

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJE TEME:
ŠČITNICA
OSTEOPENIJA IN OSTEOPOROZA
ANEMIJE
PARODONTALNA BOLEZEN



STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2019 | letnik 70

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Tomaž Vovk
Lucija Mašič Peterlin

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Maja Petre
Nina Pisk

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

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.550 izvodov

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

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

Zadnje desetletje zaznamuje povečanje bolezni, ki nekoliko bolj prizadenejo geriatrično populacijo bolnikov, niso pa redke tudi med mlajšimi bolniki. Prvi sklop druge letošnje številke Farmacevtskega vestnika je namenjen boleznim ščitnice, ki prizadenejo kar veliko število predvsem ženske populacije. Seznanili se bomo z najpogostejšimi boleznimi ščitnice ter njihovo zdravljenje s konvencionalnimi zdravili in radiofarmaki. Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije sta tudi osteopenija in osteoporozo postali globalno široko zastopani bolezni. Vsaka tretja ženska in vsak peti moški po petdesetem letu izkazuje osteopenične spremembe, ki se kaj hitro lahko razvijejo v napredovano osteoporozo. Ocenjuje se, da je bolnikov z napredovano osteoporozo okoli 250 milijonov. V prispevkih je opisana epidemiologija in diagnostika osteoporoze, izvedeli bomo o zdravlilih, ki preprečujejo oziroma zavirajo razvoj osteoporoze, zanimiva pa je tudi vloga mikrohranil pri zdravljenju osteoporoze. Temu sledi sklop prispevkov o anemijah: pomembno je prepoznavanje bolezni in dejavnikov tveganja, seznanili se bomo s fiziološkim pomenom železa ter nadomestnim zdravljenjem anemije zaradi pomanjkanja železa ter o obravnavi anemij v nefrologiji ter onkologiji. V četrtem sklopu strokovno bogate številke Farmacevtskega vestnika lahko izvemo tudi o zdravljenju in preprečevanju parodontalne bolezni, podan je pregled izjemno pestre mikrobiote ustne votline, spoznali pa bomo tudi napredne dostavne sisteme za preprečevanje in zdravljenje parodontalne bolezni, ki so sicer večinoma še v razvoju, a v nekaj letih lahko pričakujemo njihovo uporabo v sodobni stomatologiji in oralni kirurgiji.

Verjamemo, da boste v strokovno in znanstveno pestri številki Farmacevtskega vestnika našli veliko zanimivosti in novih spoznanj.

Gostujoča urednika:
Izr. prof. dr. Tomaž Vovk
Prof. dr. Lucija Mašič Peterlin

Odgovorni urednik:
Prof. dr. Borut Štrukelj



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 75** **Simona Gabersček**
Najpogostejše bolezni ščitnice
Most frequent thyroid disorders
- 80** **Marko Krošelj**
Radiofarmaki v obravnavi bolezni ščitnice
Radiopharmaceuticals in the management of thyroid disease
- 87** **Nina Pisk**
Vloga farmacevta pri zdravljenju bolezni ščitnice
The role of a pharmacist in the treatment of thyroid diseases
- 93** **Aleš Obreza**
Na kratko o mineralih v Dioskoridovem delu *Materia medica*
Briefly on minerals in Dioscorides' Materia medica
- 99** **Tomaž Kocjan**
Epidemiologija in diagnostika osteoporoze
Epidemiology and diagnostics of osteoporosis
- 105** **Marjetka Korpar**
Farmakoterapija osteoporoze
Pharmacotherapy of osteoporosis
- 111** **Janja Marc**
Makro- in mikrohranila pri zdravljenju osteoporoze
Macro- and Micronutrients at Treatment of Osteoporosis
- 119** **Irena Preložnik Zupan**
Anemija: prepoznavanje bolezni in dejavniki tveganja
Anaemia: disease evaluation and risk factors
- 125** **Barbara Koder**
Fiziološki pomen železa ter nadomestno zdravljenje ob anemiji zaradi pomanjkanja železa
Physiological role of iron and treatment of iron deficiency anemia
- 133** **Sara Kenda**
Obravnava anemij v nefrologiji
Management of anaemia in nephrology
- 139** **Samo Rožman**
Obravnava anemij in pomanjkanja železa v onkologiji
Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer
- 145** **Milan Petelin**
Parodontalna bolezen je najbolj razširjeno kronično vnetje obzobnih tkiv pri ljudeh
Periodontal disease is the most prevalent chronic inflammation of periodontal tissues in humans
- 150** **Aleš Lapanje**
Mikrobiota ustne votline
Human oral microbiome
- 162** **Julijana Kristl**
Napredni dostavni sistemi učinkovin za preventivo in zdravljenje parodontalne bolezni
Advanced drug delivery systems for prevention and treatment of periodontal disease
- 172** **Matevž Luštrik**
Vloga farmacevta pri skrbi za ustno zdravje
The role of a pharmacist in the oral health care

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

- 179** **Katja Štrancar Fatur**
Klinični primer osteoporotnega zloma po kronični uporabi glukokortikoidov
Clinical case of osteoporotic fracture following long-term glucocorticoid use

NAJPOGOSTEJŠE BOLEZNI ŠČITNICE

MOST FREQUENT THYROID DISORDERS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med.

*Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: simona.gaberscek@kclj.si

ALI STE VEDELI?

- Da noduse v ščitnici odkrijemo zelo pogosto, za zdravljenje pa se odločimo redko.
- Da so pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom protitelesa le označevalec bolezni.
- Da se ščitnična orbitopatija pogosteje pojavi pri kardiilih.
- Da se je po zvečanju preskrbe z jodom v Sloveniji pojavnost avtonomnega tkiva v ščitnici zmanjšala in prestavila v starejše življenjsko obdobje.

1 UVOD

Ščitnica je žleza z notranjim izločanjem, ki leži na spodnjem delu vratu. Sestavljena je iz dveh režnjev, ki sta povezana z istmusom. Folikularne celice v ščitnici sintetizirajo in izločajo ščitnična hormona tiroksin (T_4) in trijodtironin (T_3). V ščitnici nastane ves T_4 in približno 20 % T_3 . Preostali T_3 nastaja v tkivih pod vplivom encima dejodaza tipa I, ki pretvarja T_4 v T_3 . Delovanje ščitnice uravnava tirootropin (TSH), ki ga izloča hipofiza, ter količina joda v ščitničnih ce-

POVZETEK

Najpogostejša bolezen ščitnice je nodozna golša. Noduse v ščitnici lahko z ultrazvočno preiskavo odkrijemo pri 19 do 65 % neizbrane populacije. Običajno jih ni potrebno zdraviti. Za operacijo ščitnice se odločimo, če je nodus sumljiv za raka ščitnice ali če nodozna golša povzroča kompresijske težave na vratu. Najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice je Hashimotov tiroiditis. Najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav Hashimotovega tiroiditisa je genetska predispozicija. Zaradi postopnega propada ščitničnega tkiva se z leti običajno razvije hipotiroza (zmanjšano delovanje ščitnice). Hipotirozo uspešno zdravimo z levotiroksinom. Povečano delovanje ščitnice (hipertirozo) najpogosteje povzroči bazedovka. Bazedovka je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri je v serumu zvišana koncentracija protiteles proti receptorju za tirootropin v membrani ščitničnih celic. Bazedovko prične zdraviti s tirostatiki. Druga najpogostejša bolezen, ki povzroča hipertirozo, je avtonomno tkivo v ščitnici, ki ga uspešno zdravimo z radioaktivnim jodom 131. Če bolezen ščitnice pravočasno prepoznamo in ustrezno zdravimo, nimajo škodljivih posledic.

KLJUČNE BESEDE:

golša, Hashimotov tiroiditis, bazedovka, avtonomno tkivo v ščitnici

ABSTRACT

Nodular goiter is the most frequent thyroid disorder. By ultrasound, thyroid nodules has 19–65% of unselected population. Usually, treatment is not required. Thyroidectomy is indicated in case of suspicion of thyroid cancer or compressive symptoms in the neck. Hashimoto's thyroiditis is the most frequent autoimmune thyroid disease. Genetic predisposition is the most important risk factor for the occurrence of Hashimoto's thyroiditis. Due to gradual destruction of thyroid tissue, hypothyroidism (underactive thyroid) eventually develops. Hypothyroidism is successfully treated with levothyroxine. Hyperthyroidism (overactive thyroid) is most frequently caused by Graves' disease that is an autoimmune thyroid disease, characterized by increased serum level of antibodies against thyrotropin receptor in the membrane of thyroid cells.



Antithyroid drugs represent an initial treatment of Graves' disease. Second most frequent disease causing hyperthyroidism is thyroid autonomy, which is successfully treated with radioactive iodine 131. Timely recognized and adequately treated thyroid disorders do not have harmful consequences.

KEY WORDS:

goiter, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, thyroid autonomy

licah, ki vpliva na izraženost transportne beljakovine NIS (natrijev-jodidni simporter) v membrani folikularnih celic. Bolezni ščitnice so zelo pogoste. Nekatere se kažejo v spremenjeni velikosti, druge v spremenjenem delovanju ščitnice, pri nekaterih boleznih pa se združijo oboje. Žleza se lahko poveča, a deluje normalno, lahko pa deluje preveč ali premalo, ob tem pa je normalno velika, povečana ali zmanjšana. Na pojavnost bolezni ščitnice na določenem področju pomembno vpliva preskrba z jodom na tem področju (1).

2 GOLŠA IN NODUS V ŠČITNICI

Opredelitev

Evtirotična golša je povečana ščitnica, ki deluje normalno. Difuzna golša pomeni, da je ščitnica povečana enakomerno, nodozna golša pa pomeni, da ščitnica vsebuje enega ali več nodusov. Ob tem je žleza lahko povečana, včasih pa je normalno velika in vsebuje manjše noduse. Velikost ščitnice in prisotnost nodusov ugotavljamo s kliničnim pregledom in z eno od slikovnih metod. V rutinskem diagnostičnem postopku je to običajno ultrazvok ščitnice. Difuzna golša je pogostejša na področjih s pomanjkanjem joda (2). V pogojih premajhnega vnosa joda se v žlezi tvorijo rastni dejavniki, ki zaradi proliferacije žilja, foliklov in fibroblastov volumno povečajo žlezo. Nodusi v ščitnici pa so bolj kot z jedno preskrbo povezani z genetsko predispozicijo. O tem lahko sklepamo iz rezultatov raziskave, v kateri smo ugotavljali pojavnost difuzne in nodozne golše v Sloveniji pred in po zvečanju vsebnosti kalijevega jodida v kuhinjski soli v letu 1999. Po letu 1999 je postala Slovenija področje ustrezne preskrbe z jodom, pred tem pa je bila področje z blagim pomanjkanjem joda. Po letu 1999 se je za več kot 80 %

zmanjšala pojavnost difuzne golše, pojavnost nodusov v ščitnici pa se je celo povečala (3). Slednje pripisujemo temu, da noduse naključno odkrijemo pogosteje kot včasih zaradi pogostejše uporabe različnih slikovnih metod, zlasti ultrazvoka. Naključna najdba v ščitnici ali incidentalom pomeni, da nodus odkrijemo nepričakovano v diagnostičnem postopku zaradi neke druge bolezni (4). V zadnjih letih incidentalome v ščitnici odkrijemo tudi s preiskavo PET CT (pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo) z 18F-FDG (s fluorom 18 označena fluorodeoksiglukoza). Žariščno kopičenje v ščitnici je povezano s povečanim tveganjem za raka v ščitnici (5). Na velikost ščitnice vplivajo tudi spol (golša je pogostejša pri ženskah), indeks telesne mase (velikost ščitnice narašča premo sorazmerno s pusto telesno maso), kajenje (tiocianat v serumu kadilcev zavira vstop joda v ščitnico), zdravila (na primer litij).

Pogostnost

S kliničnim pregledom odkrijemo noduse v ščitnici pri 2 do 6 % preiskovancev, z ultrazvočno preiskavo pa pri 19 do 65 %. Z ultrazvokom ščitnice namreč odkrijemo zelo majhne spremembe, tudi takšne, velike okoli 1 mm. Čeprav je nodusov v ščitnici veliko, pa je rak ščitnice relativno redka bolezen. Približno 5 do 15 % nodusov je malignih. Med letoma 2010 in 2014 smo v Sloveniji letno odkrili raka ščitnice povprečno pri 42 moških in 116 ženskah (6). V Sloveniji sicer letno odkrijemo 2000 novih bolnikov z nodusom v ščitnici (3).

Klinična slika

Bolniki lahko sami opazijo oteklino na vratu, pogosto pa jo opazijo drugi. Če je golša večja, lahko povzroča težave, kot so tiščanje, občutek tujka, oteženo dihanje ali požiranje, hripavost.

Zdravljenje

Po opravljeni celoviti diagnostiki, ki vključuje klinični pregled, ultrazvok ščitnice, laboratorijske preiskave, pogosto tudi scintigram ščitnice in ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo, se odločamo o načinu zdravljenja. Večine golš/nodusov ne zdravimo, ampak spremljamo. Bolnika ponovno pregledamo, če se golša/nodus poveča. Za operacijo ščitnice se običajno odločimo, kadar je citološki izvid sumljiv za raka v ščitnici, kadar golša povzroča težave na vratu, kadar raste oziroma bolnika moti. Pri starejših bolnikih se včasih odločimo za zdravljenje golše z radioaktivnim jodom 131 (I-131). S tem načinom zdravljenja, ki je zlasti primeren za bolnike, pri katerih je operacija tvegana, lahko dosežemo od 30 do 50 % zmanjšanje golše (7).

3 HASHIMOTOV TIROIDITIS

Opređelitev

Hashimotov tiroiditis (HT) je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri limfocitni infiltraciji žleze običajno sledi postopen propad aktivnega ščitničnega tkiva (8). Zato se v poteku HT pogosto pojavi zmanjšano delovanje ščitnice - hipotiroza. Več kot 90 % bolnikov s HT ima zvišano serumsko koncentracijo protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO), približno 80 % bolnikov pa zvišano koncentracijo protiteles proti tiroglobulinu (antiTg). Protitelesa so le označevalec bolezni, mehanizem destrukcije žleze pa je verjetno pogojen s celično imunostjo. Znano je, da k pojavu bolezni najpomembneje prispeva genetska predispozicija. Poleg tega je pojav bolezni povezan še z zunanjimi dejavniki, na primer z vnosom joda, ter z endogenimi dejavniki, na primer z ženskim spolom (8).

Pogostnost

Protitelesa so trikrat pogostejše zvišana pri ženskah kot pri moških. Pri ženskah odkrijemo bolezen 5 do 10-krat pogostejše kot pri moških. Velika ameriška epidemiološka raziskava je ugotovila protitelesa antiTPO pri 17 %, protitelesa antiTg pa pri 15,2 % žensk (9). V Sloveniji odkrijemo letno približno 3000 novih bolnikov s HT (3). Po zvečanju jodne preskrbe v Sloveniji se je pojavnost HT povečala za dvakrat in v zadnjih letih ostaja stabilna (3). Populacijske raziskave so na področjih s pomanjkanjem joda ugotovljale 13 % prevalenco HT (9), na področjih z ustreznim vnosom joda 18 % (9) in na področjih s prevelikim vnosom joda 25 % prevalenco HT (11). Rezultati kažejo na pomembno vlogo joda v patogenezi bolezni.

Klinična slika

V poteku HT kratkemu obdobju povečanega delovanja ščitnice – hipertirozi - običajno sledi normalno, temu pa premajhno delovanje ščitnice. Simptomi zmanjšane delovanja so nespecifični, bolniki najpogosteje navajajo utrujenost, porast telesne teže, suho kožo, slabše prenašanje mraza.

Zdravljenje

Povečanega delovanja ščitnice običajno ni treba zdraviti, zmanjšano delovanje pa zdravimo z levotiroksinom (L-T4). Ker se hipotiroza zaradi HT običajno razvija postopno, tudi zdravljenje pričnemo z nizkimi odmerki L-T4, ki jih postopno

zvišujemo. Cilj zdravljenja je normalizacija koncentracije TSH, prostega T₄ in prostega T₃, kar običajno dosežemo pri večini bolnikov. Zdravljenje je ponavadi trajno, potrebne so občasne kontrole TSH in ščitničnih hormonov ter po potrebi prilagoditev odmerka L-T4, kar običajno uredimo kar s telefonskim posvetom osebnega zdravnika s tirologom (specialistom, ki se ukvarja z boleznimi ščitnice).

