje prekomerne telesne mase in zdravljenje debelosti so pogosto povezane z resnimi neželenimi učinki, zato so bile nekatere uveljavljene učinkovine nedavno umaknjene iz prometa. Čeprav so v razvoju številne nove učinkovine za zdravljenje debelosti na osnovi novih tarč in nedavno spoznanih regulacijskih mehanizmov, prevladuje prepričanje, da bo za učinkovito zmanjševanje prekomerne telesne mase potrebno vplivanje na več regulacijskih mehanizmov s kombinirano terapijo.

## 8 Literatura

1. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. Lancet 2007; 369: 71–77.
3. Haslam DW, James WPT. Obesity. Lancet 2005; 366: 1197–209.
4. Isidro ML, Cordido F. Approved and off-label uses of obesity medications and potential new pharmacologic treatment options. Pharmaceuticals 2010; 3: 125–145.
5. Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E, Kupfer E, Lengsfeld H. Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by Streptomyces toxotricini: producing organism, fermentation, isolation and biological activity. J Antibiot (Tokyo) 1987; 40: 1081–85.
6. McNeely W, Orlistat. Drugs 1998; 56: 241–49.
7. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xenical/H-154-PI-sl.pdf>
8. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xenical/106698en6.pdf>
9. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. Drugs 1998; 56: 1093–124.
10. Lean ME. How does sibutramine work? Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 (suppl 4): S8–11.
11. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 1437–46.
12. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-004284.pdf&dir=smpc>
13. <http://www.jazmp.si/index.php?id=230>
14. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto, R. The endocannabinoid system and energy metabolism. J Neuroendocrinol. 2008; 20: 850–857.
15. Akbas F, Gasteyger C, Sjödin A, Astrup A, Larsen TM. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. Obes Rev 2008; 10: 58–67.
16. Di Marzo D, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat Neurosci 2005; 8: 585–89.
17. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-en6.pdf>
18. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/5377708en.pdf>
19. Song KS, Kim MJ, Seo HJ, Lee SH, Jung ME, Kim SU, Kim J, Lee J. Synthesis and structure-activity relationship of novel diarylpyrazole imide analogues as CB1 cannabinoid receptor ligands. Bioorg Med Chem 2009; 17: 3080–3092.
20. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2000:095:0005:0008:EN:PDF>
21. (a) <http://www.drugs.com/pro/phentermine.html>. (b) Jones D. Novel pharmacotherapies for obesity poised to enter market. Nature Rev Drug Discov 2009; 8: 833–834.
22. Foster-Schubert KE.; Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. Endocr. Rev 2006; 27: 779–793.
23. Cawthorne MA. Opportunities and challenges for the development of pharmacological therapies for obesity treatment. Obes Rev 2007; 8 (Suppl. 1); 131–136.
24. Oh S, Kim KS, Chung YS, Shong M, Park SB. Anti-obesity agents: a focused review on the structural classification of therapeutic entities. Curr Top Med Chem 2009; 9: 466–481.
25. Cooke D, Bloom S. The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. Nature Rev Drug Discov 2006; 5: 919–931.
26. Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. Curr Pharm Des 2001; 7: 125–133.
27. Otvos L Jr, Terrasi M, Cascio S, Cassone M, Abbadessa G, De Pascali F, Scolaro L, Knappe D, Stawikowski M, Cudic P, Wade, J.D., Hoffmann R, Surmacz E. Development of a pharmacologically improved peptide agonist of the leptin receptor. Biochim Biophys Acta 2008; 1783: 1745–1754.
28. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. Cell Metab 2009; 9: 35–51.
29. Coll AP. Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential. Clin. Sci. 2007; 113: 171–182.
30. Benoit SC, Schwartz MW, Lachey JL, Hagan MM, Rushing PA, Blake KA, Yagaloff KA, Kurylko G, Franco L, Danhoo W, Seeley RJ. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. J Neurosci 2000; 20: 3442–3448.
31. Mancini MC, Halpern A. Investigational therapies in the treatment of obesity. Expert Opin Investig Drugs 2006; 15: 87–915.
32. Kamiji MM, Inui A. Neuropeptide Y receptor selective ligands in the treatment of obesity. Endocr Rev 2007; 28: 664–684.
33. Febbraio MA. gp130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity. J Clin Invest 2007; 117: 841–849.
34. Matthews VB, Febbraio MA. CNTF - A target therapeutic for obesity-related metabolic disease. J. Mol. Med. 2008; 86: 353–361.
35. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs : effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. Drugs 2007; 67: 27–55.

36. Holenz J, Pauwels PJ, Díaz JL, Merce R, Codony X, Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT(6) receptor ligands as potential cognitive enhancers and anti-obesity agents. *Drug Discov Today* 2006; 11; 283–299.
37. Rivera G, Bocanegra-García V, Galiano S, Cirauqui N, Ceras J, Pérez S, Aldana I, Monge A. Melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists: A new perspective for the pharmacologic treatment of obesity. *Curr Med Chem* 2008, 15; 1025–1043.
38. Velasquez-Meyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE, Cowan GW, Lustig RH. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27; 219–226.
39. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol* 2002; 440; 269–279.
40. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol* 2008; 61; 548–552.
41. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: A randomised controlled trial. *Int J Obes (London)* 2006; 30; 1729–1736.
42. Esler WP, Rudolph J, Claus TH, Tang W, Barucci N, Brown SE, Bullock W, Daly M, Decarr L, Li Y, Milardo L, Molstad D, Zhu J, Gardell SJ, Livingston JN, Sweet LJ. Small-molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. *Endocrinology* 2007; 148; 5175–5185.
43. Field BC, Wren AM, Cooke D, Bloom SR. Gut hormones as potential new targets for appetite regulation and the treatment of obesity. *Drugs* 2008; 68; 147–163.
44. Clapham JC, Arch JR. Thermogenic and metabolic anti-obesity drugs: Rationale and opportunities. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9; 259–275.
45. Arch JR. Beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur J Pharmacol* 2002; 440; 99–107.
46. Ng FM, Sun J, Sharma L, Libinaka R, Jiang WJ, Gianello R. Metabolic studies of a synthetic lipolytic domain (AOD9604) of human growth hormone. *Horm Res* 2000; 53; 274–278.
47. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nature Rev Drug Discov* 2010; 5; 107–115.

# Sodobni vidiki in načini zdravljenja motenj hranjenja

## New aspects in the treatment of eating disorders

Karin Sernek

**Povzetek:** Motnje hranjenja, skupina bolezni, ki je bila do pred kratkim znana le ozkemu krogu strokovnjakov, je v zadnjih desetletjih prerasla v bolezen moderne dobe. Motnje hranjenja predstavljajo pomemben javno zdravstveni problem. Vzroke za nastanek motenj hranjenja lahko razdelimo na tri velike skupine: biološko – genetsko, socio – kulturno in družinsko. Večinoma gre za prepletanje vzrokov iz vseh treh skupin. Med motnje hranjenja uvrščamo: anoreksijo nervozo, bulimijo nervozo, kompulzivno prenajedanje in novejše oblike (ortoreksija in bigoreksija nervosa). Ključni dejavnik uspešne obravnave oseb z motnjo hranjenja je lastna motivacija za zdravljenje. Med uspešnejše terapevtske pristope sodi psihoterapija, uporablja se predvsem vedenjsko – kognitivno in/ali razvojno – dinamsko psihoterapijo, po potrebi v kombinaciji s psihofarmakoterapijo. Obravnava je lahko ambulantnega ali bolnišničnega tipa. Ozdravitev ne pomeni le odsotnost simptomov posamezne motnje hranjenja, temveč tudi ustrezno psihosocialno funkcioniranje.

**Ključne besede:** motnje hranjenja, anoreksija, bulimija, obravnava

**Abstract:** Eating disorders - a group of diseases that until recently was familiar only to a limited circle of professionals has become a significant contemporary medical problem. Eating disorders represent an important public health issue. The etiological background of eating disorders is comprised of three major segments: biological – genetic, socio – cultural and family. In most cases there is a considerable overlap between these three. Eating disorders constitute: anorexia nervosa, bulimia nervosa, compulsive overeating and recently emerged entities (orthorexia and bigorexia nervosa). A key factor in successful outcome of an eating disorder is patient's own motivation for treatment. One of the most successful treatment approaches is psychotherapy, with it's cognitive – behavioral and/or developmental – dynamic forms mostly being used and in combination with pharmacotherapy, when needed. Therapeutic approach can be hospital or ambulatory. Recovery is not a mere absence of specific eating disorder symptoms, but appropriate psychosocial functioning as well.

**Key words:** eating disorders, anorexia, bulimia, treatment

### 1 Uvod

Motnje hranjenja (MH) danes predstavljajo pomemben javno zdravstveni problem. Za njimi oboleva 2–12 % žensk med 15. in 35. letom starosti, po podatkih tujih zdravstvenih registrov je vsako leto na novo odkritih 7 primerov anoreksije (AN) in 14 primerov bulimije nervoze (BN) na 100.000 prebivalcev (1).

MH uvrščamo med duševne motnje (2,3) in jih delimo na AN, BN ter kompulzivno prenajedanje (KP) (4). Zadnja leta se pojavljajo tudi nove oblike MH kot sta ortoreksija (hranjenje izključno z »zdravo«, biološko neoporečno hrano) in bigoreksija (obsedenost z mišičastim telesom) nervosa. Gre za kronične, ponavljajoče se motnje (5), ki so pogosto povezane s psihiatrično komorbidnostjo in resnim telesnim zapleti.

MH je potrebno ločiti od motenj prehranjevanja, ki veljajo za nekakšno predstopnjo MH, hkrati pa ni nujno, da se v njih tudi razvijejo. Med motnje prehranjevanja sodijo neustrezne prehranjevalne navade kot so neredno prehranjevanje, pogosta nihanja telesne teže zaradi različnih diet, uživanje le določene vrste hrane (neuravnovešena prehrana) in podobno. Te motnje niso nujno znak duševne motnje (6).

MH kot bolezensko entiteto obravnavamo šele zadnjih 50 let, čeprav so bili že pred tem znani številni opisi bolezni, ki bi jih danes uvrstili med MH. Zanimivo je, da je že Sokrat zapisal: »Je, da bi bruhal in bruha, da

bi jedel«. Znani so še številni drugi primeri iz bližnje in daljne zgodovine, različnih opisov vedenj, stanj in ritualov, ki bi jih danes lahko uvrstili med MH (7). Dandanes sociologi in antropologi te motnje uvrščajo med etnične motnje. Gre za motnje, pri katerih ne moremo zanikati povezave med osebnimi stiskami in konflikti ter spremembami v družbenopolitičnem okolju. Če torej želimo razumeti MH tudi s sociološkega in antropološkega vidika in jih opisati kot etnične motnje današnje dobe, vidimo, da bistvo teh motenj ni posnemanje telesne bolezni, temveč gre za manipuliranje s hrano, preokupacijo s svojim telesnim videzom in maso. Ti bolniki torej posnemajo, izkoriščajo in nadgradijo sicerjne preokupacije ljudi v določenem okolju (skrb za telesni videz, diete, vitkost, telesni trening) in jih uporabijo kot obrambe za rešitev svojih intimnih stisk, katerih skupni imenovalec je iskanje in oblikovanje svoje identitete (8).

### 2 Etiološki vidiki motenj hranjenja

MH so čustvene motnje, ki se kažejo v spremenjenem odnosu do hrane. Predstavljajo zunanjji izraz globoke duševne in čustvene vznemirjenosti ter ne-sprejemanja sebe. Oseba, ki trpi zaradi MH, izraža svoje čustvene težave s spremenjenim odnosom do hrane in hranjenja (9, 10). Tako navidezni problem s hrano v globini skriva

trpljenje, ki je nastalo zaradi cele vrste različnih razlogov. Hranjenje ali odklanjanje hrane postane izraz osvoboditve notranjih, bolečih in ne-prepoznanih čustev (11, 12).

Dejavniki tveganja, ki pogojujejo nastanek MH, so številni. Le redko lahko pri posamezniku izluščimo le enega. Večinoma gre za soigro večjega števila dejavnikov, ki določeno osebo počasi, a vztrajno vodijo v eno izmed MH. Razdelimo jih lahko na tri skupine: socio – kulturne (vpliv medijev, glorifikacija vitkosti, stigmatizacija debelosti), biološko – genetske (prekomerna telesna masa novorojenčka, specifične osebnostne lastnosti) in družinske dejavnike tveganja (13, 14). Med družinske dejavnike sodijo: kronične telesne in duševne bolezni staršev (pri otroku in mladostniku povzročajo občutek negotovosti, nestabilnosti in pomanjkanje varnosti), nefunkcionalen (neustrezen) partnerski odnos v smislu stalnih prepirov, pretirane nadvlade enega od staršev nad drugim ali celo nasilnosti, nefunkcionalno starševstvo (otrok mora prevzemati vloge, ki jim ni dorasel: posredovalca, pogajalca, amortizerja ali razsodnika med staršema, je pretirano zaščiten ali zanemarjen), hrana kot vzgojni pripomoček oziroma sredstvo nadzorovanja, neustrezna komunikacija med staršema in otrokom (dvojna sporočila), duševne, telesne in spolne zlorabe (6). Že zgodaj v proučevanju etiološkega ozadja MH je v zvezi z družinskim dejavniki tveganja nastal koncept t.i. »psihosomatske družine« (15), ki so ga kasneje podrobnejše proučili tudi številni drugi avtorji (16). Glede na njihove ugotovitve, naj bi bila aleksitimija (nesposobnost subjektivnega prepoznavanja in izražanja čustev ter izrazita kognitivna usmerjenost v zunanj svet) ne samo individualni problem same osebe z MH, pač pa simptom njene celotne družine, katere glavna značilnost je izogibanje konfliktom in čustvenim stresom. Somatizacija čustvenih napetosti je bila »jezik« v proučevanih primarnih družinah oseb z MH. V primerjavi z družinami, katerih otrok je zbolel za AN (zlasti za njenim restriktivnim podtipom), so bili za družine, katerih otrok je zbolel za BN ali purgativno obliko AN, bolj značilni sovražnost, čustvena odsotnost in pomanjkanje empatije ter impulzivnost (17), v vseh pa je bila pogosto prisotna primarna ali sekundarna aleksitimija ter visok odstotek anksioznosti in depresivnosti (16). Enake ugotovitve glede lastnosti primarnih družin oseb z MH navajajo avtorji, ki so raziskovali povezanost pri osebah z MH ugotovljenega visokega odstotka anksioznosti v zvezi z medosebno navezanostjo in situacije v primarnih družinah teh oseb (18). Vse za aleksitimijo značilne lastnosti dejansko lahko razumemo kot različne aspekte procesa medosebnega navezovanja, katerega motnje so eden ključnih patogenetskih faktorjev za nastanek tako samih MH kot tudi veliko bolj pogostih psihičnih motenj, kot so depresija, anksioznost in težave v medosebnih odnosih (19).

## 3 Oblike in vrste motenj hranjenja

### 3.1 Anoreksija nervosa (AN)

AN velja za psihiatrični sindrom že zadnjih 100 let, od leta 1980 pa je kot kategorija duševne motnje vključena v Diagnostični in statistični priročnik za duševne motnje in v Mednarodno klasifikacijo bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (2, 3). Oseba z anoreksijo nervoso čuti **intenziven strah pred debelostjo**, ki se ne zmanjša niti ob **zniževanju telesne mase** (indeks telesne mase (ITM) je manjši od  $17,5 \text{ kg/m}^2$ ). Ves čas je prepričana, da je debela, četudi so v resnicu že izražene telesne posledice podhranjenosti. To prepričanje imenujemo **motena predstava o lastnem telesu**. Ženske in dekleta ob tem izgubijo menstruacijo.

Glede na način doseganja in vzdrževanja manjše telesne mase AN delimo na dve obliki (5): **restriktivno obliko AN** (Osebe s to obliko vzdržujejo nizko telesno maso predvsem z odklanjanjem hrane. Običajno je izguba telesne maso posledica odklanjanja vseh vrst hrane, včasih pa le ogljikovih hidratov in druge hrane, za katero menijo, da je visoko kalorična. Pogosto te osebe uporabljajo tudi prekomerno telesno aktivnost, s pomočjo katere še dodatno nižajo že tako nizko telesno maso) in **purgativno obliko AN** (Za vzdrževanje nizke telesne maso uporabljajo predvsem bruhanje, predhodno se lahko tudi prenajedajo, odvajala in/ali diuretike).

AN je motnja, ki se razvija postopoma, kot proces. Najpogosteje se izrazi na prehodu iz otroštva v mladostništvo in lahko traja globoko v odraslost. V ozadju je slaba samopodoba in nizko samospoštovanje ter nesposobnost subjektivnega zaznavanja in funkcionalnega izražanja čustev (aleksitimija). Lastno vrednost oseba s to motnjo zaznava skozi oči drugih, predvsem na zunanj, telesni ravni. Začetek je večinoma nedolžen. Oseba se odloči shujšati. Masa ji pada, ona pa se počuti vedno bolje, vse ji gre »kot po maslu« in prvič v življenju ima občutek, da jo okolica opazi, ji posveča pozornost in jo upošteva (»medeni meseci«). Začuti, da ima moč in da je ona tista, ki nadzoruje svoje življenje. Gre torej za poskus prilagoditve, za strategijo, s katero poskuša lažje živeti. Vendar pa se hujšanje ne ustavi in nenadoma se oseba zave, da nima več nadzora v svojih rokah (faza dekompenzacije). V tej fazi motnje pride do izgube nadzora, ki vodi v vedno večji občutek neustreznosti, neuspešnosti in posledično do še slabše samopodobe ter nižjega samospoštovanja kot na začetku opisanega začaranega kroga (9, 10).

AN je tretja najpogosteja kronična bolezen med najstnicami, njena prevalenca je 1 %. Raziskave kažejo, da incidenca in prevalenca v zadnjih desetih letih ne naraščata (za razliko od bulimije) in sta stabilni. Na približno devet do deset žensk zboli en moški (20, 21).

### 3.2 Bulimija nervosa (BN)

BN obravnavamo kot samostojno bolezen šele od šestdesetih in sedemdesetih let prejšnjega stoletja, pred tem je veljala za atipično obliko AN. Od osemdesetih let prejšnjega stoletja je vključena v klasifikacije duševnih motenj (2, 3). Pri osebi z bulimijo nervozo se izmenjujejo obdobja prenajedanja (tako imenovana »volčja lakota«) in različni neustrezn/kompenzatorni mehanizmi zmanjševanja telesne mase (bruhanje, jemanje odvajala in/ali diuretikov, stradanje, pretirana telesna aktivnost). Prisotna je **preokupiranost z obliko svojega telesa, telesno maso** (ITM je ustrezен, večinoma med  $18 \text{ kg/m}^2$  in  $25 \text{ kg/m}^2$ ) in **stalen strah pred debelostjo ter občutki pomanjkljivega nadzora nad lastnim hranjenjem**. Obdobja prenajedanja in neustreznih kompenzatornih vedenjskih vzorcev se povprečno pojavljajo vsaj dvakrat tedensko vsaj tri mesece.

Glede na vrsto uporabljenih kompenzatornih vedenjskih vzorcev za vzdrževanje ustrezne telesne mase BN delimo na dve obliki (5): **purgativno obliko BN** (Prenajedanju sledi sprva hoteno izvano bruhanje, ki se kasneje sproži refleksno. Poleg bruhanja lahko te osebe zlorabljajo tudi odvajala in/ali diuretike. Ustrezno telesno mase torej vzdržujejo z bruhanjem. Ta oblika predstavlja 80 – 90% vseh primerov BN. Pri tem podtipu se pojavlja več telesnih zapletov in psihičnih pridruženih motenj kot pri nepurgativni obliki BN.) in **nepurgativno obliko BN** (Ob prenajedanju ustrezno telesno mase vzdržujejo s stradanjem in/ali pretirano telesno aktivnostjo).

BN je motnja, ki se pojavlja na prehodu iz adolescence v zgodnje odraslo obdobje. Med prenajedanjem oseba z BN poje bistveno večje količine hrane kot večina ljudi ob podobnih priložnostih. Zaužita hrana

je visoko kalorična, sestavljena predvsem iz ogljikovih hidratov in maščob. Opisana oseba se svojega prenajedanja sramuje in ga izvaja na samem ter z njim nadaljuje do bolečin v želodcu. Ob pretiranem uživanju hrane sprošča napetost, temu pa sledi občutek krvide in sramu ter posledični kompenzatorični vedenjski vzorci za vzdrževanje ustrezone telesne mase, saj je prisoten paničen strah pred debelostjo (22). Začetek in kasnejši razvoj motnje je podoben kot je bilo to opisano za AN. Populacijske študije prikazujejo življenjsko prevalenco BN 1-4,2 % populacije, vendar je med specifičnimi populacijami, predvsem dijakinjami in študentkami, višja (20, 21). Slovenska raziskava iz leta 2000, v kateri so o prehranjevalnih navadah povprašali 4700 srednješolcev, kaže na še višje deležne neustreznih prehranjevalnih vedenjskih vzorcev: 13,8 % dijakinj in 7,8 % dijakov je navajalo obdobja prenajedanja (23). Podobno kot pri AN je 90-95 % vseh oseb z BN ženskega spola (20, 21).