4 BAZEDOVKA

Opređelitev

Bazedovka (Gravesova bolezen) je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri so v serumu zvišana protitelesa proti receptorju za TSH na ščitničnih celicah (antiTSH-R) (12). Protitelesa so najpogostejše stimulirajoča, zato povzročijo povečano delovanje ščitnice. Bolniki imajo lahko tudi zvišano koncentracijo protiteles antiTPO in antiTg. Za pojav bazedovke je najpomembnejša genetska predispozicija (12). Pri približno 30 % bolnikov, zlasti pri kadilcih, se pojavi tudi prizadetost oči oziroma ščitnična orbitopatija (13).

Pogostnost

V Sloveniji odkrijemo letno približno 600 do 700 novih bolnikov z bazedovko (12). Bolezen se pojavlja pri ženskah petkrat pogostejše kot pri moških. Najpogostejše se prvič pojavi okoli 40. leta starosti (12). Po izboljšanju jodne preskrbe v Sloveniji se pojavnost bazedovke ni pomembno spremenila (3).

Klinična slika

Bolniki imajo običajno zelo izražene simptome hipertiroze, kot so nemir, razbijanje srca, hujšanje, utrujenost, potenje, slabo prenašanje vročine, pospešena prebava, tresenje. Kadar so pri bolnikih z bazedovko prizadete tudi strukture v orbiti, govorimo o ščitnični orbitopatiji. Bolniki s ščitnično orbitopatijo imajo pogosto občutek peska v očeh, oči se solzijo, moti jih svetloba. Zrklo je pogosto potisnjeno naprej, kar imenujemo eksoftalmus (13). Pritisk zadebeljenih očesnih mišic na vidni živec lahko povzroči distiroidno optično nevropatijo, ki jo je treba ustrezno zdraviti, sicer lahko vodi v izgubo vida.

Zdravljenje

Hipertirozo zaradi bazedovke najpogostejše pričnemo zdraviti s tirostatiki, ki zavirajo sintezo ščitničnih hormo-



nov. Tirostatiki imajo običajno blage in le redko hude stranske učinke (12). Blagi so srbež kože, rdečica, urtikarija, hudi pa agranulocitoza, hepatotoksičnost, vaskulitis. Če bi bolnika zdravili samo z visokimi odmerki tirostatikov, bi se sčasoma pojavila hipotiroza. Temu se lahko izognemo na dva načina. Pri prvem načinu nizkemu odmerku tirostatika dodamo nizek odmerek L-T4 (režim »block-and-replace«), pri drugem načinu pa odmerek tirostatika toliko znižamo, da ohranjamo evtirotično stanje (titracijski režim). V literaturi ni na voljo kakovostnih prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bi dokazale prednost prvega ali drugega načina zdravljenja. V Sloveniji najpogosteje uporabljamo prvi način, saj obstajajo poročila o imunomodulatornem učinku tirostatikov (14), ta učinek pa je verjetno odvisen od odmerka, zato ne želimo zdraviti s prenizkimi odmerki tirostatikov. Zagovorniki titracijskega načina zdravljenja basedovke menijo, da se z uporabo tega režima zmanjša tveganje za stranske učinke tirostatikov. Vendar so raziskavah, v katerih so to ugotavljali, uporabljali precej višje odmerke tirostatikov, kot jih uporabljamo danes, zato s tem argumentom ne moremo zavreči režima »block-and-replace«. Zdravljenje s tirostatiki običajno traja 9 do 12 mesecev. Z zdravljenjem želimo normalizirati koncentracijo TSH, ščitničnih hormonov ter protiteles antiTSH-R. Če nam to ne uspe, če se bolezen ponavlja, če imajo bolniki ščitnično orbitopatijo ali stranske učinke tirostatikov, se najpogosteje odločimo za zdravljenje basedovke z I-131, redko pa za operacijo ščitnice.

5 AVTONOMNO TKIVO V ŠČITNICI

Opredelitev

Avtonomno tkivo v ščitnici sintetizira in izloča ščitnične hormone neodvisno od obeh regulacijskih mehanizmov. Avtonomno tkivo je lahko razporejeno po celotni ščitnici, pogosteje pa je omejeno na avtonomni nodus. Nastane zaradi mutacije genov za TSH-R ali za proteine G. Zaradi stimulacije adenilat-ciklaze ščitnične celice pospešeno sintetizirajo in izločajo ščitnične hormone (15).

Pogostnost

Na pojavnost avtonomnega tkiva v ščitnici pomembno vpliva preskrba z jodom. Na področjih s pomanjkanjem joda je pojavnost večja zaradi večje pogostnosti mutacij.

V Sloveniji odkrijemo letno približno 500 novih bolnikov z avtonomnim tkivom. Pojavnost bolezni se je v desetih letih po zvečanju preskrbe z jodom zmanjšala za 27 % (3). Zanimivo je tudi, da so bili bolniki, pri katerih smo avtonomno tkivo prvič odkrili leta 2009, pomembno starejši kot bolniki, pri katerih smo bolezen prvič odkrili leta 1998. To pomeni, da se je pojav bolezni prestavil v starejše življenjsko obdobje oziroma da je verjetnost pojava bolezni premo sorazmerna s časom bivanja v okolju s pomanjkanjem joda (16).

Klinična slika

Bolniki imajo pogosto povečano ščitnico (15). Hipertiroza se razvija počasi in pogosto traja več let, da postane klinično zaznavna. Simptomi hipertiroze običajno niso zelo izraziti. Če so bolniki z avtonomnim tkivom izpostavljeni čezmernemu vnosu joda (antiaritmik amiodaron, rentgenska kontrastna sredstva), se hipertiroza običajno zelo poslabša. Zato predstavlja vsako avtonomno tkivo, tudi tisto, pri katerem ščitnica deluje še normalno, veliko tveganje za pojav hude hipertiroze, povzročene s čezmernim vnosom joda. Po zvečanju preskrbe z jodom v letu 1999 je to tveganje nekoliko manjše, saj smo ugotovili, da sta tako pogostnost kot izraženost hipertiroze zaradi čezmernega vnosa joda pomembno manjši kot pred zvečanjem preskrbe z jodom (17).

Zdravljenje

Najustreznejše zdravljenje hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva je aplikacija terapevtskega odmerka I-131 (15). Bolniki ga zaužijejo v obliki kapsule. I-131 se nakopiči v ščitnici in tam oddaja visokoenergijske žarke beta, ki imajo v tkivu kratek doseg. Avtonomne celice propadejo, zdrave pa običajno preživijo in lahko vrsto let po zdravljenju z I-131 delujejo normalno. Po zdravljenju z I-131 svetujemo letne kontrole TSH pri izbranem zdravniku, saj se lahko sčasoma pojavi hipotiroza, ki jo klinično zelo težko prepoznamo. Zdravljenje z I-131 je kontraindicirano v času nosečnosti in dojenja, saj bi s tem uničili ščitnico pri plodu oziroma dojenčku. I-131 uporabljamo za zdravljenje bolezni ščitnice že več kot 70 let. Obsežne epidemiološke raziskave so pokazale, da je zdravljenje varno. Del sevanja I-131 so tudi žarki gama, ki imajo doseg več metrov. Zato morajo bolniki, zdravljeni z I-131, upoštevati navodila varstva pred sevanji. Po zvečanju preskrbe z jodom v Sloveniji potrebujemo za ozdravitev hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva nekoliko višje odmerke I-131 kot pred tem (16). To je posledica večje vsebnosti joda v ščitnični celici in zato manjšega privzema joda v celico (16).

6 SKLEP

Bolezni ščitnice so sicer pogoste, a so njihovi simptomi večinoma nespecifični, zato moramo nanje zavestno pomisliti. Pogosteje se pojavijo pri sorodnikih obolelih, saj so v veliki meri genetsko pogojene. Če bolezni ščitnice ustrezno zdravimo, nimajo trajnih škodljivih posledic in ne vplivajo pomembno na kvaliteto življenja.

7 LITERATURA

1. Gaberšček S, Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-induced thyroid disorders: an example from Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016 Jun;67(2):93-8.
2. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):879-88.
3. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011 Oct;52(5):615-21.
4. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014; Sep;3(3): 154-63.
5. Jamsek J, Zagar I, Gaberscek S, Grmek M. Thyroid lesions incidentally detected by (18)F-FDG PET-CT – a two centre retrospective study. *Radiol Oncol.* 2015 Mar;25;49(2):121-7.
6. Rak v Sloveniji 2014 [Internet]. *Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut.* [cited 2019 March 17] Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2014.pdf
7. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. Management of simple nodular goite: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003 Feb;24(1):102-32.
8. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics.* 2011 Dec;12(8):576-88.
9. Hollowell JG, Staehling WD, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
10. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):561-6.
11. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid.* 2009 Sep;19(9): 937-44.
12. Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 749-50.
13. Jaki Mekjavić P. Ščitnična orbitopatija. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 750-2.
14. Kocjan T, Wraber B, Kocijancic A, Hojker S. Methimazole upregulates T-cell-derived cytokines without improving the existing Th1/Th2 imbalance. *J Endocrinol Invest* 2004 Apr;27(4):302-7.
15. Pirnat E. Avtonomno tkivo ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina.* 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 759-61.
16. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Dec;79(6):867-73.
17. Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S, Gaberšček S. Effects of adequate iodine supply on the incidence of iodine-induced thyroid disorders in Slovenia. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):558-66.



RADIOFARMAKI V OBRAVNAVI BOLEZNI ŠČITNICE

RADIOPHARMACEUTICALS IN THE MANAGEMENT OF THYROID DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Marko Krošelj, mag.farm., spec.

*Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marko.kroselj@kclj.si

1 RADIOFARMAKI IN NUKLEARNA MEDICINA

Nuklearna medicina uporablja odprte vire radioaktivnega sevanja tako v diagnostiki kakor zdravljenju različnih patofizioloških stanj. V obravnavi bolezni ščitnice omogoča nuklearna medicina prikazovanje oziroma lokalizacijo sprememb v ščitničnem tkivu, ciljano zdravljenje oziroma uničevanje prizadetih/spremenjenih celic in spremljanje uspešnosti zdravljenja. **Radiofarmaki** so radioaktivna zdravila in so običajno sestavljeni iz radioaktivne komponente (radioizotopa oz. radionuklida) in vektorske (nosilne) molekule, na katero vežemo radionuklid. Za dostavo radioaktivnosti v celice, tkiva oz. organe je odgovorna vektorska molekula, pri čemer izkoriščamo morfološke značilnosti in/ali (pato)fiziološke procese. V obravnavi ščitničnih bolezni se uporabljajo tudi nekateri radiofarmaki, ki nimajo vektorske

POVZETEK

Bolezni žleze ščitnice so v Sloveniji zelo pogoste, saj naj bi imelo kar 20 odstotkov odraslih težave s ščitnico. V klinični obravnavi teh bolezni imajo pomembno vlogo nuklearno-medicinske preiskave, kjer uporaba radiofarmakov omogoča prikazovanje funkcije žleze ščitnice, ciljano zdravljenje bolezni in spremljanje uspešnosti zdravljenja. Radiofarmaki so radioaktivna zdravila, ki so običajno sestavljeni iz radionuklida (radioaktivnega izotopa) ter neke vektorske molekule. V uvodnem delu so opisani radionuklidi in njihove glavne lastnosti ter različni detektorski sistemi za zaznavanje radioaktivnosti. V nadaljevanju so predstavljeni najpomembnejši radiofarmaki za diagnostiko ter zdravljenje bolezni ščitnice ter glavni poudarki iz varstva pred ionizirajočim sevanjem tako z vidika radiofarmacevta kot preiskovanca oz. bolnika.

KLJUČNE BESEDE:

radiofarmaki, nuklearna medicina, radiojod, bolezni ščitnice, varstvo pred sevanji

ABSTRACT

Around 20% of adult population in Slovenia is affected by some sort of thyroid disorders. Nuclear medicine has an important role in the management of thyroid disease. The use of radiopharmaceuticals enables functional imaging of thyroid, targeted radionuclide therapy and monitoring of patient response to therapy. Radiopharmaceuticals are medicinal products that usually have two components - the radionuclide and vehicle molecule. The characteristics of different radionuclides and detection systems are presented in the introduction, followed by description of most important radiopharmaceuticals in the management of thyroid disease. In the last part, radiation protection of both employees and patients is briefly explained.

KEY WORDS:

radiopharmaceuticals, nuclear medicine, radioiodine, thyroid disease, radiation protection

molekule, saj se sami radionuklidi specifično kopičijo in zadržujejo v tarčnem tkivu (npr. radioizotopi joda). Glede na vrsto radionuklida lahko radiofarmake uporabljamo za diagnostiko ali zdravljenje ščitničnih bolezni (Preglednica 1).

Preglednica 1: Najpogosteje uporabljeni radionuklidi v obravnavi bolezni ščitnice (za uporabo v enofotonski izsevni tomografiji oz. SPECT, pozitronski izsevni tomografiji oz. PET in radionuklidi za terapevtske namene), njihove razpolovne dobe ($T_{1/2}$), tip sevanja ter način pridobivanja.

Table 1: Clinically relevant radionuclides in the management of thyroid disease (SPECT, PET and therapeutic radionuclides), half-lives ($T_{1/2}$), type of radiation and production mode.

	Radionuklid	$T_{1/2}$	Tip sevanja	Pridobivanje
SPECT	tehnecij-99m (^{99m}Tc)	6,0 h	γ	generator
	jod-123 (^{123}I)	13,2 h	γ	ciklotron
PET	fluor-18 (^{18}F)	110 min	β^+ (97%)	ciklotron
	galij-68 (^{68}Ga)	67,6 min	β^+ (89%)	generator
Terapija	jod-131 (^{131}I)	8 dni	β^- (90%), γ	fisija
	lutecij-177 (^{177}Lu)	6,71 dni	β^-	reaktor

Večina radiofarmakov se uporablja v diagnostične namene z uporabo radionuklidov, ki izsevajo bodisi žarke gama (jod-123, tehnecij-99m) ali pozitrone (fluor-18, galij-68), ki se po združitvi z elektronom anihilirajo in izsevajo dva žarka gama pod kotom 180° . Za zdravljenje oz. ciljno radionuklidno terapijo uporabljamo radionuklide, ki pri razpadu izsevajo delce beta (jod-131, lutecij-177) ali delce alfa. Pri interakciji s celicami ti delci povzročijo visoko gostoto poškodb, kar ima za posledico celično okvaro in/ali smrt celice. Radiofarmaki, ki so označeni s terapevtskimi radionuklidi, se morajo v čim večji meri nakopičiti in delovati lokalno v obolelem organu ali v tumorju, saj lahko sicer poškodujejo tudi zdrava (netarčna) tkiva, kar lahko vodi v neželene stranske učinke ciljane radionuklidne terapije (1).

Aplikaciji diagnostičnega radiofarmaka (večinoma intravenjski) ter nakopičenju v tarčnem tkivu sledi slikovni prikaz z uporabo ustreznega detektorskega sistema (slika 1). Glede na uporabljene radionuklide in princip zaznavanja radioaktivnosti, diagnostične preiskave ločimo na:

1. Planarna scintigrafija, kjer uporabljamo radionuklide, ki neposredno izsevajo žarke gama oz. fotone (sevalci gama) in jih zaznamo s planarno gama kamero, s katero lahko prikažemo dvodimenzionalne slike.
2. Računalniška tomografija, ki jo delimo na:
 - Enofotonska izsevna tomografija oz. SPECT (ang. »single photon emission computed tomography«), pri kateri uporabljamo sevalce gama. Z uporabo rekonstrukcijskih algoritmov obdelamo dobljene podatke ter prikažemo tridimenzionalno sliko porazdelitve radiofarmaka.
 - Pozitronski izsevna tomografija oz. PET (ang. »positron emission tomography«), pri kateri uporabljamo radionuklide, ki izsevajo pozitrone. Le-ti se po združitvi z elektronom anihilirajo in izsevajo 2 žarka gama pod kotom

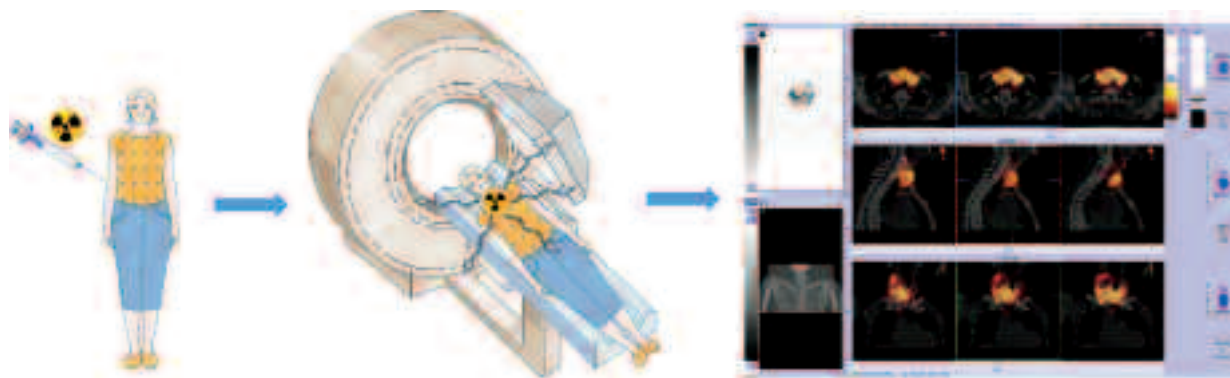
180° . Ko oba fotona skoraj sočasno zazna obroč detektorjev v snemalniku PET, lahko na osi med mestoma detekcije ugotovimo točno mesto, kjer se je anihilacija zgodila, kar nam da informacijo o mestu kopičenja radiofarmaka.

Pri obeh postopkih nastane nuklearno medicinska slika z detekcijo nekaj milijonov fotonov (planarna scintigrafija, SPECT) oz. fotonov parov (PET). Večina novejših snemalnikov je povezanih z rentgensko računalniško tomografijo (CT – ang. »computed tomography«). Medtem, ko nam SPECT oz. PET nudita informacije o funkciji tkiv in organov, nam CT nudi informacijo o morfolgiji. S kombinacijo obeh tehnik (SPECT/CT oz. PET/CT) lahko v eni preiskavi pridobimo slikovno informacijo o določenem procesu ter natančno lokalizacijo, kje se ta proces dogaja. Z združenjem (fuzijo) informacij lahko občutno izboljšamo diagnostično vrednost nekaterih preiskav. Na združeni (zliti) sliki prikazujemo morfološke (CT) podatke v sivi lestvici, funkcijske (SPECT, PET) pa v barvni lestvici in tako funkcijsko informacijo natančno lokaliziramo in prikažemo (slika 1).

2 RADIOFARMAKI V OBRAVNAVI BOLEZNI ŠČITNICE

Radioaktivna izotopa joda (jod-123 ter jod-131) se že od 40-ih let prejšnjega stoletja uporabljata za slikovni prikaz ter zdravljenje ščitničnih bolezni. Radioaktivni jod se po vnosu v telo obnaša popolnoma enako kot stabilen izotop jod-127 (slika 2). Po zaužitju (peroralni aplikaciji) se skoraj



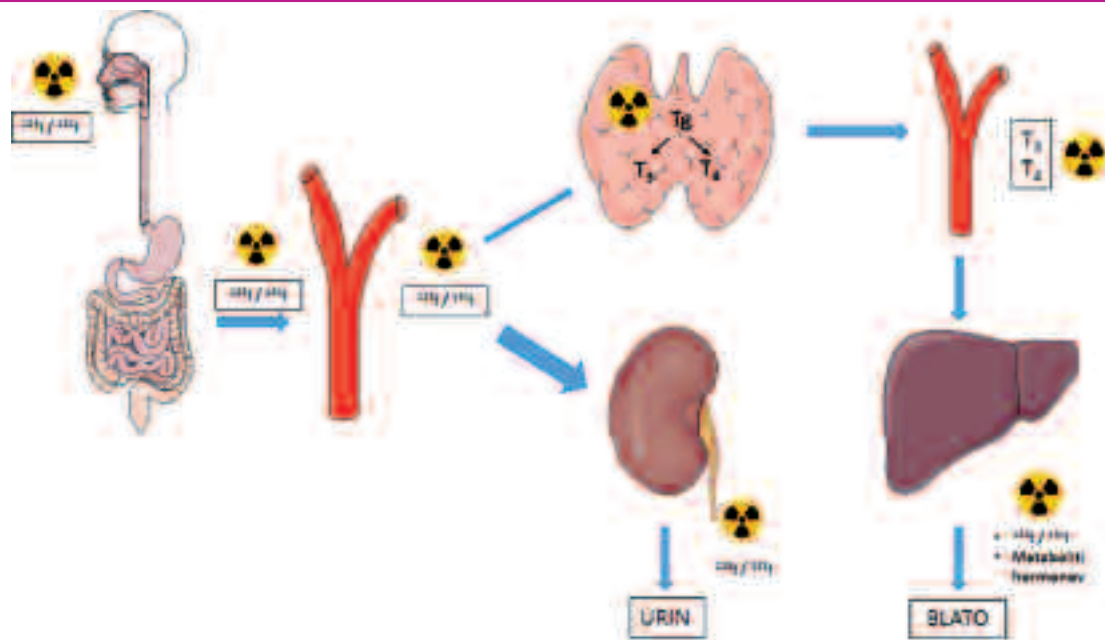


Slika 1: Shematski prikaz nuklearno-medicinske diagnostične preiskave ščitnice. Aplikaciji radiofarmaka (^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v obliki pertehnetata) ter nakopičenju v tarčnem tkivu / organu sledi slikovni prikaz z ustreznim detektorskim sistemom (planarna gama kamera ali enofotonska izsevna tomografija, sklopljena z rentgensko računalniško tomografijo oz. SPECT/CT). Desno: fuzijski SPECT/CT prikaz ščitnične golše po aplikaciji $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v obliki pertehnetata. (Vir: Arhiv Klinike za nuklearno medicino, UKC Ljubljana)

Figure 1: Schematic representation of thyroid imaging. The administration of radiopharmaceutical (^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ as pertechnetate) and SPECT/CT imaging. Right panel: fused SPECT/CT image of thyroid goitre with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ as pertechnetate.

v celoti (90%) absorbira iz tankega črevesja v kri. Večina absorbiranega jodida se izloči skozi ledvica, okoli 10% plazemskega jodida pa se aktivno prenaša preko bazalne membrane ščitnične celice (tirocita) s pomočjo natrij/jodidnega (Na/I) simporterja (NIS). Jodid nato prehaja skozi apikalno membrano, kjer na stiku apikalne membrane s koloidom poteka sinteza ščitničnih hormonov. V t.i. procesu

organifikacije se jodid oksidira ter pripne na tirozilne ostanke glikoproteina tiroglobulina (Tg) – na tak način nastaneta hormona tiroksin (T_4) ter trijodotironin (T_3). Ob potrebi organizma po ščitničnih hormonih se T_4 in T_3 kot prosta hormona iz ščitnične celice sprostita v kri in se v plazmi v več kot 99% vežeta na prenašalne beljakovine, ki predstavljajo zunaj ščitnično skladišče teh hormonov v telesu (2).



Slika 2: Absorpcija, porazdelitev, metabolizem in izločanje (radio)joda. Tg – tiroglobulin, T_3 – trijodotironin, T_4 – tiroksin.

Figure 2: Absorption, distribution, metabolism and excretion of (radio)iodine. Tg – thyroglobulin, T_3 – triiodothyronine, T_4 – thyroxine.

2.1. RADIOFARMAKI V DIAGNOSTIKI BOLEZNI ŠČITNICE

Glede na sevalne lastnosti lahko ^{131}I uporabljamo tudi v diagnostične namene (scintigrafijo). Vendar ^{131}I izseva visoko energijske delce beta ter žarke gama, zato je lahko preiskovanec izpostavljen relativno visokim sevalnim obremenitvam. Za diagnostiko bolezni ščitnice zato večinoma uporabljamo jod-123 ali tehnecej-99m v obliki pertehnetata ($^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$). Scintigrafija ščitnice je slikovna metoda za dvodimenzionalen oz. tridimenzionalen prikaz velikosti in lege ščitnice, lahko pa pridobimo informacijo tudi o funkcijskem stanju celotne žleze ali posameznih področij. Scintigrafija ščitnice je običajno le del klinične poti v obravnavi preiskovanca, saj se vedno vrednoti skupaj s kliničnim pregledom (palpatornim izvidom), biokemijskimi kazalniki ter ultrazvokom ščitnice (2).

S scintigrafijo ščitnice lahko:

- določimo velikost ščitnične žleze,
- lokaliziramo ščitnične noduse,
- določimo aktivnost ščitničnih nodusov,
- določimo funkcijski status ščitnice ali
- vrednotimo prisotnost ektopičnega ščitničnega tkiva.

^{123}I je sevalec žarkov gama (energija fotonov je 159 keV) z razpolovno dobo 13 ur, ki ga pridobivamo v **ciklotronu**. V Sloveniji ciklotrona za pridobivanje medicinskih radionuklidov nimamo, zato smo vsi nuklearno-medicinski oddelki, ki uporabljamo ^{123}I , odvisni od tedenskega uvoza teh radionuklidov iz tujine. Za razliko od ^{123}I pa **tehnecej-99m** pridobivamo iz t.i. radionuklidnega generatorja, ki predstavlja elegantno rešitev logistične težave dostopnosti radionuklidov na nuklearno-medicinskih oddelkih v večini bolnišnic. **Radionuklidni generator** je sistem, ki vključuje trdno vezan starševski radionuklid, iz katerega z radioaktivnim razpadom nastaja potomčevski radionuklid, ki ga pridobimo z eluiranjem ali drugo separacijsko tehniko in ga uporabimo kot radiofarmak ali radiofarmaceutski predhodnik. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pridobimo iz molibden-99 (^{99}Mo) / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radionuklidnega generatorja, kjer iz molibdata ($^{99}\text{Mo}[\text{MoO}_4^{2-}]$) nastaja pertehnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$), katerega z eluiranjem s fiziološko raztopino na osnovi ionske izmenjave s Cl^- ioni ločimo od starševskega radionuklida (3). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ima optimalne sevalne lastnosti za uporabo v nuklearni medicini - je sevalec žarkov gama z energijo 140 keV ter razpolovno dobo 6 ur, kar je optimalen čas za pripravo posameznega radiofarmaka, aplikacijo radiofarmaka preiskovancem, porazdelitev po telesu in zajemanje podatkov z ustreznimi detekcijskimi sistemi. Glavne prednosti uporabe $^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$ v diagnostiki bolezni ščitnice v primerjavi z ^{123}I

so i) nižja sevalna obremenitev za preiskovanca, ii) hitrejša kopičenje ter izločanje radiofarmaka, kar omogoča hitrejšo izvedbo preiskave (celotna obravnava preiskovanca v enem dnevu) ter iii) dostopnost (4). Kljub prednostim $^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$ pa ^{123}I vseeno uporabljamo kot radiofarmak izbora pri določenih indikacijah. Pred samim zdravljenjem z ^{131}I za določanje kopičenja radiojoda uporabljamo ^{123}I , saj imata popolnoma enako biodistribucijo in sta tako idealen primer t.i. teranostičnega para učinkovin. Na tak način lahko z ^{123}I natančno določimo, kako se bo v telesu (tako v tarčnih kot netarčnih organih) kopičil ^{131}I ter lahko tako prilagodimo odmerek terapevtskega radiofarmaka za določenega bolnika pri zdravljenju z ^{131}I .

2.2. RADIOFARMAKI, NAMENJENI ZDRAVLJENJU BOLEZNI ŠČITNICE

^{131}I je sevalec delcev beta (90% sevanja) ter sevalec žarkov gama (10 % sevanja) s fizikalno razpolovno dobo 8 dni. Najpogosteje v dnevni klinični praksi uporabljamo ^{131}I v obliki natrijevega jodida. Običajno ga zaužijemo v obliki kapsul, lahko pa ga apliciramo tudi kot i.v. injekcijo. Doseg delca beta v tkivu je 1 do 2 mm. Zaradi aktivnega transporta v celice ščitnice se ^{131}I kopiči v njih ter jih ciljano uničuje.

Najpogostejše **indikacije** za uporabo ^{131}I so:

- Hipertiroza zaradi avtonomnega tkiva ščitnice
- Bazedovka
- Evtirotična difuzna in nodozna golša
- Diferencirani rak ščitnice

Absolutni **kontraindikaciji** za zdravljenje z ^{131}I sta nosečnost in dojenje, saj ^{131}I prehaja skozi placento ter v materino mleko. Lahko je teratogen ali pa povzroči hipotirozo pri plodu oz. otroku. Prav tako ^{131}I ne apliciramo, kadar ščitnica joda ne kopiči; ponavadi so vzrok za to zdravila, ki vsebujejo velike količine joda (npr. amiodaron) ter rentgenska kontrastna sredstva. Starost bolnika danes ni več zadržek za zdravljenje z ^{131}I , tako da lahko ^{131}I varno apliciramo tudi starejšim otrokom (5).

Avtonomno tkivo ščitnice je del ščitnice, ki deluje neodvisno od regulacijskih mehanizmov. Pri odkrivanju in potrjevanju te bolezni je scintigrafija s $^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$ najpomembnejša diagnostična preiskava. Pri hipertirozi zaradi avtonomnega tkiva je za zdravljenje metoda izbora aplikacija ^{131}I z običajnimi odmerki od 740 do 925 MBq (Bq = becquerel; 1 razpad na sekundo). Pri **bazedovki oz. Gravesovi bolezni** je aplikacija ^{131}I indicirana ob recidivu bolezni, neuspešnem zdravljenju s tirostatiki ali ob poslabšanju ščitnične orbitopatije. Običajni odmerki ^{131}I so 555 ali 740

MBq, le izjemoma pri zelo velikih golšah uporabimo aktivnosti 925 MBq. Za zdravljenje **evtirotične difuzne in nodozne golše** pa se zdravljenje z ^{131}I uporablja redko, običajno pri starejših bolnikih, pri katerih je operacija ščitnice tvegana. Zaradi nizkega kopičenja ^{131}I ter večjega volumna ščitnice, so potrebni višji odmerki ^{131}I (od 925 MBq do 1100 MBq).

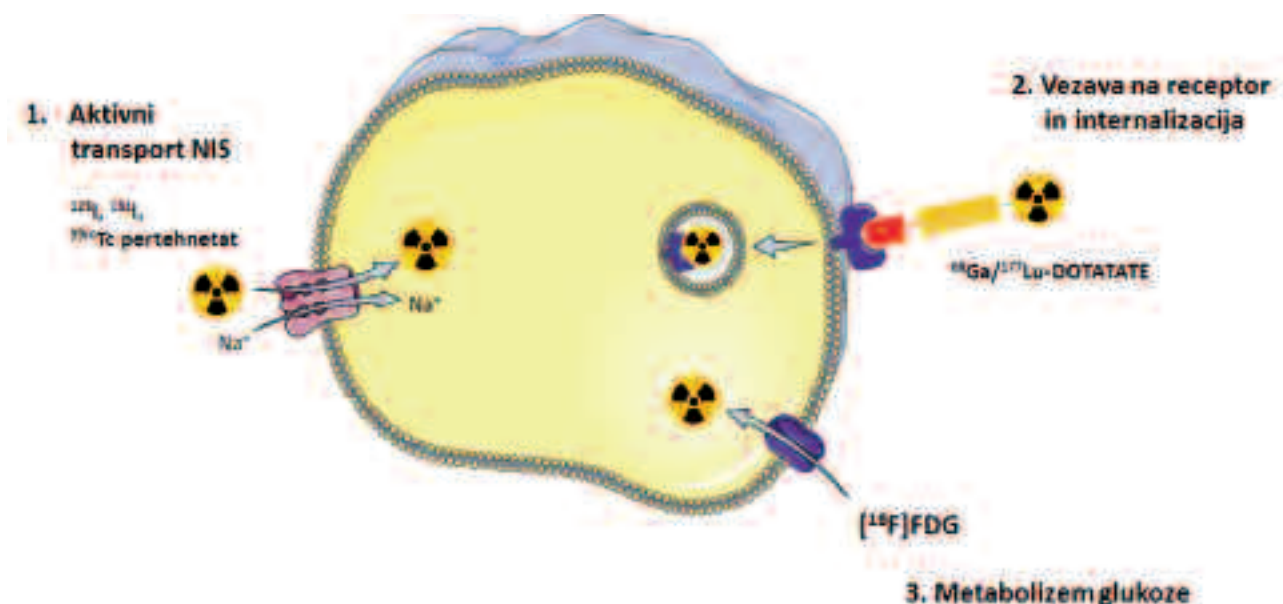
Rak ščitnice predstavlja 1% vseh malignomov, je pa najpogostejši med raki endokrinih žlez (90%). Rak ščitnice lahko delimo na:

- Papilarni rak ščitnice: je najpogostejši rak ščitnice (80%), ki sicer lahko hitro zaseva v vratne bezgavke, vendar ima kljub temu zelo dobro prognozo. Poseben podtip je papilarni mikrokarcinom, ki ima premer 10 mm ali manj. 20-letno preživetje je večje od 99 odstotkov.
- Folikularni rak ščitnice je bistveno redkejši od papilarnega (15-20%), v približno 10% zaseva v pljuča oziroma kosti. Ima slabšo prognozo kot papilarni rak.
- Anaplastični (nediferencirani) rak ščitnice je izjemno redek, ob odkritju je ponavadi že razširjen. Je eden najbolj malignih tumorjev, saj polovica bolnikov umre v treh mesecih.
- Medularni rak ščitnice.