## 3.3 Kompulzivno prenajedanje (KP)

KP je MH, ki se prične najkasneje od vseh treh glavnih oblik in sicer v zgodnjem ali srednjem odraslem obdobju. Obolele osebe imajo občutek pomanjkljivega nadzora nad lastnim življenjem, v ozadju pa sta nizka samopodoba in slabo samospoštovanje. Obdobjem prenajedanja ne sledijo vedenjski vzorci za zniževanje telesne mase (bruhanje, stradanje, zloraba odvajal in/ali diuretikov, prekomerna telesna aktivnost), posledično so obolele osebe najpogosteje prekomerno hranjene (ITM je večji od 25 kg/m<sup>2</sup>) (2, 3). Zadnje raziskave kažejo, da od 70% do 80% debelih ljudi izpolnjuje kriterije za KP, razdelitev po spolu naj bi bila enakovredna (4).

## 3.4 Nove oblike motenj hranjenja

Med nove oblike MH sodita predvsem ortoreksija nervosa in bigoreksija nervosa.

**Ortoreksija nervosa** je MH, katere značilnost je patološka obsedenost z zdravo, biološko čisto hrano, ki vodi do izrazitih prehrambenih restrikcij. Obolevajo predvsem ženske v zgodnjih in srednjih odraslih dobi. Jedri problem je nizka samopodoba in slabo samospoštovanje ter potreba po nadzoru. Izstopajoče osebnostne poteze so perfekcionizem, pretirana storilnost, rigidnost in velika potreba po pohvalah s strani okolice. Odsotni pa so strah pred debelostjo, težnja po vitkosti in motena telesna shema. Ortoreksija vodi, podobno kot druge oblike MH, v podhranjenost, izgubo socialnih stikov in čustvene motnje.

Za **bigoreksijo nervozo**, imenovano tudi mišična dismorfija, je značilna obsedenost s potrebo po mišičastem telesu in izrazito motena telesna shema (kljub pretirano mišičastemu telesu se doživljajo presuhe in premalo možate). V ozadju motnje je nizka samopodoba in slabo samospoštovanje. Obolevajo predvsem moški v obdobju mladostništva in zgodnje odraslosti, ki večino svojega časa preživljajo v fitness studiilih, pogosto pa zlorabljajo tudi anabolne steroide, kar še dodatno ojači pridruženo depresivno motnjo in povzroči motnje spolnih funkcij, ki so lahko irreverzibilne.

Ortoreksija in bigoreksija nervosa za zdaj še nista uvrščeni v mednarodne klasifikacije bolezni, sta pa na seznamu čakajočih (24).

## 4 Obravnava motenj hranjenja

Klinične izkušnje potrjujejo, da je oseba z MH, pri kateri se je razvila 24-urna preokupacija s hrano, polna občutkov krvide, sramu in širše življenjske disfunkcionalnosti, tako, da se večina obolelih odloči, da ne želijo več živeti na tak način in poiščejo ustrezeno strokovno pomoč

(povprečno mine od 5 do 6 let od pojava MH preden obolela oseba prvič poišče strokovno pomoč). Od tega trenutka dalje zdravljenje ne služi le vzdrževanju življenja (pomoč pri hranjenju in nadzor nad hranjenjem, infuzije, nazogastricna sonda, psihiatrično in internistično spremljanje) in izvajanju motivacijskega procesa, temveč mora voditi v zdravje (telesno in duševno). Potrebno je torej ločevati med reševanjem življenja in zdravljenjem MH. Slednje je možno le s pristankom obolele osebe, uspešno pa je le ob prisotnosti lastne močne motivacije za zdravljenje (25). Pomembna je postavitev jasnih indikacij, zlasti za bolnišnično zdravljenje, ter ustrezna selekcija in priprava bolnikov na zdravljenje – motivacijski postopek. Program zdravljenja MH pri nas je plod poznavanja različnih modelov zdravljenja MH v Evropi in prilagojen slovenskim razmeram. Motivirana oseba, ki nima močno izražene klinične slike ene od MH, se lahko vključi v ambulantno, individualno ali skupinsko psihoterapevtsko obravnavo. Za osebo z bolj izraženo in dalj časa trajajočo simptomatiko katere od MH pa je priporočljivo bolnišnično zdravljenje. Osnova zdravljenja oseb z MH je individualna ali skupinska psihoterapija, ki obsegajo elemente vedenjsko-kognitivne in dinamsko-razvojne psihoterapije. Prva je usmerjena predvsem v obvladovanje simptomatične posamezne MH, druga pa seže globlje in je usmerjena v prepoznavanje vzrokov, ki so do motnje pripeljali, tekom obravnave se spremeni emocionalni odziv na njih in postopoma tudi neustreznih vedenjskih vzorcev (26). MH so pogosto pridružene tudi druge psihične motnje, najpogosteje so to motnje razpoloženje, bolezni odvisnosti, obsesivno – kompulzivne motnje in osebnostne motenosti (27). V naštetih primerih je potrebno poleg psihoterapije uporabiti tudi farmakoterapijo. Večinoma se dodaja antidepresive različnih vrst, odvisno od pridružene motnje, pogosto pa tudi atipične nevroleptike, ki prevzemajo vlogo sedativov in hipnotikov (slednjim se izogibamo zaradi odvisnosti, ki jo povzročajo).

Družina je pomemben dejavnik tveganja za razvoj MH (6, 16), zato je ključnega pomena, ne samo za vzpostavitev zdravja, temveč predvsem za njegovo ohranitev in preprečevanje ponovitve motnje, da se v obravnavo vključi celotno družino oziroma bližnje (starša, partner/partnerka, sorojenci, skrbeniki, itd.) (13).

V Sloveniji obstaja od leta 2000 specializiran oddelek za obravnavo motenj hranjenja: Enota za zdravljenje motenj hranjenja (EMH), ki je del Psihiatrične klinike Ljubljana in je edina tovrstna ustanova pri nas.

## 5 Potek in izid obravnave motenj hranjenja

Raziskave kažejo, da manj kot 50 % oseb z AN doseže popolno ozdravitev, pri 33 % se stanje izboljša, pri 20 % pa vztraja kronična oblika bolezni. Približno 33% oseb, ki je doseglo popolno ozdravitev, tekom naslednjih nekaj let ponovno oboli. Boljšo prognозo imajo osebe, pri katerih je bila motnja hitro diagnosticirana in strokovno obravnavana, ter tiste, ki imajo višji indeks telesne mase, kraješ trajanje motnje in več atipičnih simptomov (28). Izrazito zgoden pričetek motnje, to je pred pričetkom pubertete, ima slabšo prognозo in taka motnja je terapevtsko težje pristopna. Približno 50 % oseb z AN med potekom motnje razvije simptome BN. V splošnem je izid zdravljenja pri osebah z MH v polovici primerov odličen, v četrtni dober z možnostjo ponovitve motnje in v četrtni slab. Obravnava oseb z AN je dolgotrajnejša in manj uspešna kot obravnava oseb z BN (29).

Približno 50 % oseb z BN doseže popolno ozdravitev, pri večini ostalih se občasno ponavljajo simptomatska obdobja, doživljenjska kronična oblika motnje pa se pojavlja le pri nizkem odstotku obolelih. Pri 33 % ozdravljenih oseb se motnja ponovi. Kazalci slabše prognoze so daljše trajanje motnje, anamneza neuspešnih poskusov zdravljenja,

pridružena zloraba ali odvisnost od psihoaktivnih snovi in osebnostne motnje (28). Izid zdravljenja oseb z BN je mnogo boljši kot pri tistih z AN. Posledično je obravnava krajša in možnost ponovitve motnje manjša (29).

Podatkov za potek in izid zdravljenja komplizivnega prenajedanja še ni, saj je bila motnja uvrščena v klasifikacije šele pred dobrimi desetimi leti in raziskave še niso končane.

## 6 Literatura

1. Turnbull S, Ward A, Treasure J et al. The demand for eating disorder care: An epidemiological study using the general practice research base. *Br J Psychiatry* 1996; 196: 705-712.
2. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4. izd.. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. MKB-10: Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995.
4. Treasure J, Claudio AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet* 2010. (v tisku)
5. Herzog DB, Dorer DJ, Keel PK et al. Recovery and Relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7,5 year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 829-837.
6. Treasure J. Eating disorders. V: Murrey R, Hill P, McGuffin P (ured.). *The Essentials of Postgraduate Psychiatry*. 3. izd.. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 192-221.
7. Gordon R. V: Anorexia and Bulimia: Anatomy of a social Epidemic. 1. izd.. Cambridge: Basil Blackwell Inc, 1990: 1-11.
8. Stice E. Risk and maintenance factors for eating pathology: A meta-analytic review. *Psychol Bull* 2002; 128: 825-848.
9. Bruch H. Anorexia nervosa: therapy and theory. *Am J psychiatry* 1982; 139: 1531-1538.
10. Taylor GJ, Parker JDA, Bagby RM et al. Relationships between alexithymia and psychological characteristics associated with eating disorders. *J Psychosom Res* 1996; 41(6): 561-568.
11. Westen D, Harnden-Fischer J. Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between Axis I and Axis II. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 547-562.
12. Van Strien T, Ouwens MA. Effects of distress, alexithymia and impulsivity on eating. *Eat Behav* 2007; 8(2): 251-257
13. Eivors A, Nesbitt S. Lačni razumevanja. Maribor: Založba Obzorja, 2007.
14. Myers TA, Crowther JH. Social comparison as a predictor of body dissatisfaction: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol* 2009; 118(4): 683-698.
15. Minuchin S, Rossman BL, Baker L. *Psychosomatic families: anorexia nervosa in context*. London: Harvard Univ. Press, 1978.
16. Eizaguirre EA. Alexithymia in parents of daughters with eating disorders. Its relationships with psychopathological and personality variables. *J Psychosom Res* 2003; 55: 553-560.
17. Humphrey LL. Relationships within subtypes of anorexia, bulimia and normal families. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1988; 27: 544-551.
18. Laliberte M, Boland FJ, Leichner P. Family climates: Family factors specific to disturbed eating and bulimia nervosa. *J Clin Psychol* 1999; 55: 1021-1040.
19. Mikulincer M, Shaver PR. *Attachment in adulthood*. New York: Guilford Press, 2007.
20. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F et al. Prevalence, heritability and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 305-312.
21. Salbach-Andrae H, Lenz K, Simmendinger N et al. Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa. *Chil Psychiatry Hum Dev* 2008; 39: 261-272.
22. Birmingham CL, Beumont P. *Medical management of eating disorders*. Cambridge university press, 2004.
23. Tomori M, Rus-Makovec M. Eating behavior, depression and self-esteem in high school students. *J Adolesc Health* 2000; 26: 361-367.
24. IX. Conference on Eating Disorders ([www.mahealthcareevents.co.uk](http://www.mahealthcareevents.co.uk)), London, 2009
25. Serneec K. Motnje hranjenja. V: Pregelj P, Kobentar R, (ured.). *Zdravstvena nega in zdravljenje motenj v duševnem zdravju*. Ljubljana: Rokus Klett; 2009: 249-254.
26. Bowers WA. Cognitive therapy for anorexia nervosa. *Cogn Behav Pract* 2002; 9: 247-253.
27. Krug I, Pinheiro AP, Bulik C et al. Lifetime substance abuse, family history of alcohol abuse/dependence and novelty seeking in eating disorders: comparison study of eating disorder subgroups. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63(1): 82-87.
28. Clausen L. Time to remission for eating disorder patients: a 2(1/2)-year follow-up study of outcome and predictors. *Nord J Psychiatry* 2008; 62(2): 151-159.
29. Nicolas I. Long-term evolution and complications of eating disorders. *Rev Prat* 2008; 58(2): 151-155.

# Motnje hranjenja in avtoagresivnost

Gorazd V. Mrevlje

**Abstract:** Eating disorders belong among diseases with the highest degree of mortality and within these numbers there are data about essentially higher degree of suicide among these patients than the usual population.

In particular female patients with anorexia nervosa are threatened. The presented facts constantly direct our intention to a greater or smaller presence of auto aggression in the development of clinical pictures and on the basis of this cognition it is necessary to count at diagnostic and at planning treatment of such disorders.

The author offers some basic descriptions of how the field of activity nowadays regards the idea of aggression and he stops at the explanation of the so called indirect self-threatened behaviour and its forms.

The most important conclusion of the article is the fact that eating disorders cannot be understood as disorders which are the cause of auto aggressive syndrome but it is very important to recognize this dimension and not neglect it at treating these patients.

## 1 Uvod

Kaj je tisto v klinični sliki, etiologiji, predvsem pa v psihodinamiki motenj hranjenja kar nam daje občasno videti povezavo med motnjami hranjenja v najširšem smislu in avtoagresivnostjo?

Današnje razumevanje te epidemične motnje v razvitem svetu se obrača predvsem k razvojno, družinskim, biološkim in socialnim vzrokom in nobeno od poznanih kliničnih slik motenj hranjenja ne moremo razumeti kot obliko avtoagresivnega vedenja ali celo sindroma.

To pa seveda ne pomeni, da ne bi bili pozorni na večjo ali manjšo prisotnost in prepoznavnost avtoagresivnosti v poteku nekaterih kliničnih slik motenj hranjenja.

Najpogostejša dejstva in ugotovitve klinične prakse ter raziskav, ki nas opozarjajo o možni povezavi med avtoagresivnostjo in določeno psihično motnjo je rizičnost v smislu samomorilnega vedenja ali celo samomora. Znano je dejstvo, da je populacija ljudi z duševnimi motnjami ena od rizičnih skupin v smislu samomorilne ogroženosti, kar pa ne pomeni, da je vsak posameznik, ki je samomorilno ogrožen, tudi psihiatrični bolnik. Velja spomniti, da je avtoagresivnost v najširšem smislu (seveda tudi samomor) predvsem in samo simptom nekega dogajanja, ki ni nujno povezana s predhodno duševno motnjo. Znotraj populacije ljudi z duševnimi motnjami tako poznamo nekaj rizičnih skupin v tem smislu kot na primer depresivni bolniki, odvisniki od psihoaktivnih snovi zlasti alkohola in starostniki z različnimi duševnimi težavami.

Če pa pogledamo dejstvo z druge strani se izkaže, da neprestano srečujemo podatke v literaturi, da so motnje hranjenja tista duševna motnja, kjer redno najdemo najvišje odstotke umrljivosti (1). Znotraj te skupine duševnih motenj pa so glede umrljivosti seveda velike razlike med posameznimi kliničnimi slikami motenj hranjenja. Mortaliteta med ženskami z anoreksijo nervozo (0,56 % letno) je več kot 12 x višja kot med splošno populacijo žensk (2). Znotraj te visoke stopnje umrljivosti med populacijo bolnic z anoreksijo nervozo pa se redno pojavljajo podatki o tem, da je izjemno pogost vzrok umrljivosti samomor in ne samo morebitno organsko ozadje oziroma posledice nizke telesne teže.

11-letna follow – up študija žensk z motnjami hranjenja (Franko in Keel s sodelavci) je pokazala 7,4 % stopnjo umrljivosti med ženskami z anoreksijo nervozo in od desetih smrtnih primerov so bili štirje posledica samomora (3, 4).

V analizi 14 primerov bolnic z anoreksijo nervozo je Herzog s sodelavci ugotovil, da je 24 % od celotnega števila smrtnih primerov bila posledica samomora (5).

V nasprotju z visoko umrljivostjo pri pacientkah z anoreksijo nervozo pa je stopnja umrljivosti pri pacientkah z bulimijo nervozo in Ednos (Eating Disorders Not Otherwise Specified) ni visoka (6). Pregled 88 študij je pokazal 0,3 % umrljivost med to populacijo bolnikov. Avtorji tega pregleda pa opozarjajo, da gre za precej neobdelane podatke, ki morebiti ne kažejo prave slike procenta umrljivosti glede na to, da so upoštevane follow - up študije bile opravljene pri populaciji tovrstnih bolnikov v časovnem razmerju od šest mesecev do deset let (7).

## 2 Motnje hranjenja in avtoagresivnost

Ne glede na to kako razumemo in razlagamo etiologijo motenj hranjenja in njihovih različnih kliničnih slik nam gornji statistični podatki govore o tem, da je pri tovrstnih duševnih motnjah mogoče prepozнатi večjo prisotnost tega čemur danes rečemo avtoagresivno vedenje oziroma avtoagresivna dimenzija.

Če nas procentualno večje število samomorov, kot očitno in dokončno avtoagresivno dejanje s katerim si človek vzame življenje, opozarja na avtoagresivno dimenzijo pri ljudeh z motnjami hranjenja, pa nam podrobnejše poznavanje avtoagresivnosti v najširšem smislu odpre še nove vidike.

Znotraj pahljače oblik avtoagresivnega vedenja, ki se razteza od samomora, poskusa samomora, samomorilnih teženj in groženj ter samomorilne ideacije, naletimo tudi na posebno in zelo pogosto obliko vedenja ali pojava, ki ne tako očitno, bolj počasi in manj neposredno trga posameznika iz družbene skupnosti. Gre za tiste oblike vedenja, ali celo že razvith kliničnih slik pri katerih je prisotna samouničevalna težnja, vendar je posameznik sam pri sebi ne nazna niti se ne tako

doživlja kar pomeni, da se avtoagresivna dinamika razvija na nezavedni ravni. Mislimo na obliko vedenja, ki ga je Farberow že leta 1980 opisal kot indirektno samouničevalno (samodestruktivno) vedenje. Najpomembnejša značilnost te oblike vedenja je, da ga prizadeti ne doživlja kot samouničevalno ali celo kot samomorilno, čeprav je vedenje čudno in nesmiselno navkljub temu, da človeka ogroža in mu postopoma skrajšuje življenje. Okolica, ni nujno da samo najbližji, takšno samouničevalnost prepoznavata, se o tem med seboj pogovarja (»ta pa samomorilno piše ali vozi in dirja z avtom«), včasih tako samouničevalnega človeka celo opozarja vendar se on na to ne odziva.

Lestvica vzorcev samouničevalnega vedenja prehaja tako na eni strani v prepoznavno in odkrito samomorilnost, na drugi pa še v normalno tvegano in bolj ali manj sprejemljivo vedenje in nevarno življenje. V kolikor je takšno vedenje nadomestek za manifestno samomorilnost lahko seveda pričakujemo, da se na takšnem bojišču pogostejo porajajo očitni samomorilni vzgibi (9).

Morebiti je na tem mestu potrebno opisati nekaj osnovnih razlag kako danes razumemo agresivnost pri človeku, še posebej zato, ker ima ta pojem predvsem slabšalni pomen. Pojem agresija izhaja iz grške besede *aggrede* ali pa ad gradī, kar pomeni gibati se, iti naprej, lotiti se. Tako je agresija v svojem izvornem pomenu gibanje naprej v smeri cilja brez dvoma in strahu. Nasprotni pojem je regresija iz besede *regredi*, kar pomeni gibati se nazaj.

Izhajajoč iz korena besede gre v osnovi za tisto agresijo, ki ji danes rečemo pozitivna, zdrava, konstruktivna ali benigna agresija. Vse to torej kar potrebujemo za asertivnost in zdravo ambicioznost. Tudi filogenetsko programirana agresija (tako kot pri živalih) je pri človeku v službi življenja in je odgovor na ogroženost vitalnih funkcij, zato jo tudi imenujemo biološko adaptivna agresija.

Ta reaktivna, obrambna in usmerjena v odpravljenost ogroženosti agresija pa ima še drugo plat, ki jo opisujemo kot negativno, rušilno in maligno agresijo. Ne gre več za obrambo pred ogroženostjo, ta agresivnost ni filogenetsko programirana in je biološko škodljiva za posameznika, za družbo uničevalna in po svoji naravi biološko neprilagojena, uničujoča in okrutna. Rušilna ali negativna agresija je tako naučena oblika vedenja, ki se lahko odpravi in njeno bistvo je v tem, da želi škodovati in prizadeti posameznika ali večjo skupino. V svojem bistvu je maligna agresija škodljiva za tistega, ki je napaden, pa tudi za tistega ki napada in je torej agresiven.

Ni povsem res, da živali ne znajo biti maligno agresivne in uničevalne, kar je dokazal Lorenz z opazovanjem na živalih. Živali postanejo uničevalne šele takrat, ko je porušeno ravnotežje njihovega okolja ali ureditev (10).

Človek je očitno precej bolj destruktiven, ker zna ustvarjati takšna stanja, ki vzpodobljajo, ustvarjajo in celo legitimizirajo agresijo in nasilje (vojne). Uničujoča agresivnost je za človeka postala bolj pravilo kot izjema, vsaj tako nam kaže zgodovina.

Avtoagresivno vedenje je izhajajoč iz tega stališča, torej maligno in uničevalno v vseh svojih oblikah. Usmerjeno pa je k sebi in v večini pojavnih oblikah človeku vidna, se pravi se dogaja na zavedni ravni. To velja za vso že našteto paleto samouničevalnega vedenja, od samopoškodb in samozastrupitev pa vse do samomora. Indirektno samouničevalno vedenje pa je za razliko od preje omenjenih oblik direktnega samouničevalnega vedenja prikrito, nezavedno, zato posameznik dimenzijske samouničevalnosti pri sebi ne prepozna.

To dimenzijsko avtoagresivnost je očitno že zaslutil sociolog Durkheim leta 1897, ko je v svoji knjigi »La suicide« pisal o »podobnih duševnih

stanjih (kot pri samomoru), ker vsebujejo tudi smrtno tveganje, ki pa se ga človek ne zaveda. Tudi perspektiva teh stanj ni tako pogubna, od samomora pa se razlikuje po manjši verjetnosti smrtnega izida kar pomeni, da gre za nekak zametek samomora« (11). Takšne »zametke samomora« so pozneje različni avtorji poimenovali kot parcialni, kronični, prikriti ali latentni samomor, kot subintencionalno smrt in podobno. Sledilo je tudi več poskusov razlag ozadja in psihodinamike tovrstnih procesov oziroma vedenja.