Pri diagnostiki raka ščitnice scintigrafijo ščitnice s ^{123}I ali $^{99\text{m}}\text{Tc}$ po potrebi opravi že tirolog. Ob sumu na razsejano bolezen je smiselno opraviti tudi PET/CT preiskavo z analogom deoksiglukoze, radiooznačenim s fluorom-18 (^{18}F FDG). ^{18}F FDG je nespecifičen radiofarmak, ki se kopiči v vseh celicah, kjer je zvišan metabolizem glukoze (rakave celice, vnetni procesi, možgani), vendar je kljub temu najpogosteje uporabljen radiofarmak na področju PET preiskav (slika 3) (6).

Za zdravljenje diferenciranih rakov ščitnice (**papilarni ter folikularni**) je metoda izbora (totalna / delna) kirurška resekcija ščitnice. V primeru preostanka ščitničnega tkiva na vratu oz. razširjene bolezni pa se uporablja tudi aplikacija ^{131}I , saj je v primeru raka ščitnice potrebno odstraniti ščitnično tkivo v celoti. Zasevki raka ščitnice relativno slabo kopičijo ^{131}I , zato so odmerki zelo visoki, običajno od 3700 do 5500 MBq ^{131}I .

Poseben primer je **medularni rak ščitnice (MTC)** za katerega je značilno, da je nevroendokrini tumor, ki izhaja iz parafolikularnih ščitničnih celic (celic C), ki sintetizirajo in izločajo kalcitonin ter karcinoembrionalni antigen (CEA). Ker celice C ne izražajo gena za natrij-jodidni simporter



Slika 3: Možni mehanizmi privzema radiofarmakov v ščitnično celico. 1. Aktivni transport ^{123}I , ^{131}I ter $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v obliki pertehnetata preko natrij/jodidnega simporterja (NIS). 2. Vezava peptidnih radiofarmakov na receptor ter posledična internalizacija kompleksa radiofarmak – receptor. 3. Privzem ^{18}F FDG (analog deoksiglukoze, radiooznačen s ^{18}F) preko transporterja za glukozo.

Figure 3: Radiopharmaceutical uptake mechanisms into thyroid cell. 1. ^{123}I , ^{131}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (as pertechnetate) uptake as a result of an active transport mechanism mediated by NIS protein. 2. Binding of peptide radiopharmaceuticals to the receptors on a cell membrane followed by internalization of peptide-receptor complex. 3. Uptake of ^{18}F FDG through glucose transporter.

(NIS), zasevki MTC **ne kopičijo radioaktivnega joda**, zato je obravnava in zdravljenje te bolezni bolj zahtevno od ostalih vrst raka ščitnice (7). Edina možnost zdravljenja je agresivno kirurško zdravljenje, vendar se kljub temu pri skoraj 50% bolnikov bolezen ponovno pojavi (8). Dejstvo, da so pri MTC (ter še nekaterih ostalih rakih) prekomerno izraženi receptorji za somatostatin in holecistokininski receptor 2 (CCK₂R), je omogočilo razvoj peptidnih radiofarmakov, ki se specifično vežejo na te receptorje (9). Ti radiofarmaki predstavljajo pomembno skupino zdravil, saj imajo visoko afiniteto in specifičnost za ta receptorska mesta in omogočajo slikovni prikaz in/ali ciljano uničevanje tumorskih celic. Mehanizem delovanja teh radiofarmakov je predstavljen na sliki 3. Primer teranostičnega para v obravnavi bolnikov z MTC je z galijem-68 (⁶⁸Ga) oz. lutecijem-177 (¹⁷⁷Lu) radiooznačen peptid DOTATATE, ki se specifično veže na receptorje za somatostatin. Za slikovno diagnostiko peptid DOTATATE radiooznačimo z ⁶⁸Ga, kar nam omogoča prikaz in lokalizacijo tumorja in/ali zasevkov ter oceno prejete doze radioaktivnega sevanja v tumorju in netarčnih tkivih. ⁶⁸Ga je eden redkih sevalcev pozitronov, ki je na voljo (podobno kot ^{99m}Tc) v obliki radionuklidnega generatorja. Bolnikom z napredovalo boleznijo, ki so primerni za zdravljenje s ciljano radionuklidno terapijo, pa lahko apliciramo peptid DOTATATE, ki ga radiooznačimo s sevalcem delcev beta – ¹⁷⁷Lu.

3 VARSTVO PRED IONIZIRAJOČIM SEVANJEM

Pri pripravi, aplikaciji ter obravnavi preiskovancev po aplikaciji radiofarmaka moramo vsi delavci na nuklearno-medicinskem oddelku upoštevati pravila varnega dela z odprtimi viri sevanja. V splošnem se moramo držati principa ALARA (*ang.* »as low as reasonably achievable«), s katerim izpostavljenost sevanju zmanjšamo na najmanjšo možno raven. Princip ALARA sloni na treh faktorjih, ki jih moramo upoštevati tudi radiofarmacevti pri vsakdanjem delu:

1. Krajši kot je **čas** izpostavljenosti viru sevanja, manjšo dozo sevanja prejmemo. V praksi to pomeni, da so vsi procesi, ki jih radiofarmacevti izvajamo, natančno določeni ter optimizirani. Izjemnega pomena je ustrezno izobraževanje ter usvajanje postopkov aseptične priprave radiofarmakov, kontrole kvalitete ter ravnanja z radioaktivnimi odpadki, s čimer zmanjšamo izpostavljenost sevanju na minimum.

2. **Razdalja** od vira sevanja. Hitrost doze sevanja (ter posledično tudi absorbirana doza sevanja) pada s kvadratom oddaljenosti od vira sevanja. Virov sevanja se tako nikoli ne dotikamo z roko, ampak vedno uporabljamo pripomočke, s katerimi oddaljenost od vira sevanja povečamo (npr. pincete za premikanje vial z radioaktivnim materialom, posebne nastavke za aplikacijo terapevtskih odmerkov ¹³¹I, ipd.).

3. **Zaščita**. Vsak vir sevanja (viale, brizge, generatorji) vedno ustrezno zaščitimo ter označimo. Zaščita se razlikuje pri različnih tipih sevanja: za sevalce žarkov gama uporabljamo zaščito iz materialov z visokim atomskim številom, največkrat svinca ali volframa različnih debelin. V tem materialu se fotoni absorbirajo, debelina zaščitnega sredstva pa je odvisna od energije fotonov ter gostote zaščitnega sredstva. Za zaščito pred delci beta (elektroni) pa uporabljamo pleksi steklo v kombinaciji s svincom.

Radiofarmacevti pri rokovanju z odprtimi viri sevanja uporabljamo ustrezno osebno zaščito (rokavice, plašči, kape, obrazne maske, svinčeni plašči) ter ves čas nosimo osebne dozimetre, s katerimi kontinuirano spremljamo prejeto dozo sevanja na telo ter roke (10). Varnost zaposlenih ter okolice zagotavljamo tudi z ustreznimi prostori za pripravo (ustrezne razlike tlakov med prostori, ustrezno prezračevanje, svinčene komore za aseptično pripravo radiofarmakov, itd.) in aplikacijo radiofarmakov (6). Za pripravo radiofarmakov, ki so označeni z visokoenergijskimi sevalci pozitronov (⁶⁸Ga) ter terapevtskimi radionuklidi (¹⁷⁷Lu), na Kliniki za nuklearno medicino, UKC Ljubljana uporabljamo tudi avtomatizirane sisteme za pripravo radiofarmakov, ki omogočajo nižjo sevalno obremenitev osebja, visoko ponovljivost priprave, večje število pripravljenih radiofarmakov, hitrejši odziv na klinične potrebe ter enostavnejšo uporabo (11).

Poleg zdravstvenega osebja morajo tudi preiskovanci oz. bolniki, ki jim apliciramo radiofarmake, upoštevati zakonske predpise o varstvu pred ionizirajočim sevanjem. Predvsem so za okolico lahko problematični bolniki, ki prejmejo terapevtske odmerke ¹³¹I ali so zdravljeni z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. ¹³¹I ter ¹⁷⁷Lu izsevata, poleg delcev beta, tudi zelo prodorne žarke gama in tako lahko bolnik predstavlja tveganje za okolico. Ambulantno lahko bolniki prejmejo do 800 MBq ¹³¹I, pri višjih aktivnostih pa so bolniki hospitalizirani, dokler aktivnost ne pade pod zakonsko določeno mejo (12). Zaradi dolge učinkovite razpolovne dobe ¹³¹I (okoli 8 dni) dobijo bolniki ob odpustu posebna navodila, kako so se dolžni obnašati, pri čemer je trajanje ukrepov odvisno od aplicirane aktivnosti. Posebej pomembno je upoštevanje navodil v prvih 14 do 30 dni po odpustu (5).



4 SKLEP

Nuklearno-medicinski posegi predstavljajo pomemben del klinične obravnave bolnikov z boleznimi ščitnice. Z radioaktivnimi zdravili oz. radiofarmaki lahko uspešno odkrivamo in lokaliziramo patofiziološke spremembe v ščitnici ter jih tudi zdravimo. Jod-131 je bil eden izmed prvih radiofarmakov, ki je bil uporabljen v medicinske namene, vendar se ga kljub temu danes še vedno najpogosteje uporablja za zdravljenje bolezni ščitnice. V diagnostične namene danes namesto joda-123 zaradi boljše dostopnosti ter boljših sevalnih lastnosti večinoma uporabljamo tehneций-99m v obliki pertehnetata. V diagnostiki in zdravljenju nekaterih tipov raka ščitnice pa uporabljamo novejšo radiofarmake, kot so s fluorom-18 radiooznačen analog deoksiglukoze ter peptidne radiofarmake, ki omogočajo personaliziran pristop pri obravnavi bolnikov. Ne glede na vrsto radiofarmaka moramo vedno slediti osnovnim načelom varstva pred ionizirajočim sevanjem in s tem poskrbeti za varnost tako preiskovancev, okolice kot tudi zaposlenih.

10. *Pravilnik o uporabi virov sevanja in sevalni dejavnosti, 27/2018 (2018).*
11. *Krošelj M, Socan A, Zaletel K, Dreger T, Knopp R, Gmeiner T, et al. A novel, self-shielded modular radiosynthesis system for fully automated preparation of PET and therapeutic radiopharmaceuticals. Nucl Med Commun. 2016;37(2):207-14.*
12. *Pravilnik o pogojih za uporabo virov ionizirajočih sevanj v zdravstvene namene in pri namerni izpostavljenosti ljudi v nemedicinske namene, 33/2018 (2018).*

5 LITERATURA

1. *Krošelj M, Peitl PK, Sočan A, Leskovec M, Mlinarič-Raščan I, Gmeiner T. Radiooznačeni peptidi v nuklearni medicini. Slovenian Medical Journal. 2018;87(9-10):439-52.*
2. *Gaberšček S. Ščitnica. In: Košnik M ŠD, editor. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 743-61.*
3. *Peitl PK, Stopar TG, Dolenc MS. Radiofarmaki = Radiopharmaceuticals. Farm Vestn. 2004;55:587-95.*
4. *IAEA. Nuclear medicine resources manual Vienna: Springer; 2006. p. 299-311.*
5. *Pirnat E. Zdravljenje z radiojodom. Farmaceutski vestnik : strokovno glasilo slovenske farmacije. 2007;55(3):100-2.*
6. *Theobald T. Sampson's textbook of radiopharmacy: Pharmaceutical Press; 2010.*
7. *Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP, editors. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues. Semin Nucl Med; 2016: Elsevier.*
8. *Šabani M, Jelovac DB, Petrović MB, Gavrić M. Management of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. Journal of Tumor. 2014;2(8):202-7.*
9. *Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):471-9.*

VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU BOLEZNI ŠČITNICE

THE ROLE OF A PHARMACIST IN THE TREATMENT OF THYROID DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

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

*Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

1 UVOD

Najpomembnejši motnji v delovanju ščitnice sta hipotiroza in hipertiroza (1).

Hipotiroza je sindrom, ki nastane zaradi nezadostne sinteze ščitničnih hormonov. Pri več kot 90 % bolnikov govorimo o primarni hipotirozi, ki je posledica nezadostnega delovanja ščitnice. Najpogostejši vzrok za primarno hipotirozo je avtoimunska bolezen Hashimotov tiroiditis, pogosta vzroka sta še operacija ščitnice in zdravljenje z radioaktivnim jodom. (1). Tudi pri hipertirozi govorimo o sindromu, ki pa nastane zaradi izpostavljenosti tkiv čezmernim količinam ščitničnih hormonov in sposobnosti tkiv, da na to odgovorijo (1).

POVZETEK

Zdravila z levotiroksinom so najpogosteje predpisana in v lekarni izdana zdravila za bolezni ščitnice. Kljub relativno enostavnemu načinu zdravljenja bolezni ščitnice pogosto niso zadostno urejene. V procesu zdravljenja z zdravili lahko farmacevt tako z dodatnim opolnomočenjem bolnikov o zdravilih z levotiroksinom kot s svetovanjem zdravnikom, zlasti glede interakcij levotiroksina z drugimi bolnikovimi zdravili in vpliva na druga obolenja, izboljša sodelovanje bolnikov pri zdravljenju bolezni ščitnice in izide zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

hipotiroza, levotiroksin, individualni pristop zdravljenja z zdravili, sodelovanje bolnika

ABSTRACT

Medicines with levothyroxine are the most commonly prescribed and in a pharmacy dispensed medicines for thyroid diseases. The treatment of thyroid diseases is often suboptimal, despite the relatively simple method of treatment. In the process of medical treatment pharmacist can improve medical adherence and treatments outcomes by encouraging patients on medicines with levothyroxine and advising doctors, mostly about levothyroxine interactions with other patient's medicine and the effects on other illnesses.

KEY WORDS:

hypothyroidism, levothyroxine, individualization of pharmacotherapy, medical adherence

Hipotirozo zdravimo z nadomestnim zdravljenjem z levotiroksinom (L-tiroksin, L-T₄), hipertirozo pa s tirostatiki (propiltiouracil ali tiamazol), z uporabo radioaktivnega joda ali kirurško (1).

Zdravila z L-T₄ predstavljajo daleč največji delež ambulantno predpisanih in v lekarni izdanih zdravil za zdravljenje bolezni ščitnice (2). Članek opisuje značilnosti L-T₄ in zdravil z L-T₄, pri katerih farmacevti s priporočili in nasveti, prilagojenimi potrebam posameznega bolnika, lahko pripomoremo k pacientovemu razumevanju zdravljenja z zdravili in pravilni uporabi zdravil, izboljšamo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili in izide zdravljenja. Kjer se povzetka temeljnih značilnosti zdravil z L-T₄, razpoložljivih v Sloveniji, med seboj razlikujeta, je to posebej navedeno.



ALI STE VEDELI?

- Razpolovna doba levotiroksina je v povprečju 6 do 7 dni. Pri hipertirozi je krajša (3-4 dni) in pri hipotirozi daljša (približno 9-10 dni).
- Levotiroksin je treba stalno jemati na enak način.
- Tablete z levotiroksinom ne smemo hraniti na toplem ali na svetlobi.
- V letu 2017 so zdravila za zdravljenje hipotiroze ambulantno največ predpisovali v obalno-kraški regiji in osrednjeslovenski regiji, najmanj pa v pomurski in podravski regiji (Vir: NIJZ).
- Od zdravil za boleznj ščitnice daleč največji delež števila receptov in stroškov pripada zdravilom za zdravljenje hipotiroze oziroma natrijevemu levotiroksinatu.

2 TERAPEVTSKE INDIKACIJE ZA ZDRAVILA Z LEVOTIROKSINOM

Zdravila, dostopna v Sloveniji, vsebujejo sintetični levotiroksin v obliki natrijevega levotiroksinata, ki je mononatrijeva sol levosučne izomere tiroksina (3, 4).

Telo ne razlikuje med endogenim in eksogenim levotiroksinom. Sintetični levotiroksin ima enak učinek kot hormon, ki ga izloča žleza ščitnica. Pretvori se v trijodotironin (T_3) in tako kot endogeni hormon razvije učinke na T_3 receptorjih (1, 3 - 6).

Cilj dodajanja sintetičnega $L-T_4$ je odprava simptomov in znakov ščitnične bolezni ter ureditev ravni tirotropnega hormona (TSH) (1, 6).

Farmacevt mora poznati, da se zdravila z $L-T_4$ poleg nadomestnega zdravljenja pri hipotirozi (NZL), ki je najpogostejša indikacija, uporabljajo še za druge indikacije:

- zdravljenje benigne evtirotične golše
- preprečevanje ponovitve bolezni po operaciji evtirotične golše, odvisno od postoperativnega hormonskega statusa
- supresijsko zdravljenje raka na ščitnici
- sočasno dopolnilno zdravljenje med zdravljenjem hipertiroze s tirostatiki (1).

Izmed zgoraj naštetih indikacij ima zdravilo Euthyrox pri-glašene vse indikacije, zdravilo Eltroxin pa le indikacijo hipotirozo (3, 4).

Farmacevt mora vedeti, da je od indikacije odvisno tudi trajanje zdravljenja z zdravili z $L-T_4$:

- V primeru substitucije pri hipotirozi, po strumektomiji ali tiroidektomiji ter pri preprečevanju ponovitve bolezni po

odstranitvi evtirotične golše je zdravljenje običajno doživiljenjsko.

- Sočasno dopolnilno zdravljenje pri hipertirozi je indicirano, ko v času jemanja tirostatika dosežemo evtirotično stanje.
- Pri benigni evtirotični golši mora zdravljenje trajati 6 mesecev do 2 leti. Če zdravljenje s tem zdravilom v omenjenem obdobju ne zadostuje, moramo razmisliti o kirurškem posegu ali pa o zdravljenju golše z radioaktivnim jodom (1, 3, 4, 6).

3 SODELOVANJE BOLNIKOV PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI Z LEVOTIROKSINOM

Kljub enostavnemu načinu zdravljenja, najpogosteje z jemanjem ene tablete enkrat na dan, je tako kot pri ostalih kroničnih bolnikih, z bolj kompleksnim režimom jemanja zdravil, eden od vzrokov za slabšo urejenost NZL tudi slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (7, 8, 9). Delež bolnikov, ki dobro sodelujejo pri NZL, je bil od 36,8 %, če so upoštevali analizo pogostosti izdaj zdravil iz podatkovnih baz zavarovalnic, do 78 %, če so upoštevali samoporočanje bolnikov (10). Hepp je s soavtorji retrospektivno analiziral več kot 580 tisoč odraslih bolnikov s hipotirozo v obdobju od 1.1.2000 do 31.3.2016. Sodelovanje bolnikov so opredelili z dvigom zdravil z $L-T_4$ v obsegu več kot 80 % dnevni odmerkov. Ugotovili so, da je 6 mesecev po začetku zdravljenja dobro sodelovalo 59,7 % bolnikov, po 12 mesecih pa je bil ta delež 48,1 % (7). Scavone s sodelavci pa je ugotovil, da ima po 5 letih NZL zaradi slabega sodelovanja približno 22 % bolnikov nenormalne vrednosti serumske koncentracije TSH (11).

V randomizirani študiji o sodelovanju bolnikov pri zdravljenju z $L-T_4$ razdelitev gradiva o teh zdravilih ni izboljšalo sodelovanja. Zaključili so, da ima odnos med zdravnikom in bolnikom glavno vlogo pri zagotavljanju sodelovanja bolnikov, uporaba bolniku razumljivih izrazov, preprosta vprašanja o morebitnih težavah pri jemanju zdravil in preverjanje morebitnih neželenih učinkov zdravil pa lahko izboljša tako terapevtski odnos kot sodelovanje bolnikov (10).

Še posebno skrb je potrebno nameniti bolnikom s tveganjem za psihotične simptome, ki se lahko razvijejo tudi zaradi slabega sodelovanja bolnikov. Med tem bolniki so tudi mladostniki s psihiatričnimi boleznimi. V teh primerih je lahko učinkovito tedensko vrednotenje zdravljenja in enkrat tedensko odmerjanje $L-T_4$ (intramuskularno, intravenozno ali peroralno) (12).

S prospektivno raziskavo so na Norveškem raziskovali sodelovanje nosečnic s hipotirozo. Ugotovili so, da je sodelovanje bolnic zelo dobro 6 mesecev pred nosečnostjo ter v prvem in drugem trimestrju nosečnosti, nekoliko slabše (v 5,8 % niso jemale zdravil) pa v zadnjem trimestrju (13).

Kvalitativna raziskava v Angliji, ki je vključevala zdravnike, medicinske sestre in farmacevte, ugotavlja, da je po mnenju udeležencev fokusne skupine slabo sodelovanje bolnikov glavni vzrok neurejenosti hipotiroze, kot druge razloge pa so navedli sočasne bolezni in hkratno uporabo drugih zdravil. Zdravniki in medicinske sestre so izpostavili pomanjkljivo znanje o interakcijah L-T₄ z drugimi zdravili ter o farmakokinetiki L-T₄. Farmacevti so kot omejitev pri svetovanju bolniku navedli nedostopnost do bolnikovih izvidov. Zaključili so, da upoštevanje individualnih potreb vsakega bolnika, znanje zdravstvenih delavcev o zdravljenju z L-T₄ ter večje vključevanje medicinskih sester in farmacevtov pri dolgotrajnem zdravljenju lahko izboljša urejenost NZL (14).

4 VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI Z LEVOTIROKSINOM

Pri NZL je vloga farmacevta v prvi vrsti opolnomočenje bolnika. Vključuje svetovanje bolniku o pravilni in varni uporabi ob izdaji zdravil z L-T₄ v lekarni ter prepoznavo morebitnih neželenih učinkov, največkrat povezanih s predoziranjem L-T₄. Farmacevt spremlja tudi sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili, ne osredotoča pa se na spremljanje učinkov NZL, ki poteka preko ovrednotenja laboratorijskih vrednosti. Farmacevt specialist klinične ali lekarniške farmacije pa ima vse večjo vlogo pri sodelovanju z zdravniki. Sodelovanje pri storitvi farmakoterapijski pregled temelji na prepoznavanju težav, povezanih z zdravili ter ukrepov in priporočil zdravniku z namenom njihovega preprečevanja in razreševanja. Glede na izkušnje je največ vprašan družinskih zdravnikov povezanih z urejenostjo ščitnične bolezni z vidika interakcij L-T₄ z drugimi zdravili in izdelki, ki jih bolnik uporablja, ter vplivom NZL na sočasna bolnikova obolenja. Pri svetovanju je pomembno dobro poznavanje značilnosti L-T₄ in zdravil z L-T₄.

4.1. VPLIV ZAMENJAVE PROIZVAJALCA ZDRAVILA Z LEVOTIROKSINOM

Zdravili Eltroxin in Euthyrox sta farmacevtska in kemijska ekvivalenta, saj je v obeh zdravilih učinkovina v enakem

odmerku in v enaki kemijski obliki, razlika med zdravili je v pomožnih snoveh (3, 4). Zdravila sta terapevtski alternativni, saj ne kažeta bioekvivalentnosti in zato nista zamenljivi. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke zdravil ni uvrstila na seznam medsebojno zamenljivih zdravil. Izvedene so bile številne študije bioekvivalence ob uporabi različnih farmacevtskih oblik in različnih proizvajalcev zdravil z L-T₄ (6, 15). Ugotovitve o bioekvivalenci so bile nasprotujoče, zato je FDA izdala priporočila za metodologijo ugotavljanja bioekvivalence teh zdravil (11, 6, 15).

V klinični praksi se kaže, da lahko zamenjava zdravil z L-T₄ povzroča težave (6, 15). Zato je potrebno bolniku svetovati, naj vedno uporabi isto zdravilo in se tudi v lekarni izogiba menjavi farmacevtske oblike in proizvajalca zdravil z L-T₄ (1, 6, 15). To priporočilo velja še zlasti za slabotne bolnike, bolnike z rakom ščitnice in nosečnice ter zdravljenje hipotiroze v zgodnjem otroštvu (6). V primeru zamenjave zdravila z L-T₄ je priporočljivo po 6 tednih izmeriti TSH, da se zagotovi, da je TSH znotraj terapevtskih ciljev (1, 6, 15).

Pri zdravlju Euthyrox proizvajalec v poglavju Posebna opozorila in previdnostni ukrepi navaja: Če med zdravljenjem bolnika z L-T₄ preidemo na drugo registrirano zdravilo z levotiroksinom je priporočljivo, da odmerek prilagodimo glede na klinični odziv bolnika in laboratorijske teste (3). To priporočilo ni navedeno v povzetku temeljnih značilnosti zdravila Eltroxin (4).

4.2. NASVETI ZA PRAVILNO UPORABO ZDRAVIL Z LEVOTIROKSINOM

Z namenom doseganja boljše urejenosti bolezni naj bo svetovanje ob upoštevanju značilnosti L-T₄ in zdravil z L-T₄ čimbolj prilagojeno individualnim potrebam bolnika.

4.2.1. Odmerjanje

Dnevni odmerek se določi individualno, na podlagi laboratorijskih testov in kliničnih preiskav. Spremljanje TSH je najustreznejša metoda za vrednotenje poteka zdravljenja (1, 3 - 6). Priporočeni odmerki proizvajalca zdravil so le vodilo pri odmerjanju in se razlikujejo tudi glede na indikacijo (1, 3 - 6).

Uvedba zdravljenja: Farmacevt naj ob prvi izdaji zdravil z L-T₄ bolnika posebej opozori na upoštevanje navodil zdravnika za postopno povečevanje odmerkov ob uvedbi zdravila z L-T₄. Zdravljenje se praviloma začne z nizkim odmerkom, ki se ga postopno zvišuje vsake 2 do 4 tedne, dokler se ne doseže celotnega odmerka. Prilaganje odmerkov omogoča dostopnost L-T₄ v obliki tablet v jakosti od 25 do 150

µg (1, 3 - 6). Pozneje odmerek prilagajamo koncentraciji TSH, običajno zadošča kontrola enkrat letno (1).

Zdravljenje s celotnim odmerkom: Pomembno je, da bolnika spodbujamo k rednemu jemanju zdravil z L-T₄ (1, 6). Pri dobrem sodelovanju bolnikov pri zdravljenju z zdravili z L-T₄ ima pomembno vlogo tudi farmacevt ob izdaji zdravil (15). V Sloveniji je ta vloga še posebno pomembna, saj se zdravila z L-T₄ izdajajo tudi na način obnovljivih receptov. Farmacevtu je lahko v pomoč tudi podatek o dvigih zdravil v lekarni, dostopen preko bolnikove kartice zdravstvenega zavarovanja.

Odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov: Farmacevt mora poznati navodila za odmerjanje zdravil z L-T₄ pri posebnih skupinah bolnikov. Pri bolnikih, starejših od 50 let, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudo ali dolgotrajno hipotirozo, bo morda potrebna še večja previdnost na začetku zdravljenja: nizek začetni odmerek (na primer 12,5 µg/dan), ki se ga nato zvišuje počasi in v dolgih intervalih ob pogostih nadzorih laboratorijskih vrednosti. Pri bolnikih z nizko telesno maso in pri bolnikih z veliko nodozno golšo običajno zadostuje nižji odmerek (1, 3, 4), pri supresijskem zdravljenju raka na ščitnici pa so lahko priporočeni odmerki tudi do 300 µg L-T₄ na dan (3).

Izpuščeni odmerek: Če bolnik pozabi vzeti predpisani dnevni odmerek, mu svetujemo, naj ga vzame takoj ko se spomni, razen če je že skoraj čas, da vzame naslednji predvideni odmerek. Bolnik sočasno ne sme vzeti dvojnega odmerka, temveč vedno vzame običajni odmerek (1, 3, 4, 6).

Prekomerno odmerjanje: Če se odmerek na začetku zdravljenja prehitro povečuje ali v primeru, če bolnik vzame večji odmerek od predpisanega, se lahko pojavijo klinični znaki hipertiroze, opisani v poglavju 4.4. (1, 3, 4, 6).

4.2.2. Način uporabe

Zdravila z L-T₄ so v Sloveniji dosegljiva v obliki tablete in se uporabljajo peroralno (3, 4).

Možnost deljenja ali drobljenja tablete z L-T₄: Bolniku svetujemo skladno z navodili proizvajalca.

Zaradi pomanjkanja podatkov se Eltroxin tablet ne sme drobiti ali deliti (4).

Euthyrox tableta ima razdelilno zarezo in se lahko deli na enake odmerke. Proizvajalac navaja možnost dajanja zdravila dojenčkom, na način, da tablete damo v majhno količino vode, da razpadejo. Sveže pripravljeno suspenzijo otrok popije skupaj s še nekaj tekočine. Suspenzijo je potrebno za vsako uporabo pripraviti svežo (3). Ta navedba je lahko tudi izhodišče za svetovanje farmacevta za uporabo zdravila z L-T₄ v primeru težav s požiranjem.

Literatura navaja možnost dajanja zdravil z L-T₄ preko nasogastrične sonde. Priporočajo, da se tableto zdrobi, raztopi v 10 ml vode in suspenzijo pretresa 3 do 5 minut. Tako pripravljeno suspenzijo se lahko daje po sondi (16).

4.2.3. Vpliv hrane

Proizvajalca podajata različni priporočili. Pri zdravilu Euthyrox je navedeno: zjutraj na tešče, najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom, po možnosti z malo tekočine (3), pri zdravilu Eltroxin: po možnosti jemati na prazen želodec (4).

Klinično priporočilo pravi, naj se zdravila z L-T₄ za optimalno in konsistentno absorpcijo vedno uporabi 60 minut pred zajtrkom ali pred spanjem, 3 ure ali več po zadnjem obroku (6). Absorpcija L-T₄ po peroralni uporabi je nepopolna in niha, še posebej pri jemanju skupaj s hrano. L-T₄, zaužit peroralno, se skoraj v celoti absorbira v zgornjem delu tankega črevesja. Pri jemanju na prazen želodec se absorbira večja količina zdravila (1, 5, 6). Za učinkovito absorpcijo je potrebna normalna sekrecija želodčne kisline (1, 3, 4, 6).

Izvedenih je bilo več študij o sočasni uporabi L-T₄ in hrane oziroma vplivu razvad. Študija na zdravih prostovoljcih je pokazala, da je absorpcija L-T₄, zaužitega s hrano, 64 % v primerjavi z jemanjem na tešče, ko je bila 80 %. V študiji, kjer so v prvi fazi raziskave zajtrk vzeli 20 minut po L-T₄ in v drugi fazi 60 minut po L-T₄, se je po enem mesecu jemanja zdravila eno uro pred hrano pokazalo manj nihanj TSH. Študije kažejo, da vlaknine ne vplivajo na delež absorbiranega L-T₄ pri zdravih prostovoljcih, so pa poznani posamezni primeri poročanj o zmanjšanem deležu absorpcije ob jemanju vlaknin pri zdravljenju hipotiroze. Več študij potrjuje, da lahko sočasno zaužita kava v primerjavi z vodo zmanjša tako največjo plazemsko koncentracijo kot površino pod krivuljo ter s tem poveča vrednosti TSH pri bolnikih s hipotirozo (5, 6). Izdelki, ki vsebujejo sojo, lahko zmanjšajo absorpcijo L-T₄ v črevesju, zato je predvsem na začetku ali po koncu uživanja prehrane s sojo morda potrebno prilagoditi odmerek L-T₄ (3, 5).