Prve in zgodnje razlage so se večinoma opirale na antinomičnost in navzkrije med primarnim ustvarjalnim nagonom (Eros) in smrtnim ter primarno uničevalnim nagonom (Thanatos) kot ju je poimenoval Freud. Tako je Menninger dinamiko Erosa in Thanatosa primerjal z anabolnimi in katabolnimi procesi v biologiji (12). Indirektno samodestruktivno vedenje, ki ga prepoznamo pri različnih življenjskih slogih tokrat ne bo predmet naše analize. Gre za ljudi, ki potrebujejo večjo ali stalno mero vzburjanja in stresa pri katerem anticipirajo ugodje, ki ga doživijo, ko bo vzburjenje prenehalo. V tem je vedno nekaj tveganja, včasih pa lahko takšno »nevarno življenje« postane tudi prisilno in dobi značaj odvisnosti. To dinamiko in mehanizme lahko vidimo pri hazarderjih oziroma odvisnikih od iger na srečo, pri ljudeh, ki gojijo zelo tvegane športe, pri preveč tveganem in samožrtvovalnem vedenju v kočljivih družbenih ali medčloveških situacijah in celo pri nekaterih oblikah delikventnega vedenja, v katerih prepoznamo iskanje srhljivih situacij in izziv družbe k represalijam.

Duševno bolečino v najširšem smislu ljudje obvladujejo na različne načine. Depresivni odgovor na duševno bolečino se kaže v stanju brezupa in resignacije z občutkom, da nekdo ne zmore vzpostaviti stanja kot bi si ga želel in temu sledi usmeritev v umik. Kadar se ta dinamika ne razvije v klinične oblike prepoznavnega depresivnega vedenja ali celo kliničnih slik, je mogoče takšno indirektno samouničevalno vedenje prepozнатi pri drugih kliničnih slikah, kot so na primer odvisnost od alkohola in prepovedanih drog. To skupino duševnih motenj nekateri celo poimenujejo kot vrsto »kroničnega samomora«. Prav tako lahko različne somatoformne (psihosomatske) reakcije in bolezni pomenijo časten umik iz težavnega življenja, ki mu človek ni kos in tudi v tej dinamiki je mogoče prepozнатi elemente avtoagresivnosti. Še lažje pa je prepozнатi to dimenzijo pri ljudeh, ki zanemarjajo terapevtska navodila ali celo opustijo zdravljenje pri nekaterih kroničnih obolenjih oziroma boleznih, ki zahtevajo vztrajnost, samodisciplino in voljo, ter željo po sodelovanju pri zdravljenju.

Duševne težave pri katerih so v ospredju občutki krivde, nizka samopodoba, občutek lastne nesposobnosti in neučinkovitosti pri obvladovanju življenja pa nekateri ljudje poskušajo obvladovati s samokaznovanjem, bolj ali manj prikritim asketizmom ter posledičnem omejevanju pri hrani, pijači, spolnosti in še drugače. Tudi v teh primerih se lahko vedenjski vzorec razvije v prisilo kateri potem sledi razvoj bolezenske klinične slike.

Vsa pri dveh oblikah motenj hranjenja je mogoče zaslutiti in prepozнатi tovrstni mehanizem poskusa obvladovati težave, ki vzdržuje prikrito avtoagresivnost v smislu indirektnega samouničevalnega vedenja. Klinična slika in dinamika anoreksije nervoze ter deloma komplizivno prenajedanje sta dve obliki motenj hranjenja pri katerih je moč prepozнатi elemente avtoagresivnosti oziroma prikrite samouničevalnosti kot smo to opisali v gornjem besedilu.

Anoreksija nervoze kot duševna motnja tako ne glede na to kako jo razumemo in razlagamo v psihodinamskem smislu ima dve značilnosti, ki jih je potrebno upoštevati pri načrtovanju zdravljenja. Danes velja, da je anoreksija nervoze motnja, ki ima predvsem svojo razvojno in družinsko ozadje, zaradi avtoagresivne dimenzijske v smislu indirektnega

samouničevalnega vedenja pa je potrebno anoreksijo nervozo razumeti kot motnjo z visoko stopnjo samomorilne rizičnosti ob že tako visoki stopnji umrljivosti.

Občutek krivde je vodilno čustvo pri anoreksičnih bolnicah. Občutek krivde je vezan nase v smislu »lastne krivde«, pa tudi na druge, ki so »krivi za njegovo bolezen« v smislu projekcij.

Občutek sramu pa je temeljno čustvo bolnikov z bulimijo nervozo in včasih tudi pri bolnikih s komplizivnim prenjedanjem. Sram na splošno velja za neprimočelo bolj intimno čustvo kot krivda, je težje dostopen v terapevtskem smislu in tudi teže prepoznaven, odraža pa se pri opisanih bolnikih v občutkih zmede, negotovosti, notranjega nemira in nezadovoljstva, očitno pa tudi z manj prisotne avtoagresivne dinamike. V tem je videti del odgovorov zakaj je pri bulimiji nervozi manj umrljivosti. Lahko bi zapisali provokativno trditev, da je v tem kontekstu občutek sramu celo določen »zaščitni faktor« v primerjavi z občutkom krivde v smislu razvoja latentne avtoagresivnosti oziroma indirektnega samouničevalnega vedenja.

Komplizivno prenjedanje, kot tretja najpogostejsa klinična slika motenj hranjenja, je motnja še z manjšo stopnjo umrljivosti. Pri tej klinični sliki je mogoče prepoznavati avtoagresivne dimenzijske v potrebi bolnikov po mučenju lastnega telesa v obdobjih ekstremnega prenjedanja in celo samokaznovanja. To vedenje je včasih težko ločiti od morebitnih mazohističnih nagibov. Kadar razmišljamo v tej smeri je potrebno vedeti, da je mazohistično vedenje usmerjeno k določenemu ugodju ob mučenju lastnega telesa, preje opisane praktike ljudi s komplizivnim prenjedanjem pa nimajo tega namena.

Sodobna suicidologija in poznavalci avtoagresivnega vedenja opozarjajo na to, da je najzanesljivejši faktor ocene rizičnosti avtoagresivnosti in samomorilnosti prepoznavata stopnje občutka brezizhodnosti in brezperspektivnosti pri bolnikih iz teh rizičnih skupin.

Prospektivne študije kažejo, da je prisotnost teh občutkov v tesni povezavi z razvojem samomorilnih misli, idej in teženj ali celo samomorov kot tudi depresivnim razpoloženjem (13). Pomembno je opozoriti na to, da je občutek brezperspektivnosti in brezizhodnosti povsem subjektivna izkušnja, ki se po pravilu ne manifestira navzven v obliku simptomov in jo zato lahko hitro spregledamo. Še posebej nevarno zna biti takrat kadar nas zapeljejo predpostavke, ocene ali misel, da občutki brezizhodnosti in brezperspektivnosti izginjajo premosorazmerno s kliničnim izboljšanjem duševne motnje oziroma simptomatike (recimo pridobivanje telesne teže pri anoreksičnih bolnicah ali izboljšanje depresivne simptomatike).

Raziskave, ki jih je zelo smiselno uporabljati tudi pri klinični oceni suicidalne rizičnosti zato opozarjajo, da je prisotnost stopnje občutka brezizhodnosti in brezperspektivnosti pomembnejši znak rizičnosti v smislu avtoagresivnega vedenja kot tisto čemur rečemo »želja po smrti« (14). Klinične izkušnje namreč kažejo, da tako vsaj bolniki z motnjami hranjenja izjemno redko govore, da so se pripravljeni pogovarjati o prisotnosti »želje po smrti« in so to pripravljeni pogostoma tudi odločno zanikati. Občutek in prisotnost doživljavanja brezizhodnosti in brezperspektivnosti, ne glede na realnost teh občutkov, pa lahko ostaja ali se celo krepi ob tem, ko okolica ugotavlja,

da se bolezensko stanje izboljšuje, sorodniki pa se veselijo, ko njihov bolnik pridobiva na teži in se zopet »normalno hrani«.

## 3 Zaključek

Današnjo psihodinamsko razumevanje motenj hranjenja ponuja in upošteva celo vrsto različnih dejavnikov in vzrokov ob splošno sprejetih izhodiščih, da gre za razvojno pogojene duševne motnje. Avtoagresivnost v katerikoli obliki nikoli ni bila in tudi ne bo v središču zanimanja kot možen vzrok teh motenj. Šele podatki o visoki umrljivosti oseb zlasti z anoreksijo nervozo znotraj katere je število samomorov bistveno višje kot pri ostali populaciji, je vzbudilo zanimanje in raziskovanje v smeri prisotnosti avtoagresivnih dimenzijskih pri tej obliki duševne motnje.

Visoko umrljivost in suicidalna rizičnost pri anoreksiji nervozi je tako mogoče razumeti tudi z vidika poznavanja prikritih oblik avtoagresivnega vedenja, kjer nam pomaga razumevanje in poznavanje pojma indirektno samouničevalnega vedenja.

Bolj kot za psihodinamsko razumevanje in diagnostiko motenj hranjenja, zlasti pri anoreksiji nervozi, pa je ta element pomemben pri načrtovanju zdravljenja, ki mora upoštevati tudi opisano »latentno samouničevalnost in samomorilnost« pri celostni obravnavi tovrstnih bolnikov.

## 4 Literatura

1. Agras ws: the consequences and costs of the eating disorders. the psychiatric clinics of north america 2001; 24: 371 – 379
2. Sullivan pf: mortality in anorexia nervosa. am j psychiatry 2000; 152: 1073 – 1074
3. Franko dl, keel pk, dorer dj, et al: what predicts suicide attempts in women with eating disorder? psychological medicine 2004; 34: 843 – 853
4. keel pk , dorer dj, eddy kt, et al: predictors of mortality in eating disorders. arch gen psychiatry 2003; 60: 179 – 183
5. herzog db, keller mb, lavori pw: outcome in anorexia nervosa an bulimia nervosa: a review of the literature. j nerv ment. dis 1988; 176: 131 – 143
6. nielsen s, moller – madsen s, isager t, et al: standardized mortality in eating disorders – a quantitative summary of previously published and new evidence. journal of psychosomatic research 1998; 44: 413 – 434
7. keel pk, mitchell je: outcome in bulimia nervosa. am j psychiatry 1997; 154: 313 – 321
8. farberow nl: indirekt self – destructive behavior, classification and characteristics. the many faces of suicide 1980; mc graw – hill book; new york; 15 – 27
9. milčinski l: samomor in slovenci 1985; cankarjeva založba ljubljana: 64 – 78
10. lorenz k: on aggression 1966; harcourt brace. new york
11. durkheim e: suicide 1951; the free press. new york
12. menninger k.a: man against himself 1938; harcourt brace, new york
13. beck at, steer ra, beck js et al: hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. suicide and life – threatening behavior 1993; 9: 139-145
14. henriques g, wenzel a, brown gk et.al: suicide attempters reaction to survival as a risk factor for eventual suicide american journal of psychiatry 2005; 162: 2180 – 2182.

# Nefarmakološki pristop pri zdravljenju motenj hranjenja

## Non-pharmacological approach in the treatment of eating disorders

Matjaž Copak, Saša Ucman

**Povzetek:** Psihološki pristop pri pojasnjevanju motenj hranjenja (MH) sega v zgodnja sedemdeseta leta prejšnjega stoletja. Sodobni koncepti razlage temeljijo na biopsihosocialnem modelu. Empirično psihološko proučevanje pri osebah z MH je usmerjeno predvsem na raziskovanje osebnostne patologije, osebnostnih podtipov in lastnosti, samopodobe in samospoštovanja emocionalnih, kognitivnih in vedenjskih dejavnikov, telesne percepcije ter lastnosti družin oseb z MH. Psihološke ugotovitve narekujejo tudi izbiro psihoterapevtskih postopkov pri obravnavi in zdravljenju MH. Ob tem psihoterapevtski pristop v zadnjem času dobiva objektivne zaslombe tudi v raziskovanju nevrobioloških procesov v centralnem živčnem sistemu. V kontekstu psihoterapevtskega zdravljenja MH so se do sedaj kot najbolj uporabne pokazale predvsem vedenjsko kognitivna, interpersonalna, psihodinamska in družinska psihoterapija.

**Ključne besede:** motnje hranjenja, psihologija, družina, psihoterapija

**Abstract:** The psychological approach in explaining eating disorders (ED) has its roots in the early nineteen - seventies. The basis of modern etiological concepts lies in the biopsychosocial model. Empirical psychological research on people with ED is focused on studying personality disorders, personality subtypes and traits, self-image and self-esteem, emotional, cognitive and behavioral factors, body perception and family characteristics of people with ED. Psychological findings constitute the basis for the selection of psychotherapeutic procedures in the management and treatment of ED. In this respect, psychotherapeutic approach is lately gaining objective support from the research on the neurobiological processes in the central nervous system as well. To date, especially the cognitive - behavioral, interpersonal, psychodynamic and family psychotherapy were recognized as most successful strategies in the context of psychotherapeutic treatment of ED.

**Key words:** eating disorders, psychology, family, psychotherapy

### 1 Uvod

Motnje hranjenja (MH) so v Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB -10) (1) obravnavane v poglavju duševnih in vedenjskih motenj, natančneje v podpoglavju Vedenjski sindromi, povezani s fiziološkimi in telesnimi dejavniki. MH etiološko določa precej zapleten skupek faktorjev, vendar so to po vsebini vsekakor čustvene motnje, ki se odražajo v specifičnih načinih mišljenja in vedenja. Hilde Bruch (2) je bila v zgodnjih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja ena prvih modernih teoretikov, ki se je ukvarjala s problematiko MH. Poudarjala je pomembnost materine pretirane vključenosti pri vzgoji in neustreznو odzivanje na otrokova samopotrditvena vedenja, kar naj bi bil vzrok za deficite v avtonomiji in v trajnih občutkih neučinkovitosti pri osebah z MH. Predpostavljala je, da osebe z MH proces hranjenja uporabljajo za zadovoljevanje številnih potreb, ki niso povezane s hrano. Zaradi okupacije s hrano in hranjenjem tako niso sposobne prepozнатi lakov in jo ločiti od drugih oblik telesne napetosti oziroma emocionalnih vzburjenj. Tako vsa stanja napetosti interpretirajo kot potrebo po hrani, namesto da bi identificirale pravi izvor napetosti. V zadnjem desetletju je v ospredju integriran model razlage nastanka MH in sicer strokovnjaki obravnavajo dve skupini vzročnih faktorjev: vpliv splošne psihopatološke simptomatike ter vpliv specifičnih problemov, značilnih za MH (3). Bistvo za nastanek motenj naj bi predstavljala generalizirana

psihopatologija in ne le specifični problemi s hranjenjem. Tako se sodobni koncepti nagibajo k multidimenzionalnemu, biopsihosocialnemu modelu razlage nastanka MH. V splošnem te teorije predpostavljajo, da pojav motenj hranjenja vključuje skupek bioloških faktorjev (temperament, kontrola impulzov in vpliv dednosti na razpoloženje), socialnih pritiskov (sociokulturalna pričakovanja glede načina vedenja in razmišljanja), psiholoških tendenc (družinski vzorci, ki posamezniku onemogočajo razvoj avtonomije, perfekcionizem, nagnjenost k redu in kontroli, preobčutljivost za socialne potrditve, nizko samospoštovanje) in razvojnih procesov (prilagoditvene motnje zaradi prezgodnjega telesnega razvoja, menjave socialnih sredin, prilaganje novim spolnim vlogam, večje zahteve na šolskem področju). Na psihološkem področju raziskovanja je v ospredju usmerjenost na povezavo med osebnostnim razvojem in psihopatologijo MH. Tako lahko govorimo o osebnostnih predispozicijah za MH in vplivu samih motenj hranjenja na razvoj osebnosti. Nastanek MH je torej veliko bolj povezan z disfunkcionalnostjo duševnih procesov, kar samo po sebi narekuje uporabo psihoterapije kot osnovnega, seveda pa ne edinega postopka pri zdravljenju. Resne strokovne obravnave motenj hranjenja si danes ne moremo predstavljati brez psihoterapije, še posebej zato, ker znanost vse bolj dokazuje izrazito povezanost duševnih funkcij z nevrobiološkimi spremembami v centralnem živčnem sistemu, tako v

kontekstu nastanka psihopatologije, kot v psihoterapevtskem procesu (4).

## 2 Psihološki dejavniki motenj hranjenja

Psihološke študije so se v veliki meri ukvarjale predvsem s povezavo osebnostne psihopatologije (osebnostnih motenj) z MH, iskanjem osebnostnih podtipov, raziskovanjem samopodobe in samospoštovanja pri MH ter kognitivnim dejavnikom, telesni percepciji in psihološkim značilnostim družin pri osebah z MH. Empirično proučevanje povezav med MH in osebnostnimi lastnostmi je bilo usmerjeno predvsem na raziskovanje perfekcionizma, obsesivnosti in impulzivnosti (5). Perfekcionizem kot osebnostna lastnost se je pokazala kot pomemben dejavnik pri razvoju MH. Predvsem je značilen za osebe z anoreksijo nervozo (AN) (6,7), čeprav se pojavlja tudi pri osebah z bulimijo nervozo (BN) (8). Pokazalo se je, da lastnost ne vztraja tudi po ozdravitvi in vzpostavitvi ustrezne telesne teže (6). Ugotovljena je bila tudi povečana stopnja perfekcionizma pri starših (posebno mamah) oseb z AN (9). Lastnost, ki je tesno povezana s perfekcionizmom je obsesivnost. Pri 30 odstotkih posameznikov z AN so bile še pred prvim pojavom motnje ugotovljene izrazite osebnostne značilnosti (10). Obsesivno kompulzivne osebnostne lastnosti v otroštvu so se pokazale kot pomemben prediktor razvoja MH. Hkrati je lastnost v precejsnji meri vztrajala tudi v obdobju po zdravljenju oziroma prenehanju simptomov motnje (7). Impulzivnost kot še eno pomembno lastnost so raziskovalci bolj kot z restriktivnim (zavračanje vnosa hrane) povezovali predvsem s purgativnim tipom (vnos hrane-bruhanje) MH (11). Kot prejšnji dve lastnosti je tudi impulzivnost multidimenzionalni konstrukt, pri katerem pa so se kot pomembni pokazali le nekateri segmenti impulzivnosti kot npr. tendenca k nepremišljenim, prenaglijenim reakcijam ob neugodnih emocionalnih stanjih. Hkrati so študije opozarjale na različne tipe impulzivnosti, pri čemer se je predvsem pri BN purgativnega tipa izražala multi-impulzivnost (odvisnost od drog in alkohola, ponavljajoča samopoškodbena vedenja, seksualna dezinhibiranost, kraje ipd.), pri nepurgativnih oblikah prekomernih jedcev pa uni-impulzivnost, kjer se je kompulzivno hranjenje pojavljalo kot edini simptom impulzivnosti (12). Pri osebah z intenzivnejšim multi-impulzivnim načinom reagiranja so odkrili tudi globlje simptome motenj hranjenja (intenzivno prenajedanje, bruhanje, zloraba odvajal ipd.), bolj popačeno telesno shemo in več pridružene psihopatologije (osebnostne in razpoloženjske motnje) (13). Pri osebah z BN so se kot značilne pokazale tudi nizka stopnja samozavedanja in emocionalna afektiranost. Nekatere raziskave so se bolj kot v iskanje razlik med osebami z AN in BN, usmerile na raziskovanje razlik v osebnostnih lastnostih med purgativnimi in restriktivnimi oblikami motenj hranjenja (3). Pri tem je bilo ugotovljeno, da imajo osebe z motnjami hranjenja restriktivnega tipa izrazite osebnostne značilnosti prekomerne kontrole, rigidnosti, kompulzivnosti in emocionalne zavrstosti. Na drugi strani pa so osebe s purgativno obliko MH veliko bolj heterogena skupina kot skupina oseb z restriktivno obliko. Kljub vsemu je pri tej obliki motnje pogosteje izražena vedenjska dezinhibicija in afektivno reagiranje.

Meta-analiza študij (5), v katerih so ugotovili povezanost med osebnostnimi lastnostmi in MH je pokazala, da imajo osebe z MH pogosto pridruženo osebnostno motnjo, ki je definirana kot utrjen vzorec nefunkcionalnega oziroma okolju neprilagojenega vedenja, mišljenja in čustovanja. Pri restriktivnih oblikah MH študije v večjem obsegu ugotavljajo osebnostne motnje izogibalnega in obsesivno kompulzivnega tipa. Osebe z izogibalno osebnostno motnjo so plahe, preobčutljive na socialno zavnitev in negotove v medosebnih odnosih,

še posebno v intimnih odnosih (14). Obsesivno kompulzivne osebe se pretirano obremenjujejo s pravili, nepomembnimi detajli in redom, so perfekcionistične in ne zmorejo izražati čustev in topline do ljudi, hkrati pa jih to omejuje pri doživljjanju zadovoljstva in sproščenosti. Pri purgativnih oblikah se je kot bolj značilna pokazala borderline (čustveno neuravnovešena) osebnostna motnja (5). Te osebe so impulzivne, neprimerne izražajo jezo, imajo hitre in izrazite menjave v razpoloženju, kronične občutke zdolgočasnosti in praznine ter pogoste samopoškodbe in poskuse samomora (14). Pri ostalih motnjah hranjenja raziskovalci (npr. kompulzivno prenajedanje) poročajo o manjši meri osebnostnih motenj (5).