4.2.4. Čas jemanja

Dnevni odmerki L-T₄ se pri peroralnem odmerjanju dajejo kot enkratni odmerki. Bolniku svetujemo, da zdravilo vzame zjutraj na prazen želodec, 30 minut pred obrokom (1, 5, 6). Veliko bolnikov ima težave s tem načinom. Izvedene so bile številne študije, ki so proučevale vpliv jemanja zdravil z L-T₄ zjutraj ali zvečer na sodelovanje bolnikov in na nadzor nad hipotirozo. Pri tem je potrebno upoštevati, da nobena študija ni proučevala dolgotrajnega jemanja L-T₄ (6).

Dvojno slepa randomizirana študija na 50 odraslih bolnikih s hipotirozo, kjer so po dveh mesecih bolniki zamenjali režim uporabe zdravila z jutraj na zvečer oziroma obratno, je pokazala, da sprememba režima odmerjanja poveča nivo TSH ($p = 0,001$) in zniža nivo T4 ($p = 0,3$) (17).

V študiji na 152 bolnikih s primarno hipotirozo, kjer je polovica bolnikov zdravilo jemala jutraj, druga pa zvečer, so po 6. in 12. tednih ugotovili, da so pri vseh bolnikih s podobnimi odmerki L-T₄ dosegli evtirotično stanje, izboljšanje klinične slike in kvalitete življenja, ni pa bilo statistično značilne razlike v opazovanih parametrih med obema skupinama. Zaključili so, da je jemanje L-T₄ zvečer enako učinkovito kot jemanje jutraj in lahko predstavlja alternativni način jemanja (18).

Pri odločitvi za jemanje zdravil z L-T₄ jutraj ali zvečer, moramo imeti pri svetovanju bolniku poleg optimalne absorpcije L-T₄ v mislih tudi vpliv na sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili. Lahko jemanje jutraj na tešče zelo izboljša absorpcijo, hkrati pa predstavlja veliko težavo za doseganje dobrega sodelovanja bolnika. Če s tega vidika jemanje zdravil 1 uro pred zajtrkom ni sprejemljivo, je jemanje pred spanjem možna alternativa (6). Možna je tudi uporaba zdravila z L-T₄ bližje zajtrku, pri čemer mora biti sestava obroka približno enaka in ne sme vključevati hrane, ki lahko zmanjša absorpcijo L-T₄ (6).

4.3. OCENA INTERAKCIJ LEVOTIROKSINA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN IZDELKI

Pri zdravljenju z L-T₄ je potrebno vedeti, da lahko številna zdravila vplivajo na L-T₄ in tudi L-T₄ lahko vpliva na delovanje drugih zdravil (1, 3 - 6). To upoštevamo pri svetovanju farmacevta ob izdaji zdravil z režimom izdaje na recept in brez recepta ter drugih izdelkov kot pri sodelovanju farmacevta z zdravnikom pri obvladovanju ščitničnih in drugih obolenj. Če je potrebno, svetujemo ustrezen časovni zamik pri jemanju zdravil in drugih izdelkov, ocenimo vpliv na TSH ter priporočamo pogostejše spremljanje obolenj in prilagoditev odmerkov zdravil z L-T₄ oziroma spremembe pri drugih zdravilih.

Antacidi, fosfatni vezalci (sevelamer), adsorbenti žolčnih kislin (holestiramin, holestipol) ter magnezijeve, kalcijeve in železove soli lahko zmanjšajo absorpcijo L-T₄, zato je bolniku potrebno svetovati, naj vzame zdravilo z L-T₄ vsaj 2 uri oziroma pri ionsko izmenjevalnih smolah vsaj 4 do 5 ur prej.

L-T₄ lahko poveča učinek varfarina, s čimer se poveča tveganje za krvavitev v centralnem živčnem sistemu in ga-

strointestinalnem traktu, še posebej pri starejših bolnikih. Na začetku in med sočasnim zdravljenjem z L-T₄ je smiselno svetovati redno spremljanje INR in po potrebi prilagoditev odmerkov varfarina.

Ob sočasni uporabi L-T₄ in lovastatina poročajo tako o zvišanem kot o znižanem učinku L-T₄, uvedba simvastatina pa je zahtevala povišanje odmerka L-T₄. Sertralin in litij lahko zmanjšata učinkovitost L-T₄ in zvišata raven TSH v serumu. Ob uporabi estrogenov (kontraceptivi, nadomestno hormonsko zdravljenje) so lahko povečane potrebe po L-T₄. Sočasna uporaba zaviralcev proteaz (npr. ritonavir, indinavir, lopinavir) in zaviralcev tirozin kinaze (npr. imatinib, sunitinib) lahko vpliva na učinek L-T₄ in je zato potrebno prilagoditi odmerek L-T₄.

L-T₄ lahko zmanjša učinek antidiabetičnih zdravil, zato je potrebno svetovati, da se ob uvedbi ali spremembi odmerka pogosteje kontrolira raven glukoze v krvi in po potrebi prilagodi odmerek antidiabetika.

Nekatera zdravila (fenitoin, amiodaron, karbamazepin) lahko z izpodrivanjem L-T₄ s plazemskih beljakovin vplivajo na potrebo po prilagoditvi odmerka L-T₄. Antimalariki (klorokin in proguanil), barbiturati in karbamazepin lahko zvišajo jetrni očistek L-T₄.

Inhibitorji protonske črpalke lahko z vplivom na pH želodčne vsebine zmanjšajo serumsko koncentracijo L-T₄ zaradi vpliva na njegovo absorpcijo. Primerjalna študija je pokazala, da je bil odmerek L-T₄ med 22 % in 34 % višji, pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem želodčne kisline zaradi uporabe zaviralca protonske črpalke v primerjavi z bolniki z normalnim izločanjem želodčne kisline (19). Priporočajo, da se pri bolnikih z urejeno hipotirozo z NZL ob uvedbi zaviralca protonske črpalke za daljše obdobje ponovno določi TSH (20).

Farmacevt naj odsvetuje uporabo prehranskih dopolnil in hrane za posebne zdravstvene namene pri evtirotičnih bolnikih in v času zdravljenja hipotiroze. Še posebej naj se bolniki s ščitničnimi obolenji izogibajo farmakoloških in prekomernih odmerkov joda (1, 6).

4.4. PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Neželeni učinki zdravil z L-T₄ se največkrat pojavijo kot posledica prekomernega odmerjanja s kliničnimi znaki hipertiroze: srčne aritmije (npr. atrijska fibrilacija in ekstrasistola), tahikardija, angina pektoris, glavobol, mišična oslabelost in krči, rdečica, povišana telesna temperatura, bruhanje, neredne menstruacije, tremor, nemirnost, nespečnost, hiperhidroza, izguba telesne mase, driska. Pri bolnikih z mot-

njami v delovanju živčnega sistema, kot je epilepsija, se lahko v posameznih primerih pojavijo epileptični napadi. Pri bolnikih s tveganjem za psihotične motnje se lahko pojavijo znaki akutne psihoze. Zdravljenje se običajno nadaljuje še, ko neželeni učinki izginejo (1, 3 - 6).

V naštetih primerih naj farmacevt napoti bolnika k zdravniku, ki mu bo podal navodilo, bodisi za zmanjšanje dnevnega odmerka ali celo za nekaj dnevno prekinitev jemanja zdravila z L-T₄.

Če bolnik navaja katerega od naštetih znakov, naj farmacevt vedno pomisli oziroma preveri, ali jemlje zdravilo z L-T₄.

5 ZAKLJUČEK

Upoštevanje individualnih potreb vsakega bolnika, znanje o zdravljenju z L-T₄, sodelovanje zdravstvenih delavcev ter ustrezna komunikacija z bolnikom lahko pomembno izboljšajo sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili in urejenost ščitničnih bolezni.

6 LITERATURA

1. Thyroid disease manager. <https://www.thyroidmanager.org>. Dostopano 18. 2. 2019.
2. Kostnapfel T., Albrecht T. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2017. *NJZ, Ljubljana*, 2018: 92 – 94.
3. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Euthyrox tabl. www.cbz.si. Dostopano 18.2.2019.
4. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Eltroxin. www.cbz.si. Dostopano 18.2.2019.
5. Podatkovna baza Martindale. *Hypothyroidism*. Dostopano 18.2.2019.
6. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A. J. et al. Guidelines for the treatment of Hypothyroidism. *Thyroid*. Volume 24, Number 12. 2014: 1670 – 1751.
7. Hepp Z., Wyne K., Manthena R.S. et al. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims database analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 34 (9): 1673 - 1678.
8. Cappelli C., Castello R., Marini F., et al. Adherence to Levothyroxine Treatment Among Patients With Hypothyroidism: A Northeastern Italian Survey. *Front Endocrinol (Lusanne)*. 2018 (9): 699.
9. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (4): 437-443.
10. Crilly M., Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *Br J Gen Pract* 2015; 55: 362-8.
11. Scavone C., Sportiello L., Cimmaruta D., et al. Medication adherence and the use of new pharmaceutical formulations: the case of levothyroxine. *Minerva Endocrinol* 2016; 41:279-89.
12. Kandukuri RC, Khan MA, Soltys SM. Nonadherence to Medication in Hypothyroidism: A Case Report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12 (3).
13. Frank AS, Lupattelli A, Matteson DS, Nordeng H. Maternal use of thyroid hormone replacement therapy before, during, and after pregnancy: agreement between self-report and prescription records and group-based trajectory modeling of prescription patterns. *Clin Epidemiol*, 2018 dec 2; 10: 1801-1816.
14. Dew R., King K., Okosieme O.E., et al Attitudes and perceptions of health professionals towards management of hypothyroidism in general practice: a qualitative interview study. *BMJ Open* 2018; 8: e 019970. doi:10.1136/bmjopen-2017-019970.
15. Bešić N. Zavorno in nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. *Onkologija za prakso*. Leto XII/št. 1/ junij 2008. 33-34.
16. White R., Bradnam V. *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes*. Third Edition 2015. Pharmaceutical Press 2015.
17. Ala S., Akha O., Kashi Z., et al.: Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Caspian J Intern Med*. 2015 Summer; 6 (3): 134-140.
18. Rajput R., Chatterjee S., Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *Journal of Thyroid Research Volume* 2011; 2011: 505239.
19. Centanni M, Gargano L, Canettieri G. et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006. Apr 27; 354 (17): 1787-95.
20. Sachamechi I, Reich DM, Aninyei M. et al. Effect of proton inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2016 jan ; 82 (1): 136-41.

NA KRATKO O MINERALIH V DIOSKORIDOVEM DELU MATERIA MEDICA

BRIEFLY ON MINERALS IN DIOSCORIDES' MATERIA MEDICA

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ales.obreza@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Ob predvidenem izidu strokovne monografije o vitaminih, mineralih in antioksidantih v mesecu maju leta 2019 je prav, da se ozremo še nekoliko v preteklost. Avtorji antičnega obdobja so poleg številnih rastlinskih drog, redkeje živalskih, poznali tudi snovi anorganskega izvora, ki so jih obdajale, in jih opisali v svojih delih. Predstavili so zlasti njihovo uporabo v terapiji, vire, natančen opis in kakovost posameznih sestavin (1). Številne snovi, ki so jih vključili v svoja dela, na področju farmacije srečamo tudi danes, ne-

POVZETEK

V kratki študiji so ob izdaji knjige Slovenskega farmacevtskega društva o vitaminih, mineralih in antioksidantih predstavljena nekatera poglavja iz Dioskoridovega dela »De materia medica«, ki ustrezajo mineralom, obravnavanim v knjigi. Kljub težavam, ki so povezane predvsem z ustreznim poimenovanjem zdravilnih učinkovin, lahko ugotovimo, da je avtor že pred dvema tisočletjema zelo dobro poznal lastnosti natrijevega klorida in karbonata, cinkovih, železovih in bakrovih spojin. Primeri nepreverjenih in povsem napačnih interpretacij so pri njem bistveno redkejši kot pri njegovih sodobnikih, npr. Pliniju starejšem.

KLJUČNE BESEDE:

minerali, zgodovina farmacije, Dioskorid, 1. stoletje

ABSTRACT

In present study, contemporary with the edition of the monograph of Slovenian Pharmaceutical Society on vitamins, minerals and antioxidants, some chapters from Dioscorides's work "De materia medica", which correspond to the minerals discussed in the book, are presented. Despite the problems, mainly related to the proper naming of the active substances, we may conclude that two thousand years ago the author was well acquainted with the properties of sodium chloride and carbonate, zinc, iron and copper compounds. Examples of unverified and completely false interpretations are far less frequent than in his contemporaries, for example, Pliny the elder.

KEY WORDS:

minerals, history of pharmacy, Dioscorides, 1st century CE

katere, ki so predstavljene v tem prispevku, lahko s precejšnjo mero površnosti označimo kot minerale. Seveda je že na tem mestu treba opozoriti na nevarnost takšnega enačenja. Antični avtorji niso vedeli ničesar o sodobni kemiji in posledično je njihovo poimenovanje rezultat uporabe takratnih trivialnih imen za posamezne snovi, ki o kemijski sestavi ne povedo ničesar (2, 3). Zelo pogosto je različno poimenovanje enake snovi, dobljene na različnih geografskih področjih, npr. različne vrste gline, ki se poimenujejo po posameznih otokih (4). Večina predstavljenih anorgan-



ALI STE VEDELI?

- da je Dioskoridovo delo »De materia medica« najpomembnejši vir za proučevanje uporabe rastlinskih, živalskih in mineralnih snovi za zdravljenje v antiki.
- da dunajski Dioskorid uvrščamo med najpomembnejše pisne vire, ki so se ohranili iz obdobja pozne antike.
- da lahko uporabo številnih anorganskih snovi, ki jo je zapisal Dioskorid, pogosto razložimo z današnjim poznavanjem farmacevtske kemije in farmakologije.

skih snovi je z vidika sodobnega kemika nečista in zlasti pri materialih, ki vsebujejo prehodne kovine, predstavlja zmes oksidov, karbonatov in sulfidov posamezne kovine. Kljub vsemu pa je obdobje razcveta antične civilizacije, ki zajema obdobje klasične Grčije, helenističnih držav in vzpona Rima v svetovno velesilo vredno resnih raziskav, saj predstavlja osnovo za razcvet renesančne in kasnejše evropske znanosti na področju medicine in farmacije (5). Nekatere ugotovitve antičnih avtorjev, ki so bile plod natančnega opazovanja in preskušanja različnih snovi, so v farmaciji uporabne tudi še danes. V študiji Dioskoridovega dela se bom omejil le na anorganske spojine tistih kovin, ki so predstavljene v strokovni monografiji Slovenskega farmacevtskega društva. Na ta način bom izpustil številne spojine svinca, arzena, srebra, živega srebra in razne vrste glin, ker bi sicer obseg prispevka močno presegal prostorske omejitve Farmacevtskega vestnika.

2 O AVTORJU KNJIGE

Med najpomembnejše antične avtorje na področju farmacije uvrščamo Pedanija Dioskorida (Πεδανιος Διοσκουριδης), o čigar življenju imamo zgolj skope podatke (6). Živel je v drugi polovici 1. stoletja, natančneje med letoma 20 in 80, čeprav podatkov o letnicah rojstva in smrti nimamo. Posledično njegovo življenje umeščamo v zaključno obdobje Julijsko-Klavdijske dinastije, ki ga predstavljata vladavini cesarjev Klavdija (41-54) in Nerona (54-68), zelo verjetno pa je živel še v začetnem obdobju dinastije Flavijcev (69-96). O omenjenih letnicah lahko sklepamo na osnovi njegovega najpomembnejšega dela z originalnim naslovom »Περί υλης ιατρικης«, bolj znanega v latinskem prevodu »De materia medica«, oziroma ob ustreznem slo-

venjenju »O zdravilnih snoveh«, ki naj bi ga napisal v drugi polovici petdesetih oziroma začetku šestdesetih let prvega stoletja. Kljub iskanju dodatnih informacij je najboljši vir o avtorjevem življenju kar predgovor h knjigi, kjer omenja nekatere podrobnosti in osebe, ki jih lahko najdemo tudi v drugih sočasnih virih (7).

Rojen je bil v Anazarbu (Αναζαρβος) v pokrajini Kilikiji v današnji jugovzhodni Turčiji, nedaleč od Tarza (Ταρσος), po krščanski tradiciji rojstnega kraja sv. Pavla, hkrati pa v istem obdobju sedeža šole za zdravnike, ki jo Dioskorid omenja. Zagotovo je tudi on začel s šolanjem v domači provinci, saj je delo De materia medica posvetil »dragemu« Areju iz Tarza, avtorju knjige o zdravilnih rastlinah, ki pa se ni ohranila do danes. Poleg tega v predgovoru omenja rizotoma Krateva (Κρατευας), zdravnika Andreja (Ανδρεας) in mlajše kolege Nikerata, Nigra, Diodota in Petronija. Posebej omenja, da je bil Arejev učenec, ki ga je navdušil za proučevanje rastlin (7, 8). Po vsej verjetnosti je študij kasneje nadaljeval v Aleksandriji, ki je bila v omenjenem obdobju znanstvena prestolnica Sredozemlja. Na to lahko sklepamo zaradi natančnih opisov trgovskih poti za kadila in dišave preko Arabskega polotoka do Petre v današnji Jordaniji in naprej do Aleksandrije. V starejših virih se pojavlja tudi povezava med Kleopatrom in Dioskoridom (9), ki pa je zagotovo napačna, razen če gre v tem primeru za avtorjevega soimenjaka, ki je prav tako opravljal poklic zdravnika, vendar deloval dve generaciji pred avtorjem.

Dioskorid v predgovoru omenja številna potovanja, ki naj bi se jih udeležil kot spremljevalec rimskih legij (6, 8). Večina sodobnih avtorjev na osnovi tega sklepa, da naj bi bil legijski zdravnik, opravljal naj bi torej podobno vlogo kot stoletje kasneje Galen (Γαληνος). Na omenjenih potovanjih naj bi zbiral podatke o zdravilnih snoveh (drogah), ki so jih uporabljali v različnih delih rimskega imperija (10). Zanimiva pa je tudi nasprotna hipoteza, ki temelji na dejstvu, da Dioskorid le redkokdaj omenja mesta, ki so bila domovanja legij, bistveno pogosteje pa trgovske naselbine. Po tej hipotezi naj bi bil Dioskorid trgovec z zdravili ali surovinami za izdelavo zdravil in je ohranjena knjiga razširjeni katalog njegovih surovin za izdelavo zdravil (11). Obstaja pa še tretja možnost, da Dioskorid nastopa v vlogi, ki bi jo danes pripisali farmacevtu, ki z odličnim poznavanjem materije medike izdeluje zdravila. Na slednje kaže podrobnost v uvodu, kjer hvali sodelavca Krateva, ki ga imenuje rizotom (množina ριζοτομοι). Naziv se je uporabljal za osebe, ki so nabirale zdravilna zelišča, tisti, ki so izdelovali zdravila, so se imenovali farmakopoli (φαρμακοπωλαι). V eno izmed omenjenih skupin bi potemtakem lahko uvrstili tudi Dioskorida (6, 7).

3 DE MATERIA MEDICA

Datiranje izdaje Dioskoridovega najpomembnejšega dela je povezano z omembami nekaterih posameznikov, ki jih lahko natančneje datiramo. V predgovoru, kjer je avtor posvetil svoje delo Areju, čigar datacija v 1. stoletje nam ne pomaga veliko, je omenjen tudi konzul v letu 64 Caius Laecanius Bassus (12). Glede na to, da je velik del materije medike v svoje delo *Historia naturalis* vključil Plinij starejši, ki je umrl med opazovanjem izbruha Vezuva v letu 79, lahko časovno okno nastanka besedila precej zožimo in nam preostane približno 20 let, od leta 55 do najkasneje leta 75.

Vsebinsko je delo razdeljeno na pet knjig, od katerih so v prvih štirih opisane zdravilne rastline. Del druge knjige vsebuje tudi živalske droge, zadnja, peta knjiga pa je namenjena vinski trti, vinom in anorganskim snovem. Anorganske snovi, ki so podrobneje opisane v naslednjem poglavju, zavzemajo slabo dvajsetino celotnega dela. Knjige so razdeljene na skoraj 1000 poglavij, ki približno ustrezajo posameznim opisom rastlin, rastlinskih snovi, živali in mineralov (13, 14). Opisi posameznih sestavin so zelo natančni in po kakovosti močno presegajo ostale antične avtorje, zato ni narobe, če jih označimo kar za monografije. Pri vsaki rastlini oziroma anorganski snovi se besedilo začne z natančnim opisom, ki v nekaterih primerih vključuje uporabo tudi na področjih zunaj zdravstva, npr. v prehrani oziroma tehniki. Natančno so opisana rastišča rastlin in geografsko območje, kjer najdemo najkakovostnejše mineralne snovi. Na koncu je podrobno predstavljena terapevtska uporaba (14, 15).

Med številnimi ohranjenimi prepisi in prevodi je zagotovo najbolj znan poznoantični izvod z začetka 6. stoletja, ki ga hrani Österreichische Nationalbibliothek na Dunaju in je kot dunajski Dioskorid znan predvsem po slikovnem gradivu, med katero uvrščamo natančne ilustracije zdravilnih rastlin (16). Pri pripravi prispevka sem uporabil na spletu dostopen prevod Juliusa Berendesa v nemščino iz leta 1902.

4 ANORGANSKE SNOVI

Anorganski del pete knjige se začneja z opisom cinkovega oksida, ki ga avtor glede na vir in stopnjo čistote poimenuje

καδμεια, πομφολυξ oziroma αντισποδον. Glede kakovosti v vseh primerih priporoča uporabo ciprske rude, medtem ko ima surovina iz Španije in Galije bistveno slabše lastnosti za izdelavo zdravil. Katere so te lastnosti, avtor v svojem delu ne pove. Produkt izolirajo po segrevanju rude v pečeh. Cinkov oksid se lahko pridobiva tudi kot stranski produkt pri izolaciji bakra ali srebra. Uporablja se v zdravilih za oči in pripravkih za celjenje ran. Poleg tega avtor pravilno ugotavlja, da pri dermalni aplikaciji suši kožo (17).

Podobne farmakološke lastnosti in uporabo avtor pripisuje zmesi bakra in bakrovih oksidov (κεκαυμενος χαλκος (18), χαλκου ανθος (19) in λεπις (20)). Sušijo, čistijo in celijo rane, hkrati po opisu sodeč zdravijo hemoroide. Peroralno zaužiti v zmesi s hidromelom ali medom delujejo emetično. Opisana je tudi priprava zelenega volka oziroma bakrovega(II) acetata z uporabo zelo močnega kisa v bakrenih posodah ali z namakanjem bakrovih soli. Po njegovem mnenju ima močnejše delovanje od ostalih bakrovih učinkovin in se uporablja za zdravljenje očesnih infekcij, povzroči solzenje, upočasnjuje širjenje razjed, prepreči infekcijo ran, kuhan z medom ali v kombinaciji z gumirezinom iz rastline *Dorema ammoniacum* zdravi hemoroide. Med vodotopnimi bakrovimi solmi je omenjen tudi bakrov(II) sulfat (χαλκανθες). Deluje adstringentno, povzroča občutek toplote, tvori kraste, peroralno zaužit z vodo ali medom odstranjuje parazite v prebavilih. Povzroči bruhanje, zato pomaga po zaužitju strupenih gob. Če ga raztopimo v vodi in s pomočjo volne kapljamo raztopino v nosnice, zbistri glavo (21).

Hzizokola (χρυσοκολλα) je bakrov aluminijev silikat zelene barve. Dioskorid priporoča uporabo armenskega, ki se uporablja za čiščenje ran, ima adstringenten, rahlo pekoč okus in spodbuja bruhanje (22). Podobne lastnosti ima azurit, ki naj bi po avtorjevem mnenju spodbujal rast trepalnic (23).

Adstringentne lastnosti železovih oksidov v rji izkorišča za jačanje dlesni. Poleg tega naj bi rja v mazilih zavrla levkorejo, peroralno zaužita pa preprečila zanositev. V kombinaciji s kisom zdravi šen in gnojne mehurčke na koži. Rja v mazilih, nanesena na površino sklepov, pomaga pri protinu, preprečuje pa tudi plešavost in spodbudi ponovno rast las. Voda oziroma vino, v katerem hladimo razžarjeno železo, se po Dioskoridovem mnenju lahko zaužije in pomaga pri driski, koliki in boleznih vranice. Z oksimelom (nakisan med) naj bi bil učinkovit protistrup ob zastrupitvi z rastlinami, ki vsebujejo akonitin (24).

Zagotovo sta v Dioskoridovem delu omenjena še vsaj dva železova minerala hematit (αιματιτις λιθος) in magnetit (μαγνητις λιθος), verjetno tudi železov(II) sulfat. Hematit



priporoča v zmesi z medom ali materinim mlekom v zdravilih za bolezi oči, s sokom granatnega jabolka pa lahko povzroči krvav izpljunek (25). Pri magnetitu je omenjeno le, da s hidromelom odstranjuje gosto snov iz organizma (26).

Žgano apno (ασβεστος) opisuje kot izrazito jedko snov (dobesedno avtor navaja, da greje, grize in žge), ki pa je primerna za zunanjo uporabo skupaj z maščobo za zdravljenje ran, poleg tega pospeši nastanek krast (27). Zelo kratek je tudi prispevek o sadri, kalcijevem sulfatu (γυφος), ki je adstringent, adheziv, antiperspirant in ustavlja krvavitve. Če sadro spijemo, po njegovem mnenju povzroči smrt zaradi zadušitve (28).

Na koncu bi na kratko omenil še sol (αλος) in natrijev karbonat (νιτρον). Najbolj kvalitetno sol po avtorjevem mnenju pridobivajo v solinah na otoku Cipru in v Megari. Uporablja se kot panaceja, torej zdravilo za vse bolezi. Segreta sol v vrečkah blaži bolečine, nanesena z oljnim oljem zmanjšuje utrujenost in zmanjša občutek srbenja. Pospeši tvorbo in odstranjevanje krast, zato pomaga pri zdravljenju ran. Z vinom pomaga pri bolečinah v ušesih in izboljša sluh. Uporablja se lahko pri različnih spremembah na koži, od hemoroidov, brazgotin do leproz, kar verjetno označuje vidne spremembe na koži, ki so podobne kot pri gobavosti. Z lanenimi semeni blaži težave po piku škorpiona, pri kačjih ugrizih se priporoča kombinacija z origanom, medom in ožepkom, pri piku ose pa kombinacija z oljem sirske cedre. Tudi pri ugrizu krokodila sol s kisom po Dioskoridovem mnenju lahko blaži bolečine (29).

O sodi, natrijevem karbonatu, je napisanega nekoliko manj, pa zato nič manj eksotičnega. Zaužita s hidromelom in kumino blaži krče in zmanjšuje napenjanje v prebavilih. V mazilih blaži vročične napade, v zmesih s kisom pa se je uporabljala za čiščenje kože. Z oslovo ali prašičjo mastjo lajša težave pri ugrizih psov, s terpentinom zdravi abscese. Če jo v zmesi z medom namažemo okoli oči, izostri vid (30).

5 KRATKA OCENA DIOSKORIDOVEGA DELA

Dioskorid je predstavnik empirične aleksandrijske šole in verjetno najpomembnejši antični avtor na področju izdelave in uporabe zdravil. Poleg širokega nabora rastlinskih snovi, v svojem delu omenja tudi nekatere anorganske snovi, ki bi jih lahko s precejšnjo mero površnosti označili za mine-

rale, ki jih vključuje tudi nova publikacija Slovenskega farmacevtskega društva. Ob prebiranju in kritičnem razmisleku lahko sklepamo, da je Dioskorid odličen poznavalec snovi, ki so se na vrhuncu rimskega cesarstva uporabljale za izdelavo zdravil, poleg tega pa tudi visoko nadpovprečen opazovalec. Kljub nekaterim idejam, ki jih danes lahko označimo za eksotične, pa za večino opisanih indikacij zlasti pri cinkovih, bakrovih in železovih spojinah velja, da so zelo blizu sodobnim. V teh primerih je avtor knjige v terapiji dejansko priporočal uporabo najboljšega, kar je imel v tistem obdobju na voljo.

6 LITERATURA

1. Friedrich C, Müller-Jahncke WD. Von der Frühen Neuzeit bis zur Gegenwart (Geschichte der Pharmazie II). Eschborn, Govi; 2005: 93-203.
2. Ringnes V. Origin of the names of chemical elements. *J Chem Educ* 1989; 66: 731-738.
3. Rogers AF. The nomenclature of minerals. *Proc AM Philosoph Soc* 1913; 52: 606-615. Photos-Jones E, Keane C, Jones AX, et al.
4. Testing Dioscorides' medicinal clays for their antibacterial properties: the case of Samian Earth. *J Archaeol Sci* 2015; 57: 257-267.
5. Moosavi J. The place of Avicenna in the history of medicine. *Avicenna J Med Biotechnol* 2009; 1: 3-8.
6. Riddle JM. *Dioscorides on pharmacy and medicine*. University of Texas Press, Austin, ZDA, 1985.
7. Dioskorides P. *De materia medica*. Predgovor.
8. Cuffin CJ, Moody RTJ, Gardner-Thorpe. *A history of geology and medicine*. Geological society of London, London, Velika Britanija 2013: 65-79.
9. Chaveau M. *Egypt in the Age of Cleopatra: History and Society Under the Ptolemies*. Cornell University Press. 2000; 176-177.
10. Staub PO, Casu L, Leonti M. Back to the roots: A quantitative survey of herbal drugs in Dioscorides' *De Materia Medica* (ex Matthioli, 1568). *Phytomed* 2016; 23: 1043-1052.
11. Scarborough J, Nutton V. The Preface of Dioscorides' *Materia Medica*: introduction, translation, and commentary. *Trans Stud Coll Physicians Phila* 1982; 4: 187-227.
12. Gallivan PA. Some Comments on the *Fasti* for the Reign of Nero. *Classical Quarterly* 1974; 24: 290-311.
13. Wellmann M. *Sextius Niger, eine Quellenuntersuchung zu Dioscorides*. *Hermes* 1889; 24: 530-569.
14. Tortora MDM. Some Plants Described by Dioscorides for the Treatment of Renal Diseases. *Am J Nephrol* 1994; 14: 418-422.
15. Eadie MJ. The antiepileptic *Materia medica* of Pediacus Dioscorides. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 697-701.
16. Janick J, Hummer KE. The 1500th Anniversary (512-2012) of the *Juliana Anicia Codex: An Illustrated Dioscoridean Recension*. *Chronica Horticulturae* 2012; 52: 9-15.
17. Dioskorides P. *De materia medica*. V, 74-75.
18. Dioskorides P. *De materia medica*. V, 76.

19. *Dioskorides P. De materia medica. V, 77.*
20. *Dioskorides P. De materia medica. V, 78.*
21. *Dioskorides P. De materia medica. V, 79.*
22. *Dioskorides P. De materia medica. V, 89.*
23. *Dioskorides P. De materia medica. V, 90.*
24. *Dioskorides P. De materia medica. V, 80.*

25. *Dioskorides P. De materia medica. V, 126.*
26. *Dioskorides P. De materia medica. V, 130.*
27. *Dioskorides P. De materia medica. V, 115.*
28. *Dioskorides P. De materia medica. V, 116.*
29. *Dioskorides P. De materia medica. V, 109-112.*
30. *Dioskorides P. De materia medica. V, 113.*



BOLEČINE V HRBTU ?

Milgamma® 100

benfotiamin, piridoksinjev klorid

ZDRAVILO dokazano pomaga pri lajšanju težav kot so:

- bolečine hrbta in vratu
- travmatske bolečine
- hude bolečine na mestih, ki jih oživčuje določeni živec – **NEVRALGIJE**
- vnetja živcev – **NEVRITISI**
- okvare delovanja živcev pri diabetesu, prekomernem uživanju alkohola – **NEVROPATIJE**

1 TABLETA NA DAN.

Brez stanskih učinkov.



BRp – samo v lekarnah.