Samopodoba in samospoštovanje igrata pomembno vlogo pri nastanku MH. Nizko samospoštovanje je najverjetnejne eden od najbolj navzočih rizičnih faktorjev med osebami z MH (15). Negativna samoevalvacija in občutki nevrednosti so bili kot izredno pomemben dejavnik pri MH zaznani že v zgodnjih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja (2). Z nizkim samospoštovanjem pa je tesno povezana negotova in nejasno oblikovana samopodoba (16). Neugodne življenjske izkušnje (npr. spolna, fizična in emocionalna zloraba) vplivajo na razvoj samospoštovanja ter posledično onemogočajo razvoj pozitivne, stabilne samopodobe. Kadar je razvoj celostne samopodobe onemogočen, se posameznik intenzivno oprime le določenih, zanj obvladljivih področij. Tako posamezniki z MH gradijo samopodobo na osnovi hranjenja, telesne teže in forme ter s tem prikrivajo bolj bazične probleme, ki jih ne morejo kontrolirati. Kontrolo nad seboj prenesejo na področje hranjenja in s tem pridobivajo občutek ustreznosti in veljave.

Z osebe z MH so značilni tudi določeni kognitivni odkloni, kot so rigidne in obsesivne misli, motnje spomina in pozornosti, ki so prisotne predvsem zaradi zožanega fokusa na hrano, telesno težo in telesno obliko (17). Značilni so tudi prevladujoči načini miselnih distorzij (razmišljanje »vse ali nič« in črno-belo mišljenje) (18). Pomembna vloga kognitivnih distorzij pri vzdrževanju MH je vzpodbudila uporabo kognitivne psihoterapije, ki dokaj uspešno korigira neustrezne načine mišljenja.

## 3 Lastnosti družin oseb z motnjami hranjenja

Družina je zelo pomemben faktor pri nastanku motenj MH, zato ji je bilo kljub težavam pri raziskovanju (kompleksnost, reprezentativnost vzorca, neustrezno sodelovanje ipd.) posvečeno veliko pozornosti. Zaključki študij kažejo, da je za družine oseb z AN značilna hiperprotektivnost, separacijski problemi in omejevanje razvoja avtonomnosti, neobičajno nizko število konfliktov (izogibanje konfliktom) ter redko izražanje čustev (emocionalna hladnost) (3). Družine oseb z BN pa raziskave najpogosteje povezujejo z lastnostmi kot so družinska disharmonija in hostilnost (19). Starši v teh družinah so bolj zavračajoči, manj skrbni, izražajo manj empatije, pogosto zanemarjajo otroke in vzbujajo v njih občutke krvide. Matere so se izkazale kot izrazito dominirajoče in zahtevne. V teh družinah je bilo ugotovljeno veliko več odkritega izražanja čustev kot pri družinah oseb z AN, vendar so bila to predvsem čustva z negativno konotacijo (pogostost konfliktov, kritiziranje). Podatki o družinskih vzorcih pri osebah s kompulzivnim prenajedanjem (KP) so redki, kar otežuje podajanje splošnih sklepov (3). Nekateri avtorji (20) zaključujejo, da naj bi bile družine oseb z KP manj kohezivne in bolj ekspresivne kot družine oseb z AN in bolj kohezivne in manj ekspresivne kot družine oseb z BN.

Tudi raziskave navezanosti so pokazale pomemben doprinos k razumevanju MH. V grobem ločimo dve vrsti navezanosti med staršem

in otrokom in sicer, varno in neustrezno, kjer varna navezanost pomeni predvsem toplino, sprejemanje in empatijo starša do otroka ter hrkrati spodbujanje razvoja otrokove avtonomnosti, neustrezna pa odsotnost oziroma negativni pol katere izmed zgoraj naštetih lastnosti. Na podlagi številnih študij lahko trdimo, da so za osebe z MH bolj značilne neustrezne oblike navezanosti (3). Osebe z AN razvijejo bolj anksiozno obliko navezanosti, kar pomeni, da je v takšnem odnosu prisotne manj topline in empatičnosti ter intenziven strah pred separacijo (21). Za osebe z BN je bolj značilna odvisnostna navezanost ter navezanost s pomanjkljivimi občutki bazične varnosti (22). Pri prvi so značilni občutki praznine in nemoči za avtonomno delovanje, pri drugi pa nezaupanje do drugih, strah pred intimnostjo ter strah pred neustreznostjo oziroma javnim razkrivanjem nepopolnosti.

## 4 Psihoterapija in motnje hranjenja

V slabih štiridesetih letih, kolikor je minilo od prvih začetkov zdravljenja oseb z MH, so se na psihoterapevtskem področju uveljavile predvsem psihoedukacija, vedenjsko kognitivna, psihodinamska, interpersonalna in družinska (predvsem pri mladostnikih) psihoterapija (5). Vse razen zadnje se uporabljajo tako v individualnem kot skupinskem tretmaju.

Vedenjsko kognitivna terapija (VKT) in interpersonalna terapija (IPT) sta bili najpogosteje predmet raziskav o učinkovitosti posameznih psihoterapij (npr. 23, 24). Študije v večini ugotavljajo pozitivne učinke na zdravljenje in manjšo verjetnost recidiva kot v primerih, kjer so MH zdravili samo farmakološko. Najpogosteje so raziskovali učinkovitost psihoterapij pri osebah z BN (npr. 25, 26), nekoliko redkejše pa so raziskave na osebah z AN (npr. 27) in še posebej s KP, ki šele v zadnjem času dobiva mesto na raziskovalnem področju (npr. 28). Psihodinamska psihoterapija se pogosto uporablja v kombinaciji s prej omenjenima terapijama. Nekateri avtorji trdijo, da je slednja kot samostojna terapija ustrezna izbira v primeru, ko pacienti nimajo dovolj uvida za sodelovanje pri VKT ali IPT (15). Poudariti je potrebno, da raziskave ne odražajo nujno klinične realnosti, saj je raziskovanje v dejanski klinični praksi pogosto težko izvedljivo, tudi zaradi nevarnosti kršenja etičnih in moralnih načel. Izkušnje iz tujine kot tudi doma pa kažejo, da je najpogostejši terapevtski pristop kombinacija različnih psihoterapij in sicer v odvisnosti od potreb oseb, ki se zdravijo.

Najbolj pogosto uporabljena psihoterapevtska oblika, še posebej v začetnih fazah zdravljenja, je VKT. Osnovno formo, ki so jo Beck in njegovi sodelavci (29) sprva razvili predvsem za zdravljenje depresije, so kasneje prilagodili posebej za področje MH (15). Kognitivni model v svojem bistvu predvideva, da je za vse psihične motnje značilno izkripljeno in disfunkcionalno mišljenje, ki vpliva na razpoloženje in vedenje določene osebe. Realistična evaluacija in modifikacija mišljenja povzročita izboljšanje v razpoloženju in vedenju, trajnejše izboljšanje pa je rezultat modifikacije temeljnih disfunkcionalnih verovanj. Vsekakor je za zdravljenje težje motivirati paciente z AN, še posebej tiste z restriktivno obliko motnje (8). Ego sintonost (ego skladnost) je pravzaprav bistvo narave motnje, saj oseba vidi posledice motnje kot pozitivne in zaželenne. Pri AN iracionalna prepričanja glede pomembnosti telesne teže in oblike narekujejo neustrezna vedenja v smislu zniževanja telesne teže. Ker imajo osebe z AN tudi identitetne deficitne in nizko samovrednotenje, je psihoterapija še toliko težja. Cilj se tako poleg zdravljenja specifične simptomatike MH razširi tudi na obravnavo temeljnega koncepta osebnosti. Kognitivno vedenjski pristop sprva vključuje spremenjanje ego sintonih prepričanj glede pozitivnosti in zaželenosti motnje. Drugi fazi sledi vključevanje novih vedenjskih oblik glede hranjenja, v tretji pa

vzdrževanje novih vedenj prehranjevanja in modifikacija prepričanj o hrani in telesni teži. Šele v četrti fazi pride na vrsto osredotočanje na osebnostni koncept, ki vzdržuje motnjo kot sestavni del identitete. Pri osebah z BN je VKT najprej usmerjena predvsem na vedenje pri hranjenju ter misli o hrani, teži in telesni shemi. V prvi vrsti je naloga terapije normalizirati vzorce hranjenja in vzpostaviti reden urnik hranjenja, da bi se preventivno izognili ekstremnim občutkom lakote in tako zmanjšali prenajedanje in bruhanje. Ob tem se skuša oblikovati obvladovalne mehanizme, ki temeljijo predvsem na identifikaciji rizičnih situacij, misli in občutkov, ki sprožijo prenajedanje ter na tehnikah distrakcije, preusmerjanja in zaustavljanja neugodnih porivov. Obvladovalni mehanizmi imajo predvsem vlogo preventivnega delovanja in prekinitev ustaljenega cikla prenajedanja in bruhanja. Ob tem se tako kot pri osebah z AN kognitivna terapija uporablja za restrukturiranje disfunkcionalnih misli, kar prinese drugačen pogled nase in zunanjji svet ter boljše počutje, ki ne zahteva več neustreznih identitetnih in kompenzatornih vedenj (30). Pri KP pa je VKT bolj usmerjena v učenje novih vedenjskih strategij za izgubo in nato vzdrževanje telesne teže (15).

IPT je za razliko od VKT, ki se usmerja na disfunkcionalna vedenja in misli v povezavi s hrano, usmerjena v obravnavo neustreznih medosebnih odnosov, ki naj bi prispevali k razvoju in vztrajанию MH (15). Ustreznejši medosebni odnosi naj bi zmanjšali občutke osamljnosti, praznine, dolgočasja, medosebnega stresa, anksioznga in depresivnega razpoloženja ter posledično tudi nefunkcionalna vedenja, povezana s prehranjevanjem.

Psihodinamska terapija kot pogosta dodatna izbira pri zdravljenju MH predpostavlja, da se simptomatika MH razvije kot posledica osebnostnega konteksta za katerega je značilna neustrezna identifikacija in regulacija emocij (31). Posledica tega je konfliktost in težave v avtoregulaciji notranjih impulzov (slaba ali prekomerna kontrola), neustrezna predstava o sebi in drugih ter s tem neustrezna interakcija v medosebnih odnosih in primanjkljaji na področju konsolidacije identitete (31, 32). Psihodinamska psihoterapija se tako pri zdravljenju osredotoča na neugodne in nesprejemljive občutke, konflikte med občutki ter željam, medosebne odnose in posameznikovo zaznavanje le-teh, občutke v odnosih do pomembnih oseb iz preteklosti, izogibanju pomembnih medosebnih stikov in razpoloženj, identifikacijo neprilagojenih medosebnih vzorcev, misli, čustev in motivov ter obvladovanje jeze in agresivnosti. Psihoterapeut vzpodbuja analizo izražanja čustev znotraj psihoterapevtske obravnave, uporablja terapevtski odnos kot drugačen model medosebnega stika in ga skuša povezati z izkušnjami iz preteklosti. Tako pri pacinetu vzpodbuja ustrezno zadovoljevanje potreb znotraj medosebnih odnosov ter uspešno regulacijo intenzivnih čustev (33).

Pomembno mesto v obravnavi MH predstavlja tudi družinska terapija. Usmerjena je predvsem na zmanjševanje družinskih stresorjev in neugodnih komunikacijskih vzorcev znotraj družine, kar naj bi posledično vplivalo tudi na zmanjšanje simptomov MH (34). Predpostavlja soodgovornost svojcev za razvoj MH. Družinska terapija temelji na aktivnem pristopu svojcev pri obvladovanju nastalih težav s telesno težo in prehranjevanjem, izboljšanju nefunkcionalne komunikacije znotraj družine, posebno med staršema ali partnerjem ter na razjasnjevanju razlik med ustreznim in aktualnim načinom obvladovanja konfliktov v povezavi s simptomi osebe z MH.

Da psihoterapija ne bi ostala brez objektivne nevrobiološke podlage, je v zadnjih dveh desetletjih poskrbela nevroznanost. Z utemeljevanjem nevropsihanalize sta konec devedesetih let prejšnjega stoletja nove temelje povezave psihičnega in nevrobiološkega postavila Marks Solms in Eric Kandel (35). Raziskave v zadnjih petnajstih letih

ugotavlja predvsem, da so psihiatrične motnje rezultat kompleksnih interakcij genetike in okolja, da za nobeno od psihiatričnih bolezni ni bila odkrita izključno genetska podlaga ter da je izraznost genov pogojena z dejavniki okolja kot so zgodnjne izkušnje, travme, učenje in spominski procesi (4). Slikovne tehnike (PET, fMRI) so pokazale merljive učinke psihoterapije (kognitivne in dinamske) na možganih ter ugotovile, da psihoterapija v določeni meri lahko spremeni delovanje in metabolizem določenih predelov možgan.

## 5 Literatura

1. MKB-10: Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995.
2. Bruch, H. *Eating disorders: Obsesity, anorexia nervosa and the person within*. New York: Basic Books, 1975.
3. Steiger, H., Bruce, K.R, Israel, M. *Eating disorders*. In: Sticker, G., Widiger, T.A., Weiner, I. B. *Handbook of psychology. Volume 8, Clinical psychology*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2003:173-194. 1
4. Mundo, E. Neurobiology of dynamic psychotherapy: an integration possible? *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*. 2006; 34(4):679-91.
5. Stice, E., Peart, J., Thompson-Brenner, H., Martinez E., Westen, D. *Eating disorders*. In: Andrasik, F., Hersen, M., Thomas, J.C. *Comprehensive handbook of personality and psychopathology. Volume 2, Adult psychiatry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2006: 389-408.
6. Bastiani, A., Rao, R., Weltzin, T., Kaye, W. *Perfectionism and Anorexia Nervosa*. *International Journal of Eating Disorders*, 1995;17:147-152.
7. Strober, M. *Personality and symptomatological features in young nonconstrictive anorexia nervosa patients*. *Journal of Psychosomatic Research*, 1980; 24: 353-359.
8. Vitousek, K., Manke, F. *Personality variables and disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa*. *Journal of Abnormal Psychology*, 1994; 103: 137-147.
9. Woodside, D., Bulik, C., Halmi, K., Fichter, M., Kaplan, A. Berettini, W., et al. *Personality, perfectionism, and attitudes towards eating in parents of individuals with eating disorder*. *International Journal of Eating Disorders*, 2002; 31: 290-299.
10. Thornton, C., Russell, J. *Obsessive-compulsive comorbidity in the dieting disorders*. *International Journal of Eating Disorders*, 1997; 21: 83-87.
11. Casper, R., Hedeker, D., McCloskey, J. *Personality dimensions in EDs and their relevance for subtyping*. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1992; 31: 830-840.
12. Lacey, J., Evans, C. *The impulsiveist: A multi-impulsive personality disorder*. *British Journal of Addiction*, 1986; 81: 641-649.
13. Fichter, M., Quadflieg, N., Rief, W. *Course of multiimpulsive bulimia*. *Psychological Medicine*, 1994; 24: 591-604.
14. Yudofski, S.C. *Fatal flaws*. Washington, London: American Psychiatric Publishing Inc, 2005.
15. Polvy, J., C.P. Herman, Boivin, M. *Eating disorders*. In: Maddux, J.E., Winstead, B.A. *Psychopathology. Foundations for a contemporary understanding*. Mahwah, New Jersey, London: Lawrence Erlbaum Associates, 2004: 229-254.
16. Fairburn, C.G., Cooper, Z., Welch, S.L., Doll, H.A. *Risk factors for anorexia nervosa: Three integrated case control comparisons*. *Archives for general psychiatry*, 1999; 56: 468-476.
17. Polvy, J., Herman C.P. *Causes of eating disorders*. *Annual Review of Psychology*, 2002; 53: 187-213.
18. Szmukler, G.L., Andrewes, D., Kingston K., Chen, L., Stargatt, R, Stanley, R. *Nevropsychological impairment in anorexia nervosa: Before and after refeeding*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1992; 14: 347-352.
19. Humprey, L.L. *Object relations and the family system: an integrative approach to understanding and treating eating disorders*. In: Johnson, C. *Psychodynamic treatment of anorexia nervosa and bulimia*. New York: Guilford Press, 1991: 321-353.
20. Brewerton, T., Hand, L., Bishop, E. *The Tridimensional Personal Questionnaire in eating disorder patients*. *International Journal of Eating Disorders*, 1991; 14: 213-218.
21. Rodes, B., Kroger, J. *Parental bonding and separation-individuation difficulties among late adolescents eating disorders women*. *Child Psychiatry and Human Development*, 1992; 22: 249-263.
22. Jacobsen, R., Robins, C.J. *Social dependency and social support in bulimic and nonbulimic women*. *International Journal of Eating Disorders*, 1989; 8: 665-670.
23. Fairburn, C.G., Doll, H.A., O'Connor, M.E., Bohn, K., Hawker, D.M., Wales, J.A., Palmer, R.L. *Transdiagnostic Cognitive-Behavioral Therapy for Patients with Eating Disorders. A Two-Site Trial With 60-Week Follow-Up*. *American Journal of Psychiatry*, 2009; 3: 311-319.
24. Wilson, G.T. *Psychological treatment of eating disorders*. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2005; 1: 439-465.
25. Shiina, A., Nakazato, M., Mitsumori, M., Koizumi, H., Shimizu, E., Fujisaki, M., Iyo, M. *An open trial of outpatient group therapy for bulimic disorders: Combination program of CBT with assertive self-esteem enhancement*. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2005; 59(6): 690-696.
26. Arcelus, J., Wight, D., Langham, C., Baggott, J., McGrain, L., Meadows, L., Meyer, C. *A Case Series Evaluation of A Modified Version of interpersonal Psychotherapy*. *European Eating Disorders Review*, 2009; 17: 260-268.
27. Carter, J.C., McFarlane, T.L., Bewell, C., Olmsted, M.P., Woodside, D.B., Kaplan, A.S., Crosby, R.D. *Maintenance treatment for anorexia nervosa: A Comparison of CBT and Treatment as usual*. *International Journal of Eating Disorders*, 2009; 42(3): 2020-207.
28. Guzman, G.A.R., Lemus, C.A.D., Garcia, R.R., Agraz, F.P. *Cognitive behavioral therapy for binge eating disorder*. *Psiquatria*, 2005; 21(1).
29. Beck, A.T., Rush, A.I., Shaw, B.E., Emery, G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford, 1979.
30. Wilson, G., Fairburn, C. G. *Treatments for eating disorders*. In P. E. Nathan, Gorman, J. M. (Eds.). *A guide to treatments that work*. London: Oxford University Press, 1998: 501-530.
31. Westen, D. *Social cognition and object relations*. *Psychological Bulletin*, 1991; 10: 429-455.
32. Waller, G., Dicson, C., Ohanian, V. *Cognitive content in bulimic disorders: Core beliefs and eating attitudes*. *Eating Behaviors*, 2002; 3: 171-178.
33. Hilsenroth, M., Ackerman, S., Blagys, M., Baity, M., Mooney, M. *Short-term psychodynamic psychotherapy for depression: An evaluation of statistical, clinically significant, and technique specific change*. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2003; 191, 349-357.
34. Geist, R., Heinmaa, M., Stephens, D., Davis, R., Katzman, D. K. *Comparison of family therapy and family group psychoeducation in adolescents with anorexia nervosa*. *Canadian Journal of Psychiatry—Revue Canadienne de Psychiatrie*, 2000; 45, 173-178.
35. Erić, L. *Psihodinamička psihijatrija*. Beograd: Službeni glasnik, 2008.

# Vloga lekarniškega farmacevta pri obvladovanju čezmerne telesne mase

## Community pharmacist's contribution to overweight management

Mateja Cvirn Novak, Aleš Mrhar

**Povzetek:** Čezmerna telesna masa in debelost predstavljata enega največjih izzivov javnega zdravja v enaindvajsetem stoletju. Za izboljšanje zdravja prebivalstva velja spremembu živiljenjskega sloga za edini racionalen in učinkovit ukrep. Številne študije so dokazale, da lahko zdravstveni delavci pomembno vplivamo na zmanjšano tveganje za razvoj metaboličnega sindroma. Predstavljeni so trije modeli obvladovanja debelosti iz različnih držav ter model za individualno svetovanje in obravnavanje čezmerne telesne mase in debelosti v lekarni, ki smo ga vpeljali v Celjskih lekarnah javnem zavodu. Izvedli smo raziskavo in na osnovi rezultatov ovrednotili prispevek farmacevtske intervencije pri obvladovanju čezmerne telesne mase in debelosti. Uspešnost programa za zmanjševanje telesne mase je primerljiva z uspešnostjo programov, ki jih izvajajo drugi zdravstveni delavci in jim je to delo tudi ovrednoteno in plačano. Program obvladovanja čezmerne telesne mase in debelosti lahko vključuje tudi veljavne protokole za izvajanje farmacevtske skrbi pri sladkorni bolezni in pri hipertenziji.

**Ključne besede:** čezmerna telesna masa, debelost, individualno svetovanje, lekarna

**Abstract:** Overweight and obesity possess one of the greatest public health challenges for the 21st century. Lifestyle change is considered as rational and effective way to improve public health. Number of studies confirmed pharmacist's ability to inform an individual, to improve his motivation for lifestyle changes and to provide long-term monitoring of his results. Models for obesity management from three different countries are presented. As a result an individual weight reduction counseling program in Celje community pharmacy setting was developed, implemented and evaluated. We documented that pharmacy based weight reduction is a valid intervention for obesity management. In addition, we included protocols of Diabetes Care and Pharmaceutical care for hypertension when it was necessary. With such protocols we successfully managed patient's pharmacotherapy, health status and quality of life. Results from our study are comparable to results of interventions made by other health professionals.

**Keywords:** overweight, obesity, obesity management, community pharmacy

### 1 Uvod

Veliko ljudi ima težave pri vzdrževanju in zmanjševanju telesne mase. Tako moški kot ženske vsaj enkrat na leto poskusijo zmanjšati telesno maso (1). Velikokrat jo skušajo zmanjšati s pomočjo različnih hitrih diet in izdelkov, ki jih proizvajalci agresivno oglašujejo v različnih medijih. Le malo je tistih, ki jim uspe na takšen način doseči dolgotrajni učinek. Uporabnik po obdobju stroge diete zopet izvaja vse elemente nezdrugega načina življenja, od neredne prehrane in uživanja nezdruge hrane do telesne nedejavnosti. Prevalenca debelosti v razvitem delu sveta vse hitreje narašča in kot kronična bolezen predstavlja velik problem že v otroštvu in mladosti (2,3,4), v starosti pa poleg razvoja degenerativnih bolezni še poslabša splošno zdravstveno stanje prebivalcev. Posledica slabšega zdravstvenega stanja prebivalcev se kaže v večji obolenosti, povečani potrebi po zdravstveni oskrbi in nenazadnje v povečani porabi zdravil. Zaradi vedno večjih stroškov, ki jih debelost s svojimi posledicami predstavlja v zdravstvu, je ta bolezen postala največji izliv enaindvajsetega stoletja

(5,6,7,8,9). Svetovna zdravstvena organizacija je sprejela že številne resolucije, s pomočjo katerih želi vplivati na nacionalno politiko držav članic, da ustavijo epidemijo debelosti in jo obrnejo v nasprotno smer (10). Debelost je eden od glavnih dejavnikov tveganja pri boleznih, kot so hipertenzija, dislipidemija, koronarna bolezen, insuficienca srca, sladkorna bolezen tipa II, degenerativne bolezni sklepov, nekatere vrste raka in druge (11,12,13,14).

Za izboljšanje zdravstvenega stanja prebivalstva ni dovolj le zdravljenje posledic debelosti ampak se je potrebno usmeriti v boljše izobraževanje in osveščanje laične javnosti. Ker debelost narašča, nastajajo množice ljudi, ki sicer še nimajo zapletov in zato še niso obiskali zdravnika, vendar že potrebujejo strokovno pomoč pri zmanjševanju telesne mase. Številne metode zmanjševanja telesne mase ne zagotavljajo dolgoročnega učinka, zato se je izkazala spremembu živiljenjskega sloga kot edini racionalen in učinkovit ukrep.

Težave z vzdrževanjem telesne mase povzročajo tudi nekatera zdravila, zaradi katerih se telesna masa lahko močno poveča (15).

Dejstvo je, da zdravila sama ne redijo, vplivajo pa na večji apetit in na počutje, zaradi katerega bolnik sam težko premaguje ovire pri izvajanju zdravega načina življenja. Podpora strokovnjaka, ki razume ta problem in svetuje o možnostih obvladovanja telesne mase, bi morala biti obvezen del svetovanja pri izdaji zdravil.

Farmacevti imamo idealno mesto, da pomagamo tistim, ki še nimajo zapletov zaradi debelosti in tudi bolnikom z že razvitim metaboličnim sindromom. V primerjavi z drugimi zdravstvenimi delavci smo bolnikom bolj dostopni, zato lažje vzdržujemo stike tudi po končanem obdobju obravnavanja telesne mase (16,17,18). Nadaljnji stik s terapeutom pa je osnovni pogoj in nenazadnje največji izvod za dolgoročno vzdrževanje nižje telesne mase.

Vpeljava protokola za individualno svetovanje in obravnavanje čezmerne telesne mase, kot del lekarniške storitve, je zelo pomemben korak za izvajanje aktivne promocije zdravja.

## 2 Obravnavanje čezmerne telesne mase v lekarnah po svetu

### 2.1 Obravnavanje čezmerne telesne mase na Dansku (18)

Danski model »individualnega svetovanja pri zmanjševanju telesne mase v lekarnah« je odobrilo Dansko farmacevtsko društvo Danish Pharmaceutical Association (DPA) in Danska fakulteta za farmacijo v Hilleršdu, Danish Colege of Pharmacy Practice, imenovana Pharmacon. Cilj izvajanja projektov promocije zdravja na Dansku je, da ponudijo možnost svetovanja in dokažejo, da je zmanjševanje telesne mase v lekarni veljavna intervencija za obravnavo debelosti. Model individualnega svetovanja temelji na individualni obravnavi in spremljanju rezultatov in z njim želijo:

- ponuditi obiskovalcem v lekarni individualno obravnavo in redno spremljanje rezultatov,
- uporabiti posebno znanje farmacevtskega svetovanja o zdravi prehrani, obvladovanju debelosti in obvladovanju bolezni,
- dokazati, da lekarna lahko ponudi več kot le izdajo zdravil.

Storitev vključuje 5 srečanj. Prvo srečanje poteka kot konstruktiven dialog, kjer se zberejo potrebni podatki o klientu:

- zgodovina spreminjanja telesne mase (indeks telesne mase (ITM), fizične aktivnosti, način prehranjevanja),
- ocena kazalcev zdravja (distribucija maščobe, kajenje, družinska obremenjenost),
- ugotoviti, kakšna je motivacija za zmanjšanje telesne mase,
- izkušnje iz predhodnih poskusov hujšanja,
- pričakovanja od lekarniške storitve.

Postavijo se cilji, ki jih je realno doseči in načrt dela. Na koncu srečanja se določi datum naslednjega srečanja. Časovni intervali so določeni individualno, priporoča pa se tedensko srečanje prve štiri tedne. Model individualne obravnave je odobrilo Dansko farmacevtsko društvo in Danska fakulteta za farmacijo. Model je bil tudi del nacionalnega projekta Danskega farmacevtskega društva leta 1999, ko so več pozornosti in aktivnosti usmerili k bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi.

Model, ki temelji na skupinski obravnavi debelosti z naslovom »Zmanjšaj telesno maso-pridruži se skupini v svoji lekarni«, so vrednotili v 18 mesečni raziskavi, ki je dokazala, da so ob bistveno manjših stroških zmanjšanje telesne mase, delež bolnikov, ki so obdržali telesno maso in delež bolnikov, ki niso končali raziskave, primerljivi z rezultati ostali raziskav, ki so jih izvajali splošni zdravniki ali klinike. Model je postavljen na skupini 10-12 ljudi, ki imajo podobne težave. Farmacevti so jim svetovali in jih izobraževali o prehrani in fiziologiji debelosti. Storitev v obdobju treh mesecev zajema 8 obiskov po 1,5 ure. Prvi obisk je bil brezplačen in takrat so jim posredovali osnovne informacije o debelosti kot bolezni in o njenih posledicah na zdravje. Napovedali so prednosti za posameznikovo zdravje, vsebinu programa in pričakovane rezultate. Na koncu so se lahko obiskovalci prijavili in plačali za naslednja srečanja. Koncept skupinske obravnave je bil predstavljen januarja 1994 in še vedno poteka. Zmanjševanje telesne mase je sedaj del farmacevtske prakse v lekarnah. Približno četrtina vseh lekarn na Dansku nudi storitve zmanjševanja telesne mase.

### 2.2 Angleški model aktivne promocije zdravja v lekarni, ki prispeva k obvladovanju debelosti

Smernice za vodenje programov zmanjševanja telesne mase, kjer je poudarjena vloga farmacevta v lekarni in jih je pripravilo Angleško farmacevtsko društvo Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, se navezuje na krovne aktivnosti v programih »Najpogostejša bolezenska stanja« in »Promocija zdravja«.

Lekarniški farmacevti v Angliji so ugotovili, da pri vsakodnevni delu srečujejo mnogo bolnikov, ki imajo poleg osnovne bolezni še debelost. Ti potrebujejo pri obvladovanju debelosti podporo, spremljanje rezultatov in informiranje. Zato vidijo farmacevte priložnost, da ponudijo intervencijo, ki lahko ima več nivojev. Pri svetovanju je zelo pomemben psihološki vidik: prijazna podpora, dobra obveščenost in zagotavljanje diskretnosti (17). Nivoji intervencije pri obravnavanju debelosti so prikazani v preglednici 1. Glede na povpraševanje se lekarniški farmacevt odloči na katerem nivoju bo ponudil svojo storitev. Prvi nivo je primeren za predstavitev lekarne in informiranje uporabnikov lekarniške storitve o promocijski aktivnosti. Pri tem so primerni letaki na temo zdravega življenjskega sloga. Drugi nivo vključuje iskanje ogroženih skupin in informiranje o posledicah debelosti. Tretji nivo vključuje ocenjevanje zdravja posameznika z merjenjem ITM in obseg pasu ter interpretacijo o tveganju za razvoj metaboličnega sindroma. V četrtem nivoju v lekarni izvajajo asistenco pri merjenju glukoze, holesterola in trigliceridov v kapilarni krvi in predstavijo rezultate meritev. Meritev teh parametrov dodatno pripomorejo k boljši oceni zdravja posameznika. Sledi peti nivo, ko farmacevt selektivno svetuje o prehrani, telesni dejavnosti in skupaj z bolnikom zastavi realne cilje in načrt. Bolnik vodi dnevnik zaužite hrane in dnevnih aktivnosti. Zadnji, šesti nivo intervencije predstavlja odločitev farmacevta, da med obravnavo v določenih pogojih priporoča bolniku tudi zdravila za zmanjšanje telesne mase.

Za bolj natančno oceno zdravja ljudi Angleško farmacevtsko društvo priporoča asistenco pri preverjanju vrednosti glukoze, trigliceridov in holesterola v krvi (19). Sodobni pripomočki za testiranje telesnih tekočin so priročni in ustreznih velikosti, tako da v primerem prostoru in z ustreznim ravnanjem usposobljen strokovnjak lahko zagotovi varno in natančno storitev v prostorih lekarne. Nenazadnje so tovrstne storitve potrebne tudi za kakovostno spremljanje in vrednotenje rezultatov farmakoterapije (20).

**Preglednica 1:** Model večstopenjske intervencije pri obvladovanju čezmerne telesne mase in debelosti (17)

**Table 1:** Levels of intervention in overweight and obesity management (17)

## 1. NIVO: PRILOŽNOSTNA PROMOCIJA ZDRAVJA

- dostopni letaki o zdravi prehrani, zdravem življenjskem slogu in telesni aktivnosti

## 2. NIVO: AKTIVNA PROMOCIJA ZDRAVJA

- med svetovanjem bolnikom poudarjamo pomembnost zmanjšanja telesne mase in jim ponudimo material o promociji zdravja
- letaki se nanašajo na tveganje zaradi čezmerne telesne mase in navajajo osnovna priporočila

## 3. NIVO: OSNOVNE MERITVE

- k aktivni promociji zdravja sodi povabilo na merjenje telesne mase in ITM ter obseg pasu in bokov
- priskrbi kartico z diagramom telesne mase ter
- informacije o prednostih zmanjšane telesne mase (boljša gibljivost, boljše počutje in samozavest....)

## 4. NIVO: PREGLED BOLNIKA

- poleg osnovnih meritev izmerimo še krvni tlak ter izvedemo asistenco pri samokontroli glukoze, trigliceridov in holesterola v kapilarni krvi
- na enostaven način pojasnimo pomen teh meritev in povezavo z debelostjo in metaboličnim sindromom.
- interpretiramo rezultate v povezavi z njegovim zdravstvenim stanjem

## 5. NIVO: OBRAVNAVANJE DEBLOSTI

- svetovanje, spodbujanje in postavitev realnih ciljev in načrta
- izrazimo optimizem za izboljšanje zdravja in ponudimo individualno vodenno svetovanje
- postavimo realne cilje in se pogovorimo o pričakovanjih, možnih ovirah in uspehu
- selektivno svetujemo zdravo prehrano, telesno dejavnost in zdrav življenjski slog
- informacije o hranični vrednosti živil in pripravkih za nadomeščanje obrokov
- zalogo dnevnikov (bolnikov dnevnik)
- zapisovanje podatkov bolnikovih parametrov

## 6. NIVO: PREDPISOVANJE FARMACEVTA

- farmacevt priporoča pripravke proti debelosti v času obravnave bolnika
- farmacevt oblikuje načrt prehranjevanja, zabeleži terapijo z zdravili in družinsko obremenjenost
- dogovori se za naslednje srečanje, mesečna srečanja, komunikacijo po pošti, preko telefona, fax-a,...

## 2.3 Ameriški model farmacevtske intervencije pri zmanjševanju telesne mase

Na Ameriškem nacionalnem inštitutu za zdravje, National Institutes of Health, katerega del je inštitut za srce, pljuča in kri, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), so s posebno skupino za izobraževanje o debelosti NHLBI Obesity Education Initiative in s Severnoameriškim združenjem za proučevanje debelosti North American Association for the Study of Obesity izdelali praktična navodila za identifikacijo, ocenjevanje in obravnavo čezmerne telesne mase in debelosti, namenjena za uporabo v klinikah (21).

V raziskavi, ki sta jo izvajali dve lekarni v Richmondu so vpeljali farmacevtsko skrb za bolnike s hiperlipidemijo. Ugotovili so, da v 6

mesecih z vpeljevanjem zdrave prehrane lahko statistično značilno izboljšajo rezultate meritev lipidov v krvi. V tej raziskavi so bili bolniki sami sebi kontrola (22).

Farmacevti v lekarnah v ameriški zvezni državi Iowa so žeeli ugotoviti, kakšna je učinkovitost farmacevtske intervencije pri zmanjševanju telesne mase. Pri raziskavi se jim je pridružil medicinski center univerze v Nebraski, University of Nebraska Medical Center. Protokol za izvedbo raziskave je potrdila komisija medicinskega centra za varovanje oseb, Medical Center's Institutional Review Board for the Protection of Human Subjects (23). Obdobje 22 tednov, v katerem so obravnavali bolnike, so razdelili na aktivno obdobje zmanjševanja telesne mase, ki je trajalo 12 tednov, ter na obdobje vzdrževanja dosežene telesne mase, ki je trajalo še 10 tednov. Skupino 95 bolnikov so razdelili v 2 skupini, kjer so prvi uvedli zdrav način prehranjevanja, drugi pa zamenjavo dveh dnevnih obrokov z »napitkom za hujšanje«. Rezultati so pokazali, da je farmacevtska intervencija bila uspešna in da po 22 tednih med dvema skupinama ni bilo statistično značilne razlike v zmanjšanju telesne mase. Ta raziskava potrjuje uspešnost farmacevtske intervencije, hkrati pa dejstvo, da za dolgoročno zmanjšanje telesne mase niso potreben »napitki za hujšanje«, ampak je rezultat dosežen tudi z vpeljevanje zdrave prehrane.

## 3 Model individualnega svetovanja pri obravnavi čezmerne telesne mase in debelosti v lekarni

Na osnovi opisanih modelov za obravnavo čezmerne telesne mase in debelosti smo v Celjskih lekarnah javnem zavodu izdelali model individualnega svetovanja pri obravnavanju čezmerne telesne mase in debelosti v lekarni. Model vključuje šestmesečno obravnavo čezmerne telesne mase in debelosti z vpeljevanjem zdravega življenjskega sloga. Obdobje razdelimo na trimesečno aktivno obdobje zmanjševanja telesne mase ter trimesečno obdobje vzdrževanja dosežene nižje telesne mase. Svetovanje temelji na vpeljevanju zdrave prehrane, redne telesne dejavnosti in vedenjskih spremembah. Dinamika zmanjševanja telesne mase od 0,5 do 1 kg tedensko zagotavlja doseganje zastavljenega cilja po treh mesecih. V naslednjih treh mesecih je potrebno vnos energije izenačiti s porabo, da zagotovimo vzdrževanje dosežene nižje telesne mase.

Protokol vključuje 9 srečanj. Na prvem srečanju zberemo podatke o zgodovini povečevanja telesne mase, poskusih hujšanja, prisotnih boleznih, terapijo z zdravili in družinsko obremenjenost. Skupaj s kandidatom postavimo ustrezni cilj in se dogovorimo o načrtu zmanjševanja telesne mase. Oseba dobí dnevnik, v katerega beleži vnos hrane, telesno aktivnost in počutje. Dinamiko zmanjševanja telesne mase spremlijamo 4 zaporedne tedne. Sledi mesečno srečevanje in ugotavljanje ustrezne dinamike zmanjševanja telesne mase. Srečanje po treh mesecih pokaže, ali je cilj izpolnjen ali ne. V primeru, da je cilj dosežen, spodbujamo osebo, da vzdržuje doseženo nižjo telesno maso in prihaja na mesečna kontrolna tehtanja. Pri osebah, ki cilja ne dosežejo, analiziramo dnevnik prehrane in se ponovno pogovorimo o ukrepih za zmanjšan kalorični vnos in večjo porabo energije.

### 3.1 Vpeljevanje protokola v lekarno in vrednotenje modela

Učinkovitost izdelanega protokola smo preizkusili v skupini 28 oseb, ki so obiskovali lekarno. V tej t.i. pilotni raziskavi so kandidati bili sami

sebi kontrola. Ob vstopu v raziskavo in ob zaključku smo osebi izmerili 6 parametrov: telesno maso in indeks telesne mase (ITM), obseg pasu, krvni tlak, asistirali smo pri samokontroli glukoze, holesterola in trigliceridov v kapilarni krvi.

Rezultati pilotne raziskave so pokazali, da je 6-mesečni program zmanjševanja čezmerne telesne mase zaključilo 23 (82,14%) oseb. Poleg zmanjšanja telesne mase povprečno za  $9,1 \pm 5,3$  kg ali 9,7% in vrednosti ITM za povprečno  $2,7 \text{ kg/m}^2$ , so se pri večini oseb znižale tudi vrednosti koncentracije glukoze, trigliceridov in holesterola v kapilarni krvi v povprečju za 7,1%, 23% in 8,3%. Obseg pasu se je zmanjšal v povprečju za 8,6%. Sistolični krvni tlak se je zmanjšal za 11,6 mmHg, diastolični pa za 7,6 mmHg.

Zmanjševanje čezmerne telesne mase in debelosti v lekarni je lahko zelo uspešno in rezultati programa so primerljivi z rezultati tovrstnih programov drugih zdravstvenih delavcev. Farmacevtska intervencija bistveno vpliva na zmanjšanje telesne mase in tako tudi na zmanjševanje števila dejavnikov tveganja za razvoj metaboličnega sindroma. Bolniki skozi ta program lažje dostopajo do programov farmacevtske skrbi (FS) za sladkorno bolezen in hipertenzijo.

## 3.2 Možnosti za vključevanje programov FS na primerih FS za hipertenzijo in sladkorno bolezen

Zmanjševanje čezmerne telesne mase je eden od pomembnih dejavnikov, ki vplivajo na boljšo urejenost sladkorne bolezni in hipertenzije. Z vključevanjem protokola za individualno svetovanje in obravnavanje čezmerne telesne mase in debelosti v uveljavljene programe farmacevtske skrbi lahko dosežemo bistveno večji terapevtski učinek pri zdravljenju z zdravili. Na ta način neposredno vplivamo na zmanjšano porabo zdravil in na manjše stroške zdravljenja z zdravili.

Med izvajanjem programa zmanjševanja čezmerne telesne mase je pri 3 osebah, ki še niso obiskale zdravnika, k boljšim rezultatom prispevalo ustrezno identificiranje težav z zdravjem, napotitev k zdravniku ter vpeljava ustrezne farmakoterapije. Pri 2 bolnikih, ki kljub jemanju zdravil nista imela urejene bolezni, smo ukrepali v skladu s protokolom FS za hipertenzijo in sladkorno bolezen ter dosegli ustrezni klinični učinek.

## 3.3 Izjave bolnikov, ki so zaključili program zmanjševanja čezmerne telesne mase

Kandidati so na zadnja srečanja prihajali bolj nasmejani in optimistični. Veseli so se svojega uspeha in poročali so o boljšem počutju, večji zmogljivosti, večjem zadovoljstvu v vsakdanjem življenju. Eden od bolnikov je poročal o opustitvi antidepresiva, seveda v dogovoru z zdravnikom. Enemu od sladkornih bolnikov je ravno v času po končanem 6-mesečnem obravnavanju debelosti na diabetičnem dispanzerju specialist zmanjšal število dnevnih odmerkov peroralnega antidiabetičnega zdravila. Poročali so tudi o odsotnosti težav zaradi zmanjšanja telesne mase, na primer: težko dihanje ponoči in prebuhanje zjutraj z glavobolom, bolečine v kolenih, kolku ali križu, zato lažje opravljajo vsakodnevne aktivnosti. Odsotnost težav so argumenti, s pomočjo katerih smo ohranjali visoko motivacijo za vzdrževanje dosežene zmanjšane telesne mase.

## 3.4 Komu ponuditi tovrstno storitev?

Individualno svetovanje in obravnavanje čezmerne telesne mase je primerno za vse bolnike in osebe, ki še nimajo zapletov zaradi debelosti in želijo izboljšati svoje zdravje. Primerna je za osebe, ki:

- potrebujejo več zasebnosti in intenzivno vpeljavo vedenjskih sprememb;
- želijo tudi po končani obravnavi imeti možnost posvetovanja s strokovnjakom;
- se zaradi časovne omejitve ne morejo udeležiti skupinske obravnav;
- imajo pridružene bolezni in želijo tudi nasvet strokovnjaka v zvezi s farmakoterapijo.

## 4 Sklep

Programe zmanjševanja čezmerne telesne mase v lekarnah že nekaj let izvajajo v državah ZDA in Evropi.

Strategija individualnega svetovanja in obravnavanja čezmerne telesne mase in debelosti temelji na vpeljevanju zdrave prehrane, telesne dejavnosti in vedenjskih sprememb. V naši raziskavi se je ta strategija izkazala za primerno, izvedljivo, uspešno in koristno, saj izboljša klinične izide bolezni pri posamezniku in bistveno vpliva na zmanjšanje števila dejavnikov tveganja za metabolični sindrom.

Z zgodnjim odkrivanjem drugih dejavnikov tveganja farmacevt zmanjša možnost kasnejših resnih zapletov, ki bi predstavljali velike stroške v zdravstvu. Kljub našim prizadevanjem pa promocija zdravja in svetovanje pri zmanjšanju telesne mase v lekarni še nista našla svojega mesta v programih preventivnega zdravstvenega varstva, ki so drugim zdravstvenim delavcem finančno ovrednoteni in plačani.

V Celjskih lekarnah javnem zavodu smo v oktobru 2008 vpeljali ta program kot del lekarniške storitve in je rezultat timskega dela. Tedensko temu namenimo 5 ur in v dobrem letu se je v program vključilo preko 70 oseb.

Danes ljudje ob vstopu v lekarno pričakujejo več kot le vročitev zdravila. Farmacevti imamo veliko priložnosti, da se jim predstavimo s svojim znanjem, s pripravljenimi programi in z izdelanimi protokoli. Izkoristimo svoj strokovni potencial pri svetovanju in v dialogu z osebo ohranjajmo vlogo zdravstvenih delavcev.

## 5 Literatura

1. NIH Technology Assessment Conference Panel. Methods for voluntary weight loss and control. Ann Intern Med. 1993;119:764-70.
2. Fajdiga Turk V. Debelost vse resnejši javnozdravstveni problem, Oddelek za prehrano Centra za promocijo zdravja IVZ RS, avgust 2007, AD
3. Avbelj M, Saje-Hribar N, Seher-Zupančič M, Brčar P, Kotnik P, Iršič A, Bratanič N, Kržišnik C, Battelino T. Prevalenca čezmerne prehranjenosti in debelosti med pet let starimi otroki in 15 oziroma 16 let starimi mladostniki in mladostnicami v Sloveniji, Zdrav. vestn 2005; 74: 753-9
4. Battelino T, Bratanič B. Debelost in motnje hrانjenja, SPS Pediatrična klinika, Klinični center, 2000, Ljubljana.
5. O'Brien PE, Dixon JB. The extent of the problem of obesity, The American Journal of Surgery, 2002; 184: S4-S8.
6. WHO. Targets for health for all. WHO Office for Europe. Copenhagen 1985.
7. WHO. Recomendations of an International Conference on Health Promotion (Ottawa Charter for Health Promotion). WHO Regional Office for Europe. Copenhagen 1986.

8. Stewart Burgher M. Food and Health in Europe: a new basis for action; summary, WHO Region Office for Europe, Copenhagen,2002.
9. Zelena knjiga, Spodbujanje zdrave prehrane in telesne dejavnosti. Evropska razsežnost za preprečevanje čezmerne telesne teže, debelosti in kroničnih bolezni, Komisija evropskih skupnosti, Bruselj, 2005.
10. Resolucija o nacionalnem programu prehranske politike 2005 – 2010 (ReNPPP). [http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r08/predpis\\_RESO38.html](http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r08/predpis_RESO38.html). Dostop:19-05-2006.
11. Bray GA, Bouchard C, James WPT. Handbook of obesity, New York; Basel: Dekker,1998-XII.
12. Must A, Spadano J, Coakley E, Field A, Colditz G, Dietz W. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity, Jama 1999; 282:1523-9.
13. Kaukua J. Health related quality of life in clinical weight loss studies, academic dissertation, Department of medicine, Helsinki University Central Hospital, Peijas Hospital Vantaa, Finska, 2004.
14. Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health related quality of life in patient with chronic illness, Journal of General Internal Medicine, November 2000; 15 (11): 789-796.
15. Malone M. Medications Associated with Weight Gain, The Annals of Pharmacotherapy, December 2005; Vol 39
16. Maučec Zakotnik J. Promocija zdravja v lekarnah – zmanjšajmo tveganja, promovirajmo zdravo življenje. Farmacevtski vestnik 2003. 54:637 – 644.
17. Ali O. How Pharmacist can contribute to obesity management, The Pharmaceutical Journal (VOI9L 268).
18. Public Health Projects involving Community Pharmacies in Europe. Pharmaceutical Group of the European Union
19. Practice guidance: Obesity. <http://www.rpsgb.org/pdfs/obesitygui.pdf>. Dostop: 11-05-2006.
20. FIP Statement of Policy the testing of Body Fluids in Pharmacies. Draft Statement of Policy, Second review for FIP Council – Version Date: June 2004.
21. The practical guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity, NIH Publication Number 00-4084, October 2000.
22. Shibley M, Pugh C. Implementation of Pharmaceutical Care Services for Patients with Hyperlipidemias by Independent Community Pharmacy Practitioners, the Annals of Pharmacotherapy, 1997 June, Volume 31, 713.
23. Ahrens RA, Hower M, Best AM. Effects of weight reduction interventions by community pharmacists. J Am Pharm Assoc (Wash DC). 2003 Sept-Oct;43(5):583-9.

# Generično predpisovanje zdravil

Jurij Fürst

**Povzetek:** Generično predpisovanje v Sloveniji nima tradicije. Čeprav je omogočeno s predpisi, ga ne vzpodbujujo niti usmeritve stroke niti plačnika. Zaradi strokovnih in ekonomskih razlogov se v tujini vse bolj uveljavlja. Čeprav Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZS) načeloma vzpodbuju izvajalce zdravstvenih storitev k racionalnemu predpisovanju in izdajanju zdravil, se ustrezni algoritmi in druge programske rešitve za generično predpisovanje še pripravljam v okviru nacionalnega projekta. Cilj vsakega zdravstvenega sistema je povečevanje stroškovne učinkovitosti, kar vključuje tudi mehanizem generičnega predpisovanja oziroma generične zamenjave zdravil.

## 1 Predpisi

V predpisih, ki urejajo zdravila, ni določila, da bi se morala generična zdravila imenovati le z generičnim nazivom in imenom proizvajalca. To bi pripomoglo k seznanjanju strokovne in laične javnosti s splošnimi imeni zdravil.

Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini omogoča predpis zdravila s splošnim imenom (24. člen) in določa ravnanje farmacevta (49. čl.). Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja v tretjem odstavku 207. člena pravil le precizirajo pravilnik: »*Kadar zdravnik predpiše zdravilo z nelastniškim imenom, farmacevt izda najcenejše razvrščeno zdravilo, ki je na trgu. Če želi zavarovana oseba drugo zdravilo z višjo ceno, doplača razliko v ceni.*« Generično predpisovanje in izdajanje/zamenjava zdravil v breme javnih sredstev v predpisih torej ni celovito urejeno. Poleg tega generično predpisovanje še ni ustrezno podprtzo z algoritmi in programskimi rešitvami, da bi ga lahko ZZS bolj vzpodbujal, nagrajeval ali celo zapovedal.

Veliko držav vzpodbuju zdravnike h generičnemu predpisovanju, le redke države pa jih obvezujejo. Veliko držav je uzakonilo generično zamenjavo v lekarnah. Rezultat je za zavarovano osebo večinoma enak, prav tako za zdravstvo zavarovanje. Kateremu pristopu dati prednost, je torej predvsem vprašanje že obstoječe ureditve in preference strok.

## 2 Strokovni vidik

V celotnem procesu izobraževanja zdravnikov in farmacevtov se zdravila obravnava le s splošnimi imeni, prav tako v vsej strokovni literaturi in na strokovnih predavanjih. Tudi v bolnišničnem okolju je pogosto zapovedana uporaba splošnih imen zdravil, ki morajo biti navedena tudi v odpustnicah in izvidih. Temu se najbolj zoperstavlja industrija, saj marketinške aktivnosti temelijo le na zaščitenih, lastniških imenih. V Sloveniji se v klinični praksi soočamo s popolno prevlado lastniških imen. Idealno bi bilo, če bi se lahko zdravnik pri svojem delu osredotočil predvsem na učinkovino, ki jo zavarovana oseba potrebuje. Izjeme, kjer za posameznega prejemnika lastniška imena ostajajo pomembna, so zdravila z ozkim terapevtskim oknom, nekatera zdravila s podaljšanim sproščanjem, kombinacije, obliži, zdravila z aplikatorji (npr. inzulin), biološka zdravila. Zarje je pri zamenjavi zaradi varnosti potrebno več previdnosti. Tudi prejemnik bo z zdravnikom in farmaceutom lahko govoril le z lastniškimi imeni zdravil. Podatek o proizvajalcu je nenazadnje pomemben za farmakovigilanco. Lastniška

imena so torej pomembna za sistem, ni pa dobro, da v njem prevladujejo. Le redke države, npr. Združeno kraljestvo, so ohranile dobro prakso generičnega predpisovanja. Številne druge so ga pričele vzpodbuji. Delež zdravil, predpisani s splošnim imenom, je eden od najpogosteje uporabljenih kazalcev kakovosti predpisovanja.

## 3 Vidik zavarovane osebe

Sistem najvišjih priznanih vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila že vključuje generično zamenjavo, kadar oseba ni pripravljena doplačati. Več kot šestletne izkušnje kažejo, da je generična zamenjava že dobro uvedena v sistem. Glede na to, da so načela generičnega predpisovanja in zamenjave enaka, prejemnik v primeru generičnega predpisa in spoštovanju načela ohranjanja istega zdravila ne bo zaznal sprememb.

Možnost neposrednega elektronskega dostopa do prejetih zdravil omogoča zdravniku in farmacevtu, da ne pride do podvajanja in bistveno povečuje varnost prejemnika. Vse zamenjave morajo biti prejemniku ustrezno, po možnosti pisno navedene in obrazložene. Sistem mora voditi načelo ohranitve istega (lastniškega) zdravila, dokler za zamenjavo ni strokovnih razlogov. Zdravilo naj bo mogoče zamenjati le s soglasjem prejemnika.

## 5 Ekonomski vidik

Generični predpis oziroma zamenjava zdravila je eden najpomembnejših sistemskih ukrepov za obvladovanje izdatkov za zdravila. Nadgraje sistem najvišjih priznanih vrednosti, saj odpravlja njegovo največjo slabost, izenačevanje cen na ravni najvišje priznane vrednosti. Povečuje konkurenčnost industrije in omogoča razvoj farmakoterapije z vključevanjem novih zdravil.

## 6 Etični vidik

Sistem zdravstvenega varstva se nenehno sooča s pomanjkanjem sredstev, kar se kaže s čakalnimi dobami, prepolnimi ambulantami, preobremenjenostjo zdravstvenega osebja in nenazadnje z nizkim bivalnim standardom v bolnišnicah. V takšnih okoliščinah prihaja pogoste do etičnih dilem, težav v komuniciranju, nenazadnje napak. Če bi na vseh področjih organizacije zdravstvenega varstva upoštevali tudi stroškovni vidik, bi sistem bolje, učinkoviteje deloval, postal bi prijaznejši za uporabnike. Bogatejše države so to že spoznale, zato

usmerjajo veliko energije v večjo stroškovno učinkovitost sistemov vključno s področjem zdravil.

Generično predpisovanje zmanjšuje zdravnikovo breme marketinških aktivnosti farmacevtske industrije. To dodatno poceni generična zdravila. Marketinške aktivnosti in vzpodbude industrije pa se lahko prenesejo v lekarno. To nevarnost je mogoče preprečiti le z jasnimi algoritmi odločanja, npr. v ob prvem predpisu izbira zdravila z najnižjo uradno prijavljeno ceno in v primeru nadaljevanja zdravljenja načelo enakega lastniškega zdravila.

## **7 Izvedba**

Letos uvedeni neposreden elektronski dostop zdravnikov in farmaceutov do izdanih zdravil zavarovanim osebam je temelj za nadaljnji razvoj na področju predpisovanja/izdajanja zdravil. Potrebni

so izpopolnitev Centralne baze zdravil in priprava algoritmov odločanja za predpisovanje in izdajanje zdravil z ustrezno programsko opremo. ZZZS sodeluje z Ministrstvom za zdravje, Javno agencijo RS za zdravila in medicinske pripomočke, predstavniki stroke in drugimi deležniki v projektih, ki bodo zagotovili ustrezno informacijsko podporo. Tako podprtlo predpisovanje bo varnejše, stroškovno učinkovitejše in bo omogočilo nadaljnji razvoj farmakoterapije v Sloveniji.

## **8 Sklep**

V javnem interesu je, da na strokovnih izhodiščih nadgradimo sedanji sistem predpisovanja in izdajanja zdravil tako, da ob postal stroškovno učinkovitejši. Le tak sistem bo lahko dolgoročno zagotavljal dobro oskrbo z zdravili in omogočal razvoj farmakoterapije.

# Zdravniki družinske medicine in generično predpisovanje zdravil

## Family physicians and generic prescribing of drugs

Tonka Poplas Susič

**Povzetek:** zdravniki družinske medicine predpišemo več kot 80% vseh ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji in s tem porabimo tudi dobršen del denarja, namenjenega zdravilom. Kot mnogokje v Evropi je tudi pri nas tendenca zmanjšati stroške za zdravila na račun generičnega predpisovanja zdravil, ker so generiki cenejši. Tak način ima določene prednosti in tudi slabosti. Verjetno bo finančno stanje v državi tisto, ki bo nagnilo tehnico v prid zaščitenega ali generičnega načina predpisovanja zdravil. Pri tem se je možno opreti na spoznanja drugih držav. Za osebne zdravnike je trenutno bolj bistveno vprašanje, kako doseči, da bodo bolniki zdravila jemali, kot katero zdravilo med bioekvivalentimi bodo prejemali.

**Key words:** family physicians, prescribing, generic

**Abstract:** Family physicians prescribe more than 80% all of drugs in Slovenia and spend a huge amount of money designed for drugs. As in Europe, so in Slovenia is a tendency to decrease costs for drugs and it is supposing to promote generic drug substitution instead of prescribing original. There are some pitfalls and advantages of such prescriptions. For family physicians, it is more important to encourage patients to take drugs regularly than to encourage them to take only generic formulary.

**Ključne besede:** zdravnik družinske medicine, predpisovanje, generiki

### 1 Uvod

Primarna zdravstvena dejavnost predstavlja osnovo in težišče zdravstvenega sistema (1). Ena poglavitnih posebnosti družinske medicine (DM) kot stroke je v tem, da ponuja oskrbo z manj tehnologije in več osebne povezanosti med zdravnikom in bolnikom (2). Posebnost je tudi v tem, da zdravniki družinske medicine po podatkih ZZS predpišemo na recept približno 80% vseh zdravil, izdanih v lekarnah v Sloveniji. Tako razpolagamo posredno z večino denarja, namenjenega ambulantni porabi zdravil. Največji odstotek med predpisanimi zdravili pripada zdravilom za zdravljenje srca in ožilja (32,4%), sledijo centralno delujoča zdravila (17,2%), nato zdravila za zdravljenje bolezni kostno-mišičnega sistema (11,3%), zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (9,8%), zdravila za zdravljenje infekcij (8,2%), zdravila za zdravljenje bolezni dihal (6,6%), zdravila za zdravljenje bolezni krvi (5,5%), kože (4,4%), oči in ušes (2,1%), sistemski hormoni (razen spolnih) (1,3%), zdravila za zdravljenje bolezni sečil, spolovil in spolni hormoni (1,2%), zdravila za zdravljenje novotvorb in imunomodulatorji (0,4%) ter manj kot 0,1% za zdravljenje parazitoz (2).

V Sloveniji se 58,1% posvetov konča s predpisom vsaj enega recepta. Med tistimi, ki so dobili recept, je bilo povprečno število predpisanih receptov 1,95 (od 1 do 9, SD 1,342) (3). Študije so pokazale, da približno dve tretjini bolnikov, ki pride v ambulanto, pričakuje od zdravnika recept (Rp) in slaba tretjina zdravnikov tudi pravilno oceni njihova pričakovanja. Zdravniki dejansko predpišemo zdravilo v približno 59% kontaktov. Med njimi je kar 22% predpisov takih, ki nimajo jasne medicinske indikacije in v 66% je zdravilo potrebno, bolniki ga pa hkrati tudi pričakujejo (4).

### 2 Vplivi na predpis zdravila v DM

Zdravnikova percepcija, kaj želi bolnik, je najpomembnejši napovedni dejavnik glede dejstva, ali bo bolnik zdravilo dobil ali ne, prav tako pa tudi obolenost posameznika, njegova spol in starost (5). Katero zdravilo in v kakšni obliki ga bo bolnik dobil, je odvisno tudi od njegovega sodelovanja, partnerskega odnosa z zdravnikom in od tega, kako so svojci pripravljeni sodelovati v procesu zdravljenja predvsem kroničnih bolnikov (6).

Kolegi s sekundarnega nivoja velikokrat v izvidih svetujejo, naj izbrani zdravnik predpiše določeno zdravilo, ki pa po presoji vseh dejavnikov, vezanih na bolnika in/ali zakonodajo -mišljena so predvsem Pravila OZZ (7), ni izvedljivo.

Zdravila moramo predpisovati v skladu z zakonodajo, ki jasno definira, katera zdravila, kdaj, komu, v kakšni količini in za kakšno indikacijo jih lahko predpišemo in ali jih lahko predpišemo v breme OZZ ali ne. Najpomembnejši tovrstni predpisi so Sklep o razvrščanju zdravil na liste, Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, Pravila OZZ, ZZVZZ in Zakon o zdravilih.

Strokovne smernice/priporočila podajajo izhodišča za strokovno predpisovanje zdravil in pomagajo zdravniku, da se odloča pravilno. Na področju družinske medicine je stoka pripravila precej smernic, najpomembnejše med njimi so gotovo Na dokazih temelječe medicinske smernice, ki prevedene v slovenski jezik predstavljajo usklajene in domačemu okolju prilagojene mednarodne smernice za področje družinske medicine (8).

Medikalizacija je naslednji dejavnik, ki vedno bolj vpliva na predpisovanje zdravil v DM: veliko vsakodnevnih življenskih dogodkov namreč postaja vzrok za obiske bolnikov na naših ambulantah. Taki so npr. premenstrualni sindrom, žalost, nosečnost, menopavzalne težave, gubasta koža, viseče mišice, ločitev, izguba službe, podočnjaki, plešavost, pege ...nekaj, kar je v preteklosti predstavljajo normalen pojav, postaja sedaj »bolezen«, ki zahteva zdravniško obravnavo. Sodobna medicina s svojo željo postati vsemogoča in vsem pomagajoča, podpira tako ravnanje z brezpotrebnimi in številnimi diagnostični in terapevtski postopki in predpisi zdravil. Vlaganje v medicino in zdravje sledi J krvulji: več vlaganja zagotavlja več zdravja, vendar le do določene točke; ob nadaljnem vlaganju zdravstveno stanje populacije ni več sorazmerno večje (9,10,11,12).

## 3 Generično predpisovanje zdravil

Porast stroškov za zdravila je dejstvo, ki ga zaznavajo številne države. V iskanju rešitev, kako naraščanje stroškov omejiti, je bilo predlaganih kar nekaj možnih ukrepov: elektronsko predpisovanje zdravil, računalniška podpora predpisovanju, finančna stimulacija učinkovitih praks, ki imajo ugodne kazatelje predpisovanja, monitoring »analiza predpisovanja in stroškov« in seznanjanje z rezultati, značilnosti ambulante kot take, seznanjanje zdravnikov z vzorci predpisovanja zdravil in še kaj (13,14, 15,16,17,18).

Eden takih mehanizmov je tudi generično predpisovanje zdravil. Pojavilo se je nekaj vprašanj, če dokaz bioekvivalence zadošča, da trdimo, da je zdravilo enako učinkovito in varno. Zakonodaja Evropske unije mora zagotavljati varnost in učinkovitost generikov v primeru, da je generik bistveno podoben originatorju in terapija z generikom bi morala biti na podlagi omenjene zakonodaje v kontekstu varnosti, učinkovitosti in kvalitete zdravljenja zajamčeno enako originatorju (19).

Obsežna študija, kako dogovorno znižanje cen (dosežena nižja cena med proizvajalcem in plačnikom) vzpodbuja tudi predpisovanje generikov, je bila opravljena v Nemčiji (20). Ker so lekarniški farmacevti po zakonu morali izdati zdravilo, ki je v okviru dogovornih cen cenejše, vsebuje pa isto aktivno substanco, kot predpisano zdravilo s strani zdravnika, se je izkazalo, da so se zdravniki večkrat posluževali možnosti »ne zamenjuj«, kar je zavezovalo farmacevte k izdaji predpisanega zdravila. Večanje števila predpisov zdravil »ne zamenjuj« je bilo opazno predvsem za starejše ljudi: slednji jemljejo več zdravil, vključno z zdravili, katerih zamenjava bi lahko povzročila težave, jemali bi lahko več zdravil za isti namen in tozadenvje je varnost takih bolnikov za zdravnike na prvem mestu, ne pa finančni prihranek.

V Grčiji je predpisovanje generikov relativno majhno, zato je bila narejena raziskava, kaj bi lahko bilo temu vzrok (21). Rezultati so pokazali, da so zdravniki sicer naklonjeni generičnemu predpisovanju, čeprav ne glede na to predpisujejo originatorje. Vzorec predpisovanja je odvisen od starosti zdravnika in njegove prepričanosti v učinkovitost in varnost generikov. Za zamenjavo se najlaže odločijo takrat, ko bolnik navaja stranske učirke po določenem zdravilu. Zaključek študije je bil, da glede na načelno naklonjenost generikom zdravniki potrebujejo načrtno vzpodbudo za njihovo predpisovanje, načrtno politiko takega predpisovanja na nacionalni ravni, vključno s potrebnimi informacijami in izobraževanjem tokom študija in tokom nadaljnega kliničnega dela v ambulantah.

Veliko študijo o predpisovanju generikov z namenom prihranka sredstev za zdravila in s tem povezanega zadovoljstva bolnikov so naredili tudi na Škotskem (22). Potrebno je bilo načrtno pristopiti k

projektu tako, da so najprej evidentirali vsa generična zdravila in ponudili računalniško podporo zdravnikom. V naslednjem koraku so definirali vse izdane recepte, ki niso vsebovali generičnega predpisa. Razvili so strategijo komuniciranja z bolniki, kako jim razložiti zamenjavo (določeni bolniki so bili o zamenjavi pisno obveščeni, drugi ustno, ko so dobili nov recept). Le redki bolniki so zahtevali dodaten posvet na to temo pri zdravniku, medtem ko noben bolnik zaradi tega ni zamenjal izbranega zdravnika. Posebej se je pokazalo, da je bila izjemno pomembna komunikacija zdravnik-bolnik, ker so se bolniki tako počutili pomembne in da so lahko zavestno laže sprejeli zamenjavo. Prihranek pri finančnih sredstvih za zdravila je bil znaten, vendar so bili s tem dodatno obremenjeni predvsem zdravniki, ki pa so imeli svoj finančni interes zagotovljen in administrativni kader, ki je moral pripraviti izhodišča, da je zamenjava lahko stekla.

Generično predpisovanje ima določene prednosti, ki se izražajo predvsem v prihranku stroškov, izdanih za zdravila ter omogoča izdajo katerega koli zamenljivega zdravila in je tako zmanjšana možnost kasnitve v preskrbi z zdravili za bolnika. Nikakor ne morejo biti vsa zdravila predmet razprave o generičnem zamenjevanju, v določenih primerih pa so zaradi različnih vzrokov prednostno svetovana originalna zdravila. To je, če je biovalidabilnost originatorja različna od generika, ko se način jemanja generika razlikuje od originatorja, ko imajo generiki več dodatnih sestavin, ko je spremenjeno sproščanje zdravila predvsem pri zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom, ko je pomembna razlika v formulaciji originatorja in generika, ko imajo zdravila različna indikacijska področja, ... (23).

Tekom specializacije iz družinske medicine smo specializante vprašali o njihovem stališču glede generičnega predpisovanja zdravil. Svoje razmišljjanja in stališča, ki so jih oblikovali na podlagi ustrezne literature, so strnili v eseju. Pisna poročila smo analizirali s pomočjo kvalitativne analize tekstov (induktivna metoda) (24).

Med prednostmi, ki so jih videli pri takem načinu predpisovanja zdravil, so naštevali naslednja:

- zmanjšan pritisk in število obiskov s strani farmacevtskih predstavnikov na zdravnika,
- zdravnik se odloča o učinkovini in ni potrebno imeti v glavi vseh lastniških imen določenega preparata,
- zdravniku ni potrebno izbirati najcenejše paralele-to je prepusteno farmacevtu,
- izdaja cenejše paralele omogoča prihranek v zdravstveni blagajni,
- zamenjava bi lahko vplivala tudi na nižjo ceno originatorja,
- izboljša status farmacevta (farmacevtska skrb za bolnika), ki bi tako moral bolj poglobljeno svetovati,
- tudi cene med generiki bi padale,
- v sistemu solidarnosti je predpisovanje učinkovin edini pravični način predpisovanja,
- slovenska farmacevtska podjetja proizvajajo v glavnem generike, zato je iz nacionalnega stališča pomembno, da se predpisujejo,
- na bolnika bi se preneslo več odgovornosti.

Slabosti, ki so jih videli, so naslednje:

- bolnik se bo težje pogovarjal o imenu kemijske formulacije, ker je lastniško ime tisto, ki pada v oči, ker je večje natiskano in si ga bolniki zapomnijo,
- vsakič je možno, da bo bolnik prejel drugo paralelo, kar lahko vodi v nepravilno jemanje ter celo podvajanje jemanja,
- oteženo je sledenje, kaj bo bolnik v resnicu prejemal,
- bolniki izgubljajo zaupanje v zdravila in zdravnika, ker je otežena komunikacija,
- poslabša se adherenca bolnikov,

- slab se ugled zdravstvenega sistema, ker bodo bolniki menili, da se na njihovem zdravju varčuje,
- zdravnik bi porabil preveč časa za razlago,
- ni računalniške podpore, zato bi to bila dodatna obremenitev za zdravnika,
- bilo bi manj strokovnih srečanj za zdravnike, podprtih s strani farmacevtske industrije,
- placebo efekt: bolniki so vezani na svoje »rdeče«, »ovalne«, »bele« tabletke, ki jim pomagajo; pri zamenjavi se bo to spremenilo in ugoden učinek zdravila lahko »izgine«,
- infrastruktura za tak način izdajanja zdravil in izmenjevanje podatkov ni urejena, zato bi to zahtevalo ogromno dodatnih stroškov,
- urediti je potrebno predpisovanje, če zaradi npr. alergije pisanje učinkovin ni primerno,
- ni 100% zagotovila, da je generik res enako učinkovit in varen,
- zdravnik ne bo vedel, katero zdravilo je bolnik dobil, kljub temu pa bo odgovoren za zdravljenje,
- farmacevtske družbe ne bi bile več zainteresirane za razvoj novih zdravil, če bi se predpisovali le generiki,
- prenos odgovornosti na farmacevta, kar ni dobro, saj zdravnik točno ve, zakaj je napisal eno zdravilo in ne drugo,
- možnost »komercializacije« lekarn, tudi pod vplivom farmacevtskih družb.

Načeloma sodelujoči v raziskavi verjamejo študijam, da je generik enako učinkovit in varen, kot originator. Ob tem menijo, da so zamenjave originalnega zdravila za generik lahko etično in pri določenih zdravilih tudi strokovno sporne, medtem, ko se jim uvedba generika ne zdi sporna. Nerazumljivo majhna se jim zdi razlika med ceno generika in originatorja, ki bi morala biti dosti večja, kot trenutno je: menijo, da bi lahko imeli 30% ceno originatorja. Menijo, da je generična substitucija bolj sprejemljiva za zdravila, ki se uporabljajo v bolnišnicah, ker so pod boljšim nadzorom, kot zunaj nje in tudi, da je laže zamenjati zdravilo mlajšim, kot starejšim (večiterna terapija, različne barve tablet, ki si jih zapomnijo). Prepričani pa so tudi, da zaradi patentnih zaščit prihajajo generiki prepozno na trg. Potrebno bi bilo, da bi bili generiki iste skupine enake barve in enako pakirani, da na bolnika ne bi vplivala barva in velikost tablet ter pakiranje zdravila. Specializanti večinoma zaključijo, da nimajo zadržkov glede predpisovanja generičnih zdravil in da že pri prvem predpisu velikokrat ne vedo, zaradi poplave različnih imen, ali je zdravilo originator ali generik..

## 4 Zaključek

Zdravniki družinske medicine se trenutno soočamo s problemom, kako zagotoviti komplianso oz. adherenco bolnikov za jemanje zdravil. Nedoslednost pri bolnikih v veliki meri vpliva na urejenost parametrov, ki jih uravnavamo z zdravili in v tem kontekstu je pomembnejše, da bolnik zdravila sploh jemlje, kot katera zdravila jemlje: originator ali generik. Predvsem zaradi finančnega razloga pa ta problem verjetno ni malenkosten. Potrebno je vplivati na zavedanje bolnikov, da je potrebno pri zdravljenju sodelovati in jim jasno predložiti tudi njihovo soodgovornost za izhod zdravljenja, ki pa za razliko od odgovornosti zdravnika, ki jo nosi pri vsakem predpisu recepta, žal še ni na noben način sankcionirana. Razen s slabim izidom zdravljenja.

Potrebnra je precejšnja spretnost, da zdravnik družinske medicine krmari med zakonitostmi stroke, pričakovanji svojih bolnikov in lastno trezno presojo, kako zdraviti s čimmanj škode za bolnika.

## 5 Literatura:

1. World Health Organization. The world health report 2000 health systems : improving performance. Geneva:World Health Organization, 2000.
2. Kersnik J. Osnove družinske medicine. Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, 2007.
3. Švab I, Petek-Šter M, Kersnik J, Živčec-Kalan G, Car J. Presečna študija o delu zdravnikov družinske medicine v Sloveniji. Zdrav vars 2005; 44: 183-92.
4. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. BMJ 1997;315:1506-1510
5. Omar RZ, O'Sullivan C, Petersen I, Islam A, Majeed A. A model based on age, sex, and morbidity to explain variation in UK general practice prescribing: cohort study. BMJ 2008;337:a238
6. Lacroix A, Assal JP. Therapeutic Education of Patients. New approaches to chronic illness. Paris: Editions Vigot; 2000.
7. Pravila OZZ: <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/0/5580D0555F5A1FEAC1256CFB003BB45C?OpenDocument>, dostopno 19.9.2009
8. Kunnamo I. Na dokazih temelječe medicinske smernice, Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006.
9. Heath I. Who needs health care – the well or the sick? BMJ 2005; 330: 954-6.
10. Moylinian R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ 2002; 324: 886-91.
11. Dear WJ, Webb JD. Diseases mongering – a challenge for everyone involved in healthcare. Br J Clin Pharmacol 2006; 64: 122-4.
12. Freidson E. Profession of medicine. University of Chicago Press; 1988.
13. Wyatt J, Walton R. Computer based prescribing. BMJ 1995; 311: 1181-2.
14. Rafferty T, Davis WK, McGavock H. How has fundholding in Northern Ireland affected prescribing patterns? A longitudinal study. BMJ 1997; 315: 166-170.
15. Ashworth M, Golding S, Shephard L, Majed A. Prescribing incentive schemes in two NHS regions: cross sectional survey. BMJ 2002; 324: 1187-88.
16. Majed A, Evans N, Head P. What can PACT tell us about prescribing in general practice? BMJ 1997; 315: 1515-1519.
17. Wilson HRP, Hatcher J, Barton S, Walley T. Influences of practice characteristics on prescribing in fundholding and non-fundholding general practices: an observational study. BMJ 1996; 313: 595-599.
18. Majed A, Head S. Controversies in primary care Setting prescribing budgets in general practice. Capitation based prescribing budgets will not work. BMJ 1996; 316: 748-750.
19. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generika: Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Austauschbarkeit. Wien Klin Wochenschr 2008; 3-4: 63-69.
20. Hoffman F, Glaeske G, Pfannkuche PM. The effect of introducing rebate contracts to promote generic drug substitution, on doctors' prescribing practices. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 783-88.
21. Tsiantou V, Zavras D, Kousoulakou H, Geitona M, Kyriopolulos J. Generic medicines: Greek physicians' perceptions and prescribing practices. Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2009; 34: 547-554.
22. Dowell SJ, Snadden D, Dunbar AJ. Changing to generic formulary: how one fundholding practice reduced prescribing costs. BMJ 1995; 310: 505-508.
23. Ann. Which medicines are not suitable for generic prescribing in primary care?, dostopno na [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk) dne 6.4.2010
24. Pope C, Ziebland S, Mays N. Analysing qualitative data. BMJ 2000; 320: 114-116.

# Vloga lekarniškega farmacevta pri generičnem predpisovanju zdravil

## The role of the community pharmacist in generic prescribing of medicines

Andreja Čufar

**Povzetek:** Stroški za zdravila so eden izmed najtežje obvladljivih stroškov v sodobnih zdravstvenih sistemih. Uporaba cenejših generičnih zdravil namesto dražjih inovativnih se zato zdi logičen ukrep, ki se ga s ciljem dobiti čim več za denar, namenjen za zdravila, poslužuje velika večina držav. Učinek te zamenjave pa je od države do države zelo različen in je odvisen od začetnega deleža prisotnosti generičnih zdravil na trgu, cenovne politike proizvajalcev generičnih kot tudi inovativnih zdravil, podpore za uvajanje zamenjave s strani zdravnikov, farmacevtov in predvsem pacientov ter vzpodbud države ključnim skupinam zdravstvenih strokovnjakov. Pomisliki glede enakovrednosti generičnih zdravil v primerjavi z inovativnimi in potencialna tveganja za paciente ob zamenjavi so glavne ovire za uspešno uvedbo generičnega predpisovanja in generične zamenjave.

Lekarniški farmacevt je v današnjih pogojih postavljen v čedalje aktivnejšo vlogo strokovnjaka za zdravila tako v komunikaciji s pacientom kot tudi z zdravnikom, s svojim znanjem o zdravilih pa postaja nenadomestljiv strokovnjak v zdravstvenem timu, ki pomembno prispeva k obvladovanju stroškov za zdravila in obenem zagotavlja varnost pacientov pri uporabi zdravil.

**Ključne besede:** generično predpisovanje, generična zamenjava, lekarniški farmacevt, odgovornost farmacevta

**Abstract:** Increasing expenditure for medicines is the main reason for enhancing the uptake of generic medicines, which is the most common government strategy of many states. The effect of facilitating generic substitution and generic prescribing depends on the initial market share of generic medicines, pricing policy of pharmaceutical industry, acceptance of this strategy by prescribers and by the patients and on state incentives for prescribers and pharmacists to facilitate generic prescribing and generic substitution.

The main concerns which opponents of generic prescribing and generic substitution bring forward are the quality, efficacy and safety of generic medicines compared to originators and the risk of confusion by the patients.

The role of the pharmacist as the specialist for medicines is increasing. His knowledge of medicines is very important in the communication with the patients and also with prescribers in the efforts to achieve savings in the drug budgets and at the same time to assure safe and effective use of medicines.

**Key words:** generic prescribing, generic substitution, community pharmacist, pharmacist's responsibility

### 1 Odgovornost lekarniškega farmacevta pri izdajanju zdravil

Od farmacevta se je vseskozi pričakovala najvišja stopnja profesionalnosti. Farmacevtu se zlasti v zadnjem času poleg odgovornosti za pravilno izdajo zdravila nalaga tudi odgovornost odkrivanja in reševanja z zdravili povezanih problemov.

Čeprav zakonodaja nalaga farmacevtu odgovornost za izdajo zdravila, kot je predpisano na receptu, pa obče pravo prepoznavata farmacevta v vlogi »vratarja«, ki lahko ugotavlja napake pri predpisovanju in z ustreznim ukrepanjem prepreči škodo na zdravju pacienta ali celo smrt (1). Farmacevtska odgovornost je torej tudi v tem, da preveri predpis na receptu z vidika potencialnih z zdravili povezanih problemov. Farmacevt mora prevzeti odgovornost za svoja dejanja, pa tudi za

opustitev dejanja. V tem pogledu je poklic farmacevta analogen poklicu zdravnika. Farmacevt namreč mora imeti primerno stopnjo znanja in spretnosti, da lahko opravlja svoj poklic. Opravljati ga mora večše in skrbno. Obče pravo pa pri delu farmacevta prepoznavata in pričakuje tudi komponento presojanja. Analiza odgovornosti farmacevta in njegova vloga presojevalca se po dolgih desetletjih zanikanja te komponente ponovno pojavlja v farmacevtski zakonodaji začetka enaindvajsetega stoletja. Farmacevt mora biti ustrezno izobražen (modrost), bdati nad potencialnimi problemi in jih prepoznavati (skrbnost) ter biti pozoren na pacientove potrebe (pazljivost). Njegova odgovornost izhaja iz narave njegove dejavnosti, iz narave odnosa med farmacevtom in pacientom ter iz pričakovanja družbe do farmacevta kot javnega delavca, ki mu je ta družba naložila določene odgovornosti. Dolžnost farmacevta se od enega do drugega pacienta ne spreminja, ampak ostaja enaka do vseh pacientov in je pogojena z družbeno prepoznamen in sprejetim standardom (pričakovanjem). Se

pa teža odgovornosti farmacevta smiselno povečuje oz. zmanjšuje v odvisnosti od potencialne nevarnosti, ki jo posamezno zdravilo lahko predstavlja za konkretnega pacienta; večja je pri nevarnejših zdravilih in ranljivejših pacientih. S tem, ko postaja farmakoterapija bolj kompleksna, je verjetnost za pojav neželenih stranskih učinkov zdravil in interakcij med različnimi zdravili večja, večja je torej tudi farmacevtska odgovornost. Odgovornost farmacevta izhaja iz narave njegove dejavnosti oz. iz narave izdelkov, s katerimi oskrbuje prebivalce. Ti namreč običajno niso sposobni prepoznavati lastnosti teh izdelkov – zdravil, še manj pa so sposobni sami prepoznavati njihovo kakovost ali ocenjevati primerost njihove uporabe. Farmaceut ima poleg odgovornosti za pravilno izdajo zdravila tudi odgovornost ugotavljanja napak pri predpisovanju, reagiranja na potencialne in dejanske z zdravili povezane probleme. Odgovoren je za izobraževanje pacientov v smeri vzpodbujanja ugodnih izidov zdravljenja in v smislu preprečevanja neugodnih. Odgovornost farmacevta izhaja iz dejstva, da obstaja med farmacevtom in pacientom odnos zaupanja, ki opravičuje odgovornost za izvajanje farmacevtske skrbi. Obseg farmacevtske odgovornosti je odvisen od potencialne nevarnosti za pacienta. Farmaceut je dolžan uporabljati svoje znanje in spretnosti v dobrobit pacienta. Pospeševati mora ugodne učinke zdravljenja s tem, da paciente oskrbuje z zdravili in izvaja farmacevtsko skrb. Odgovornost farmacevta izhaja in pričakovanja družbe, da pacient lahko farmaceuta zaupa, da bo skrbel za njegovo zdravje in ga zaščitil pred morebitno škodo zaradi zdravil. Za dosego teh pričakovanj farmaceut uporablja svoje znanje za odkrivanje potencialnih problemov, povezanih z zdravili, in svoje spretnosti za reševanje in preprečevanje teh problemov, ki lahko povzročajo škodo za pacienta. To ne pomeni, da farmaceut zagotavlja ugoden izid zdravljenja, zagotavlja pa, da bo tak izid podprt po svojih najboljših močeh. Odgovornost farmaceut sprejme s tem, ko se mu preko podelite diplome podeli pristojnost, za neodgovorno ravnanje pa je odgovoren pred zakonom.

## 2 Dejavniki, ki vplivajo na trg generičnih zdravil

V času, ko se države srečujejo s problematiko naraščajočih stroškov za zdravila, proizvajalci generičnih zdravil opozarjajo, da je čim hitrejše uvajanje generičnih zdravil po preteklu patentne zaščite na inovativnem zdravilu tako rekoč edina možnost, ki bo ob čim manjših stroških omogočila pacientom dostop do kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil ter s tem zagotovila sredstva tudi za uvajanje novih, dražjih zdravil, ki vedno znova prihajajo na trg in dajejo pacientom nove možnosti za zdravljenje in upanje na ozdravitev. Po drugi strani proizvajalci inovativnih zdravil svarijo, da bo upad sredstev na njihovi strani zmanjšal možnosti za vlaganja v raziskave in razvoj novih zdravil, zato se zavzemajo za uravnotežen vstop kakovostnih, varnih in učinkovitih generičnih zdravil, ki ne bo ogrozil občutljivega ravnotežja na trgu zdravil.

Obseg generičnega trga se zaradi različnih vplivov precej razlikuje tudi med posameznimi državami. Tako so po nekaterih podatki v letu 2007 generična zdravila zajemala relativno velik tržni delež v Nemčiji (41%), na Švedskem (39%), Danskem (22-40%), v Veliki Britaniji (22%) in na Nizozemskem (12%). V Italiji, Španiji in na Portugalskem generična zdravila zajemajo le okoli 1% trga, v Franciji pa 3-4%. Nasprotno je v Združenih državah Amerike 40% vseh predpisanih zdravil generičnih (2).

Tržni pogoji za vstop novih zdravil, državna politika cen zdravil in povračil s strani zdravstvenega zavarovanja, predpisovalne navade in

predpisi, ki urejajo predpisovanje in izdajanje zdravil, ter posebne vzpodbude s strani države za uporabo generičnih zdravil so dejavniki, ki najmočneje vplivajo na obseg generičnega trga. Med slednjimi je ena izmed najpogosteje uveljavljenih t.i. generična zamenjava, ki farmaceutu v lekarni daje pravico, da brez posveta z zdravnikom ali pacientom izda generično zdravilo kljub temu, da je zdravnik predpisal zdravilo z lastniškim imenom. Nasprotniki generične zamenjave zagovarjajo stališče, da bi zdravnik moral imeti pravico preprečiti zamenjavo v primeru, ko oceni, da bi ta lahko negativno vplivala na komplianco pri pacientu. Generična zamenjava v lekarni naj bi povzročala tudi nepošteno konkurenčno prednost proizvajalcov generičnih zdravil. Glede na različna stališča je generična zamenjava v nekaterih državah dovoljena (npr. v Franciji), v drugih pa je celo prepovedana (npr. v Veliki Britaniji).

## 3 Vloga farmacevta pri izdajanju generičnih zdravil

V pogojih generičnega predpisovanja in (obvezne) generične zamenjave postaja delo lekarniškega farmacevta bistveno zahtevnejše. V Sloveniji smo prvi korak k pospeševanju uporabe generičnih zdravil naredili leta 2003 z uvedbo sistema medsebojno zamenljivih zdravil. V skladu z določili Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil sme farmaceut v lekarni namesto z lastniškim imenom predpisane zdravila izdati drugo zdravilo, ki je uvrščeno na seznam medsebojno zamenljivih zdravil le v primeru, ko je to cenejše, pacient pa predpisane zdravila ni pripravljen doplačati, oziroma, ko predpisane zdravila ni mogoče dobiti pri veletrgovcu (3). To pomeni, da morajo javne lekarne imeti na zalogi ali najkasneje v 24 urah priskrbeti vsa inovativna in tudi vsa generična zdravila, ki so dosegljiva na trgu. Obseg izdaje določenega zdravila je v javni lekarni odvisen predvsem od tega, katera zdravila zdravniki predpisujejo na recepte. V primeru morebitne generične zamenjave v lekarni pa ima pomembno vlogo pri izbiri drugega, cenejšega zdravila pacient.

Obstoječa zakonodaja, ki v Sloveniji daje podlago tudi za uvajanje generičnega predpisovanja, določa, da mora farmaceut, kadar je zdravilo predpisano s splošnim imenom, uporabnika oziroma prevzemnika zdravila informirati o razpoložljivih medsebojno zamenljivih zdravilih in morebitnih doplačilih. Ustrezeno zdravilo mora izdati sporazumno z uporabnikom oziroma prevzemnikom zdravila in izdano zdravilo označiti na receptu. Poleg tega mora farmaceut pri zamenjavi zdravila, ki ga je uporabnik že prejemal, dati uporabniku oziroma prevzemniku zdravila tudi točna pisna navodila za preprečitev morebitnih zapletov zaradi zamenjave.

Zdi se, da se je lekarniški farmaceut v primeru izdajanja generičnih zdravil znašel sredi ognja različnih interesov farmacevtske industrije in politike. Na eni strani se skuša lekarniškega farmacevta z različnimi politikami obvezne generične zamenjave izkoristiti za ustvarjanje ugodnih finančnih učinkov pospešenega uvajanja generičnih zdravil pod pretvezo poudarjanja njegovega specialnega znanja o zdravilih, pri čemer pa se farmaceutu pušča zelo malo možnosti za strokovno presojo ob izdaji zdravila pacientu. Po drugi strani pa na lekarniške farmacevte letijo očitki na račun njegovih zgolj ekonomskih interesov, na osnovi katerih naj bi pacientu vsiljeval tista zdravila, ki mu prinašajo največji dobiček ne oziraje se pri tem na potrebe pacienta, s čimer se lekarniškemu farmaceutu v celoti odreka zdravstveno naravo in etično zavezano njegovega poklica. V obeh primerih gre za predpostavke, ki z dejansko vlogo lekarniškega farmacevta pri izdajanju generičnih zdravil nimajo dosti skupnega.

Izdajanje generično predpisanih zdravil nalaga lekarniškemu farmaceutu veliko dodatnega dela zaradi nujno obsežnejše in zahtevnejše komunikacije s pacientom, pa tudi z zdravnikom. V iskanju kompromisa med pogoji zavarovalnice na eni strani ter željami in finančnimi možnostmi pacienta na drugi strani bo tudi njegova odgovornost za varno in pravilno uporabo zdravila neprimerno večja.

## 4 Strokovno tehnični pogoji za uvedbo generičnega predpisovanja

Ob upoštevanju zgoraj navedenih določil Pravilnika pa bo pred uvedbo generičnega predpisovanja potrebno razjasniti še nekatere podrobnosti v zvezi s predpisovanjem in izdajanjem generično predpisanih zdravil ter prilagoditi informacijsko podporo v lekarnah.

Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil sicer določa obveznosti farmacevta pri izdajanju zdravil, pri čemer se v zvezi z izdajanjem zdravil, predpisanih s splošnim imenom, omeji zgolj na izdajanje zdravil s seznama medsebojno zamenljivih zdravil.

Nekatera vprašanja in dileme, na katere je potrebno odgovoriti že v času priprave na uvedbo generičnega predpisovanja, so:

- Ali bodo zdravniki, glede na določila Pravilnika, s splošnim imenom predpisovali le zdravila s seznama medsebojno zamenljivih zdravil, vsa ostala zdravila, ki niso uvrščena na ta seznam, pa bodo še naprej predpisovali z lastniškim imenom?
- Kako bo potekalo predpisovanje in izdajanje s splošnim imenom predpisanih zdravil v primeru prvega predpisa zdravila?
- Kako bo potekalo predpisovanje in izdajanje zdravil v farmacevtskih oblikah s prirjenim ali zadržanim sproščanjem oz. kako natančno mora biti na receptu predpisana farmacevtska oblika in v tej povezavi jakost zdravila?
- Kako bo na receptu, predpisanim s splošnim imenom, označeno število pakiranj in način odmerjanja ter kakšne bodo pristojnosti farmacevta v lekarni za spremištanje teh oznak?
- Ali se bo s splošnim imenom predpisovalo tudi zdravila s kombinacijo dveh ali več učinkovin, zdravila na obnovljivi recept, zdravila na posebni zdravniški recept, ...?

- Ali obstajajo skupine zdravil, pri katerih predpisovanje s splošnim imenom ne bo dovoljeno?
- Kako bo potekalo predpisovanje in izdajanje s splošnim imenom predpisanih zdravil po uvedbi e-recepta?

Ob uvajjanju generičnega predpisovanja je potrebno upoštevati tudi dejstvo, da obstoječi lekarniški informacijski sistemi podpirajo izbiro zdravila na osnovi njegovega zaščitenega imena ali s pomočjo črtne kode. V primeru, ko bo zdravilo na receptu predpisano s splošnim imenom, bo informacijska podpora v lekarni morala zagotavljati iskanje in prvo identifikacijo zdravila na osnovi splošnega imena zdravila, obstoječi elementi identifikacije zdravila (lastniško ime, šifra, črtna koda) pa bodo znani šele ob izbiri zdravila. Uvedba generičnega predpisovanja bo zato terjala korenit poseg v lekarniške informacijske sisteme.

## 5 Zaključek

Lekarniški farmacevt uživa veliko zaupanje med pacienti, ki so zato pripravljeni slediti njegovemu nasvetu glede uporabe zdravil. Poleg tega dobro pozna pogoje za pridobitev dovoljenja za promet (generičnih) zdravil, ki vključujejo tudi dokazovanje bioekvalence z inovativnim zdravilom. Zato ima lekarniški farmacevt izjemno pomembno vlogo pri izobraževanju pacientov med drugim tudi o kakovosti, varnosti in učinkovitosti generičnih zdravil, kakor tudi glede pomena zunanjih razlik med generičnimi zdravili ter med njimi in inovativnimi zdravili. Zadovoljstvo s komunikacijo in kakovostjo informacij pa je ključni dejavnik, ki vpliva na sprejemljivost generičnih zdravil s strani pacientov.<sup>i</sup> Uspešne uvedbe generičnega predpisovanja ne moremo pričakovati brez sodelovanja pacientov. Za to, da bodo tudi pacienti pripravljeni sprejeti to novost, pa je bistvenega pomena kakovostno in s strani vseh deležnikov usklajeno informiranje ter vključevanje pacientov v odločanje.

## 6 Literatura

1. <http://www98.griffith.edu.au/dspace/bitstream/10072/15823/1/43796.pdf>
2. <http://www.euractiv.com/en/health/generic-medicines/article-117497>
3. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajaju zdravil za uporabo v humani medicini, Uradni list RS, št. 86/2008 z dne 5. 9. 2008, stran 11978.
4. Generic medicines: dealing with multiple brands, National prescribing service Newsletter, 2007

# Vpliv uvedbe sistema zamenljivih zdravil na bolnike

## Izkušnje bolnikov

Milka Krapež

Novembra 2003 je bil v Sloveniji uveden sistem medsebojno zamenljivih zdravil. Bolniki, ki niso vedeli, kaj naj pričakujejo, so ga dočakali s strahom. Vedeli so le to, da se lahko zgodi, da ne bodo več dobivali zdravil, ki so jih jemali do tedaj, da jim lahko zdravila v lekarni zamenjajo. In da bodo morali doplačevati. Za kaj naj bi doplačevali, pa niso natančno vedeli. Novost so večinoma sprejeli vdano in usodo, češ, zdravstvo pač nima denarja.

Razlike med generičnimi in originalnimi zdravili bolniki niso poznali in jih niti danes ne poznajo. Zato jim farmacevti v lekarni zlahka dopovejo, da gre za »isto« zdravilo in samo tisti, ki so imeli ob zamenjavi težave, vedo, da to ni res. **Temeljna zamera farmacevtom v lekarnah**, kakor pravijo bolniki, je, da jim ne gorovijo resnice, da **trdijo, da gre za »isto« zdravilo**. Zaradi tega so mnoga društva bolnikov poprosila strokovnjake, da so jim prišli pojasniti, kaj sistem medsebojno zamenljivih zdravil sploh je, zakaj je potreben oziroma, zakaj ga je država uvedla. **Drugi temeljni očitek v zvezi s tem sistemom velja državi: edino merilo pri izbiri zdravila, ki naj bi ga bolnik v tem sistemu dobil, je njegova (čim nižja) cena. Bolnik in njegovo počutje, kakovost življenja, sta, tako je videti, pri tem nepomembna.**

**Tretja zamera bolnikov državi** je, da je zagotovila, da lahko zdravnik na recept napiše »Ne zamenjuj!«, hkrati pa je Zavodu za zdravstveno zavarovanje dovolila, da v okviru svojih pristojnosti (pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja) zdravnike nadzoruje tudi glede tega, v kolikšni meri predpisujejo generična zdravila. Če ZZZS ugotovi, da jih nek zdravnik ne predpisuje toliko, kot bi si že zeleli, je lahko kaznovan. Zato se je zgodilo, da so generične zamenjave začeli upoštevati že zdravniki v ordinacijah, čeprav so bili v sebi prepričani, da je bilo prejšnje zdravilo za bolnika primernejše. S tem je država direktno posegla v zdravnikovo avtonomijo. **Zamera bolnikov zdravnikom** pa je, da so to mirno dovolili. Videti je, da so zanje posegi v njihovo avtonomijo nesprejemljivi le, kadar gre za škodo, ki prizadene zdravnike.

**Četrta zamera bolnikov državi** je, da se je sicer dobro odločila, da iz sistema medsebojno zamenljivih zdravil izvzame zdravila za bolnike s psihiatričnimi diagnozami, hkrati pa je (ponovno) ZZZS dovolila, da nadzoruje psihiatre, ki predpisujejo ta zdravila. Poleg tega so farmacevti očitno dobila navodila, da v lekarnah kljub vsemu zamenjujejo tudi ta zdravila. Kdo je tisti, ki vpliva na farmacevte, da tem bolnikom zdravila kljub vsemu menjujejo, je retorično vprašanje. Naleteli smo na kar nekaj primerov, ko so v lekarnah bolnikom rekli, da predpisanega zdravila nimajo, da pa lahko dobijo drugo, »isto«zdravilo, samo z drugačnim imenom. Posledice so bile hude. Bolniki zdravil niso jemali, sledile so ponovitve bolezni, ko skoraj

praviloma zahtevajo hospitalizacije in dolgotrajno zdravljenje z višimi odmerki različnih zdravil. Je to res prihranek?

Sistem medsebojno zamenljivih zdravil se je pri nas uveljavil, čeprav bolniki sami menijo, da **država z njim ni prihranila ničesar**. Ker so se društva precej dobro informirala o tem sistemu tudi drugod, so ugotovila, da tudi v drugih državah, kjer so ta sistem uvedli, prihrankov niso imeli. Pri nas so seznam s prvih 54 razširili na več kot 600 učinkovin, se pravi na tretjino registriranih zdravil. Argument, da je nekaj prihranjeno zgolj zato, ker ni bilo zapravljeno, je popolnoma enak znani škotski šali, ko otrok reče očetu, da je prihranil pet penijev, ker je tekел za avtobusom, namesto da bi se peljal z njim, oče pa mu je odgovoril, naj drugič raje teče za taksijem, ker bo tako prihranil bistveno več. Lahko pa rečemo tudi drugače: vsak dan, ko ne kupimo mercedesa, smo prihranili 100.000 evrov. Toda to še ne pomeni, da ta denar tudi imamo.

Ravno narobe. Zaradi sistema medsebojno zamenljivih zdravil je bilo treba za zdravljenje bolnikov zavarovalnici v nekaterih primerih odštetiti bistveno več denarja, kot bi ga, če bi dobili zdravila, za katere se je izkazalo, da jim najbolj ustrezajo. Bolniki so namreč vendorle zaradi zavedanja o težavah zdravstvene blagajne pristali na to, da se jim zdravilo zamenja. Ker gre v veliki meri za starejše ljudi, upokojence z nizkimi prejemki, si doplačil preprosto niso mogli privoščiti. **Zato je peti, zelo hud očitek tej državi, da je s tem sistemom diskriminirala ljudi. Tisti, ki nimajo denarja, si zdravil, ki bi jim najbolj ustrezala, ne morejo privoščiti.**

Poleg tega pa je sistem povzročil zaplete, ki pa se, žal, ne beležijo oziroma se ne pripisujejo zamenjavi zdravil. Na primer, bolnik je nehal jemati zdravilo za zmanjšanje maščob v krvi, ker mu je zdravnik prejšnje, originalno zdravilo zamenjal, toda to zdravilo mu je povzročalo hude težave. Posledica: srčni infarkt. Drugi primer je pivedel do možanske kapi. Zdravljenje obeh zapletov daleč presega stroške, ki bi jih zdravstvena blagajna plačala, če bi bolnika dobivala originalna oziroma tista zdravila, ki sta jih dobivala prej. Imamo pa tudi kar nekaj zgodb bolnikov s psihiatričnimi diagnozami, ki so jim zdravila zamenjali, čeprav tega ne bi smeli. Posebna zgodba so bolniki, ki jemljejo metadon. Zamenjali so jim ga z drugim izdelkom, zaradi katerega so imeli mnogo hudih težav. Nekateri so raje izbrali heroin in pot pogube. Velika tragedija. Je vredno?

**Šesti očitek državi je, da od bolnika zahteva, da se o izbiri zdravila odloči, hkrati pa mu onemogoči, da bi se o možnostih informiral.** Zakon o zdravilih namreč enači vsako obveščanje o zdravilih z oglaševanjem. Pravilnik o oglaševanju zdravil gre še naprej. Po

določilih predpisov ne bi smel noben medij, namenjen laični javnosti, objaviti prav ničesar v zvezi z zdravili, ker je čisto vsaka informacija za zakonodajalca enaka reklami. Reklama pa naj bi spodbujala porabo izdelka, v tem primeru zdravil. Bolniki so prepričeni samim sebi in svojim sposobnostim, da poiščejo informacije. Tudi pri tem država poskrbi za diskriminacijo tistih, ki računalniško niso pismeni in ne obvladajo angleškega jezika. Na spletu lahko vsak najade vse mogoče informacije, prave in lažne, resnične in pretirane. In seveda naleti tudi na oglaševanje zdravil, da o prodaji sploh ne govorimo.

Sistem, kakršen je, naj bi bil v letih od uvedbe izboljšan, približan ljudem, bolj razumljiv. Kaže pa, da je **država gradila le na tem, da je zamenljivih zdravil vse več, medtem ko je na druge izboljšave preprosto pozabila**. Narobe, pravice bolnikov je še omejila s tem, ko je dopustila, da je omejena tudi informiranost farmacevtov in zdravnikov. Očitek, da zdravniki in farmacevti z informiranjem predstavnikov farmacevtskih firm o novih zdravilih, izgubljajo dragoceni čas, je morda točen. Vendar je videti, da države razen tega, da omejuje farmacevtsko industrijo, ne zanima nič drugega. Na primer varnost bolnikov. Manj informiran farmacevt bolniku ne bo mogel dati dobrega nasveta. Enako velja za slabo informiranega zdravnika.

Za zaključek: bolniki z vsemi temi očitki sicer ne zahtevajo, da se sistem medsebojno zamenljivih zdravil ukine. Pač pa, da se naredi realna analiza o učinkih tega sistema, ki bo povzela tudi zaplete, povezane z njim, ne pa samo zagotovljala, koliko je prihranila, ker je tekla za

autobusom, taksijem ali pa ni kupila mercedesa. Bolniki pričakujejo, da bo država poskrbel za izboljšanje sistema in da bo bolj kot na to, koliko učinkovin bo dala na ta seznam (s tem, da je ena tretjina že maksimum), gledala na dobrobit bolnikov, jim dala možnost, da se o zdravilih poučijo in poskrbelo, da ne bodo več diskriminirani. Vedeti je namreč treba, da si **kronični bolniki ne želijo jemati čim več, ampak čim manj zdravil**. Če država ugotavlja, da ljudje pojedo preveč zdravil oziroma, da jih imajo doma preveč, da kopijo zaloge, **bolniki niso pravi naslov za te zadeve**. Vsi vemo, da zdravila predpisujejo zdravniki. Za varčnejšo uporabo zdravil naj se torej država obrne na zdravnike. Za bolnike je nesprejemljivo, da zdravniki pravijo, da se nekaterih bolnikov ne morejo »znebiti«, če jim ne predpišejo zdravil, ki jih hočejo imeti. Zdravnik, ki tako ravna, se mora zavedati, da svojemu bolniku škoduje, da ga zastruplja. Dejstvo je namreč, da jemanje več kot šest zdravil hkrati povzroči, da se neželeni stranski učinki povečajo za 80 odstotkov.

Ne moremo mimo dejstva, da je vsa naša zakonodaja v zvezi z zdravili narejena na sicer nenapisani, a očitni predpostavki, da hočemo vsi vpleteni, zdravniki, farmacevti, industrija in bolniki samo goljufati, kar državljanje postavlja v vlogo potencialnih barab, ki bodo takoj, ko bo zakon veljal, začele mrzlično iskati luknje v njem. Zdravje državljanov pa je vendarle temeljna, osebna in ena najbolj človeških vrednot, ki s takim cinizmom ne more imeti nič skupnega. Če bo država še naprej gradila na takih temeljih, bo dobila, kar je iskala. Prepuščam vam, da sami zaključite, kaj je to.



odzivno, kakovostno, učinkovito

oskrbujemo lekarne,  
bolnišnice,  
zdravstvene domove,  
veledrogerije  
ter druge, ki opravljajo  
zdravstveno  
in veterinarsko  
dejavnost  
širom Slovenije



že polna  
štiri desetletja

SALUS, Ljubljana, d.d.  
Mašera-Spasićeva ulica 10  
SI - 1000 Ljubljana

telefon  
+386 (0)1 589 91 00  
telefaks  
+386 (0)1 568 10 22

e-pošta  
[info@salus.si](mailto:info@salus.si)  
splet  
[www.salus.si](http://www.salus.si)



# Pediatrična stroka priporoča:

## Vsak dojenček potrebuje LC-PUFA!

Dojeni dojenčki ga dobijo z materinim mlekom, nedojeni pa z mlekom za dojenčke Nestlé BEBA.

Zadostno preskrbo z LC-PUFA se priporoča tudi po 6. mesecu starosti.

LC-PUFA za razvoj možganov, za razvoj vida.

Dolgovrižne poli-nenasičene maščobne kisline (LC-PUFA)



Informacije za potrošnike  
01 / 426 99 17 ali [www.nestle.si](http://www.nestle.si)

Nestlé  
**BEBA**

# CONTROLOC Control<sup>®</sup>

- Prvi zaviralec protonske črpalke (ZPČ) odobren kot zdravilo brez recepta v 27 državah EU
- Dokončna rešitev za ponavljajočo zgago



NYCOMED





**Gengigel**  
Najpogosteje  
priporočeni  
stomatologik  
/ medicinski  
priporoček za  
bolezni dlesni

**Novalac**  
Najpogosteje  
priporočena  
hrana za dojenčke

**Voltaren Emulgel**  
Najpogosteje  
priporočeni  
topikalni analgetik  
in antirevmatik

**Fenistil gel**  
Najpogosteje  
priporočeni  
topikalni antialergik  
/ proti kožnim  
alergijam in pikom

**Calcium-Sandoz  
forte**  
Najpogosteje  
priporočeni  
pripravek s kalcijem

**Lamisil**  
Najpogosteje  
priporočeni  
antimikotik  
/ proti glicicam  
na nogah



## STRNJENA VRSTA PRVOVRSTNIH

Kar 6 izdelkov družbe Medis farmacevti v lekarnah najpogosteje priporočijo.

Vseh 6 je tudi po najnovejši neodvisni raziskavi uvrščenih na prvo mesto v svoji kategoriji.\*

Zahvaljujemo se farmaceutom za priporočila in slovenskim uporabnikom za zvestobo.

\*Neodvisna raziskava o najpogosteje priporočenih izdelkih brez recepta v slovenskih lekarnah je bila izvedena po mednarodni licenci prizanega nemškega založnika Apotheken Spiegel Verlag. Raziskavo je v Sloveniji opravilo podjetje FarmAsist. Več informacij: [www.medis.si](http://www.medis.si)

**1.** PRVO  
VRSTNO

M E D I S *zdrave  
vrednote*



# Bilobil. In nič vam ne uide iz glave!



## Novo zdravilo za boljši spomin in večjo moč koncentracije

Bilobil 120 mg vsebuje največji odmerek ginka na slovenskem trgu. Že z dvema kapsulama na dan zagotovimo največji dnevni odmerek (240 mg), ki ga priporočajo evropske smernice. Odmerjanje dvakrat na dan omogoča enostavnejše zdravljenje in zato boljše rezultate zdravljenja.

[www.krka.si](http://www.krka.si)



*Naša inovativnost in znanje  
za učinkovite in varne  
izdelke vrhunske kakovosti.*

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.