Pred uporabo natančno preberite navodilo!
O tveganju in neželenih učinkih se pogovorite
z zdravnikom ali s farmacevtom.



www.woerwagpharma.si

WP_MIL_2/2019



EPIDEMIOLOGIJA IN DIAGNOSTIKA OSTEOPOROZE

EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSTICS OF OSTEOPOROSIS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomaz.kocjan@kclj.si

1 UVOD

Osteoporozna je najpogostejša presnovna bolezen kosti. Označujeta jo nizka kostna masa in porušena mikroarhitektura kostnega tkiva, kar vodi do povečane lomljivosti kosti. Osteoporozni (nizkoenergetski, netravmatski) zlomi ali zlomi zaradi krhkosti kosti zato nastajajo že zaradi sile, enake ali manjše kot pri padcu s stojne višine (1, 2). Klinično osteoporozo najbolje opredelimo kot povečano tveganje za zlom (3). Del tega tveganja zajame epidemiološka definicija osteoporozna na podlagi merjenja mineralne kostne gostote (Svetovna zdravstvena organizacija, SZO, 1994), ki osteoporozo opredeli kot zmanjšanje mineralne kostne gostote za 2,5 ali več standardne deviacije (SD) od njene največje vrednosti v mladosti, glede na raso in spol. Kadar je zmanjšanje med 1 in 2,5 SD govorimo o nizki kostni masi ali osteopeniji (preglednica 1) (4).

POVZETEK

Osteoporozni zlomi so pomemben vzrok invalidnosti in smrti. Lahko jih učinkovito preprečimo, če zdravimo posameznike z visokim tveganjem za zlom. V prvi vrsti so to bolnice in bolniki po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka. Pri drugih ženskah po menopavzi in moških po petdesetem letu se odločimo za ali proti zdravljenju s pomočjo kliničnih dejavnikov dejavnikov tveganja za zlome, ki jih vnesemo v računalniški algoritem FRAX ali pa na podlagi meritve mineralne kostne gostote z upoštevanjem starosti in spola preiskovanca.

KLJUČNE BESEDE:

denzitometrija, menopavza, osteoporozna, tveganje za zlom.

ABSTRACT

Osteoporotic fractures are a major cause of disability and death. They can be effectively prevented, if we treat individuals at high risk of fracture. Primarily, all patients who sustained an osteoporotic vertebral or hip fracture should receive treatment. Other postmenopausal women and men over fifty years should have their fracture risk assessed using clinical factors, which are entered into the computer-driven FRAX algorithm. The measurement of bone mineral density could also be used, but age and sex of subjects should be also considered, when interpreting the result.

KEY WORDS:

densitometry, fracture risk, menopause, osteoporosis.

2 POGOSTNOST

Vsaka tretja 50-letna ženska oz. vsak šesti enako star moški bosta do konca življenja utrpela vsaj en osteoporozni zlom (1). Osteoporozna postaja zaradi pogostnosti osteoporoznih zlomov eden glavnih zdravstvenih problemov razvitih družb. V letu 2010 smo v Evropski skupnosti za oskrbo tovrstnih zlomov porabili 39 milijard evrov, v Sloveniji pa 55 milijonov evrov (5). Najpogostejši osteoporozni zlomi so zlom zapestja, vretenc, kolka in proksimalne nadlahtnice. Njihovo število



Preglednica 1: Epidemiološka opredelitev osteoporoze (Svetovna zdravstvena organizacija, 1994) (4).

Table 1: Epidemiologic definition of osteoporosis (World Health Organization, 1994) (4).

Mineralna kostna gostota (MKG)	Kriterij
normalna	T-vrednost ≥ 1 SD
osteopenija (nizka kostna masa)	T-vrednost $> -2,5$ SD in $< -1,0$ SD
osteoporoza	T-vrednost $\leq -2,5$ SD
huda osteoporoza	T-vrednost $\leq -2,5$ SD in osteoporozni zlom

Legenda: T-vrednost – primerjava izmerjene MKG s povprečno največjo MKG v mladosti, glede na raso in spol; SD – standardna deviacija.

strmo narašča po 70. letu. Zlomi zapestja se običajno pojavljajo med 50. in 60. letom, zlomi vretenc med 60. in 70. letom, povprečna starost pri zlomu kolka je 79 let. Največ je zlomov vretenc, medtem ko sta deleža zlomov zapestja in kolka približno enako zastopana. Število zlomov pri ženskah je nekajkrat večje kakor pri moških, ženske imajo namreč običajno nižjo kostno maso in živijo dlje. Pet let po zlomu kolka ali vretenca je smrtnost približno 20 odstotkov višja, kot bi pričakovali glede na starost, že v prvem letu po zlomu kolka pa umre do 20 odstotkov bolnikov, zlasti moških. Nič manj pomembno ni, da osteoporoza z zlomi spremeni življenje starejših oseb, ga zaznamuje z izgubo samostojnosti, pokretnosti in napravi manj kakovostnega (1, 2).

ALI STE VEDELI?

- Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kosti. Klinično jo najbolje opredelimo kot povečano tveganje za zlom.
- Osteoporozni zlomi nastajajo že zaradi sile, enake ali manjše kot pri padcu s stojne višine.
- Najpogostejši so zlomi zapestja, vretenc, kolka in proksimalne nadlahtnice.

3 DEJAVNIKI TVEGANJA

Tveganje za nastanek osteoporoze je v veliki meri odvisno od največje kostne mase, dosežene v mladosti, in od hitrosti izgube kosti med staranjem. Z vsako dekada se tveganje podvoji, nastanek osteoporoze pa pospešijo pre zgodnja menopavza, obdobja amenoreje (> 12 mesecev), genetski dejavniki, kot so osteoporozni zlom kolka pri starših, bela ali azijska rasa in ženski spol ter nezdrave življenjske navade, kot npr. telesna neaktivnost, malo kalcija v

prehrani ($< 0,5$ g/dan), pitje alkohola (> 14 enot/teden) in kajenje. Negativno vplivajo tudi majhna telesna teža (< 60 kg), kronične bolezni jeter, ledvic, revmatoidni artritis, hipertiroza in razna zdravila, predvsem glukokortikoidi (1). Glavni dejavniki tveganja za zlom so starost, majhna mineralna kostna gostota (MKG), majhna telesna teža, predhodni osteoporozni zlomi, zlom kolka pri starših in pospešena razgradnja kosti. Zmanjšanje MKG za samo eno standardno deviacijo pomeni 2- do 3-krat večje tveganje za zlom. Bolniki z osteoporozo, ki so že utrpeli zlom, imajo do 10-krat večje tveganje za dodatne zlome.

Ni zloma brez padca. Izjema je delovanje gravitacije pri posedanju vretenc. Zmanjšana koordinacija gibov, nestabilnost (zaradi bolezni ali zdravil, posebno benzodiazepinov) in nagnjenost k padcem so zato pomembni dejavniki tveganja za zlom (1, 2, 6).

4 RAZDELITEV OSTEOPOROZE

Ločimo primarno in sekundarno osteoporozo. Primarna osteoporoza je bolj pogosta in nastane po menopavzi oz. v starosti. Zelo redko se pojavi primarna osteoporoza pri otrocih, adolescentih in mladih odraslih, izredno redko v nosečnosti.

Najpomembnejše bolezni, ki povzročajo sekundarno osteoporozo so različne endokrine bolezni (hipogonadizem, hipertiroza, hiperparatiroidizem, hiperkorticism, sladkorna bolezen), bolezni prebavil (stanje po gastrektomiji, celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, primarna biliarna ciroza), hematološke (difuzni plazmocitom, sistemska mastocitoza, limfoproliferativne in mieloproliferativne bolezni, Gaucherjeva bolezen) in revmatološke bolezni ter bolezni vezivnega tkiva (revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis). Sekundarna osteoporoza se razvije tudi po dolgotrajni imobilizaciji, za-

radi anoreksije nervose, hiperkalciurije, kronične obstruktivne pljučne bolezni, transplantacije, kroničnega alkoholizma ali HIV. Tudi glukokortikoidi, ščitnični hormoni v previsokih odmerkih, zaviralci aromataze, analogi GnRH, antikonvulzivi, metotreksat, ciklosporin, heparin in antiretrovirusna zdravila pomembno škodijo kostem (1, 7).

ALI STE VEDELI?

- Primarna osteoporozo nastane v glavnem po menopavzi ali v starosti.
- Sekundarna osteoporozo je posledica različnih bolezni in zdravil, ki škodijo kostem.

5 KLINIČNA SLIKA

Osteoporozo imenujemo tiha bolezen, saj do prvega zloma večinoma nima simptomov in znakov. Ob kompresijskem zlomu vretenca se pojavi močna bolečina, ki se med gibanjem stopnjuje. Običajno pride do zlomov med sedmim prsnim in petim ledvenim vretencem. Značilno zanje je, da jih povzročijo že majhne telesne obremenitve, npr. dvigovanje lažjih bremen, vstajanje iz sedečega položaja ali celo kašelj. Bolečina mine spontano po 4 do 6 tednih. Kasnejši dodatni zlomi vretenc vodijo do deformacije hrbtenice in kronične tope bolečine v hrbtu. Bolečina v hrbtu ni vedno sorazmerna s stopnjo osteoporoze. Kadar pride do postopne deformacije vretenc, je bolnik lahko povsem brez bolečin. Nevrološki zapleti ob zlomu vretenc so redki. Zaradi kompresijskih zlomov prsnih in ledvenih vretenc se zmanjša telesna višina tudi do 20 cm, nastane značilna torakalna kifoza. Če so zlomi vretenc številni, je hrbtenica tako močno ukrivljena, da rebra slonijo na zgornjem robu medenice (1, 2, 6). Najhujši zaplet osteoporoze je zlom kolka, ki nastane zaradi zmanjšanja kortikalnega in trabekularnega dela kosti. Ne nastane spontano, lahko pa že ob manjši poškodbi (1, 2).

6 DIAGNOZA

Za postavitev diagnoze zadošča osteoporozni zlom vretenca ali kolka (8, 9). Pred prvim zlomom lahko osteo-

porozo ugotovimo z merjenjem MKG s pomočjo dvoenergije rentgenske absorpcionometrije (DXA). MKG predstavlja namreč najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom. Izmerimo jo v področju najpogostejših in najpomembnejših osteoporoznih zlomov na ledveni hrbtenici in kolku, včasih tudi na podlakti. Ker je meritev zelo natančna, varna, hitra in dobro ponovljiva, omogoča tudi spremljanje sprememb MKG med zdravljenjem (8, 10). Novejše naprave DXA lahko dobro prikažejo morebitne osteoporozne zlome vretenc (ocenjevanje vretenčnih zlomov, VFA, angl. *Vertebral Fracture Assessment*) (2, 6, 8).

Rentgen je klasična metoda za oceno osteoporoznih zlomov vretenc. Če zlomov ni, lahko posumimo na osteoporozo šele v njeni napredovali fazi, ko izguba kostne mase znaša že približno 30 %. Zato tovrstno slikanje ni primerno za diagnozo osteoporoze, pač pa je potrebno bolnike z rentgensko vidno osteopenijo napotiti na DXA.

Vse druge klinične in laboratorijske preiskave napravimo v glavnem zato, da izključimo bolezni, ki jih lahko osteoporozo spremlja ali posnema (preglednica 4) (8, 9, 11).

Preglednica 2: Diagnostični postopek pri bolniku z osteoporozo (prirejeno po 8, 9, 11).

Table 2: Diagnostic procedure in a patient with osteoporosis (adapted from 8, 9, 11).

Obvezno
anamneza
klinični pregled
hemogram
kreatinin
kalcij, fosfat, alkalna fosfataza
aspartatna aminotransferaza (AST), alaninska aminotransferaza (ALT)
tirotropin (TSH)
proteinogram (če zlom vretenca)
testosteron (če kandidat za nadomeščanje)
Neobvezno
rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice
določanje označevalcev razgradnje in gradnje kosti
določanje 25-(OH) vitamina D
biopsija kosti po dvojnem označevanju s tetraciklini



7 TVEGANJE ZA ZLOM

V zadnjih letih so ugotovili, da samo z upoštevanjem izvida DXA, spregledamo večji del bolnikov, ki bodo utrpeli osteoporozni zlom. K tveganju za zlom namreč pomembno prispeva tudi kvaliteta kosti, ki je zaenkrat še ni moč enostavno izmeriti ali oceniti. Klinično jih lahko posredno ovrednotimo s podatki o dejavnih tveganja za zlom, ki so neodvisni od MKG. Obsežna analiza epidemioloških podatkov je pokazala, da sta najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom starost in spol, poleg tega pa še predhodni osteoporozni zlomi, indeks telesne mase, zlom kolka pri starših, kronična uporaba glukokortikoidov (metilprednizolon ali ekvivalent vsaj 4 mg dnevno vsaj tri mesece kadarkoli v življenju), kajenje, pretirano uživanje alkohola, revmatoidni artritis in drugi sekundarni vzroki osteoporozne. Njihov skupni vpliv na tveganje za zlom ovrednotimo s pomočjo računalniškega modela FRAX, ki je prosto dostopen na spletni strani shef.ac.uk/FRAX/. Uporabimo ga lahko za ženske po menopavzi in za moške nad 50 let ter izračunamo njihovo verjetnost za štiri glavne osteoporozne zlome (vretenca, kolk, zapestje, nadlahtnica) in ločeno za zlom kolka v naslednjih desetih letih (12, 13). Oceno tveganja za zlom s FRAX dodatno izboljšamo, če upoštevamo še TBS (angl. *trabecular bone score*), ki ga s pomočjo ustrezne programske opreme izračunamo z analizo odtenkov sivine (angl. *pixel gray level variations*) iz dvo-dimenzionalnega DXA posnetka ledvenih vretenc. TBS je posreden kazalec mikroarhitekture trabekularne kosti in neodvisen dejavnik tveganja za osteoporozne zlome (8).

ALI STE VEDELI?

- Osteoporozna do prvega zloma večinoma nima simptomov in znakov.
- Za postavitev diagnoze zadošča osteoporozni zlom vretenca ali kolka.
- Pred prvim zlomom lahko osteoporozo ugotovimo z merjenjem mineralne kostne gostote (MKG) s pomočjo dvoenergijske rentgenske absorpcijometrije (DXA).
- Kvaliteto kosti, ki prav tako pomembno prispeva k tveganju za zlom, ocenimo posredno s pomočjo kliničnih dejavnikov tveganja za zlom, ki so vključeni v FRAX.

8 KLINIČNI PRISTOP

Anamneza pri ženskah mora vsebovati podatke o njihovi generativni funkciji, o porodih, dojenju, menstrualnem ciklu, nastopu menopavze in znamenjih klimakterija. Vse bolnike je treba povprašati o boleznih prebavil, jeter in ledvic, zbrati podatke o ledvičnih kamnih, številu in časovnem zaporedju prebolelih zlomov kosti ter uživanju zdravil. Pozorni moramo biti na uživanje hormonskih pripravkov (glukokortikoidov, ščitničnih ali spolnih hormonov, tudi kontraceptivov, antiandrogenov, zaviralcev aromataze) in antikonvulzivov. Pomembne so prehrabne navade, pri čemer poskušamo vsaj približno opredeliti povprečni dnevni vnos kalcija (količino mleka in mlečnih izdelkov). Zanima nas način življenja, zabeležimo npr. obseg redne telesne vadbe, uživanje alkohola in kajenje. Iz družinske anamneze je pomemben podatek o pojavljanju osteoporozne in zlasti o osteoporoznih zlomih pri starših (1, 2, 8, 9).

Izrazito slabše počutje, pomanjkanje apetita in izguba telesne teže opozarjajo na navzočnost drugih bolezni. Bolnik z močno izraženo osteoporozo, celo tak s številnimi kompresijskimi zlomi vretenc, ne daje vtisa, da je hudo prizadet, tudi ne navaja splošne slabosti in le redko izgublja telesno težo (7).

Pri kliničnem pregledu izmerimo telesno višino, opišemo ukrivljenost hrbtenice in iščemo znake, značilne za bolezni, ki jih osteoporozna samo spremlja. Če se bolnik zmanjša od mladosti za več kot 4 cm, moramo pomisliti, da je morda že prišlo do klinično nemega osteoporoznega zloma vretenca. Diagnostični postopek pri bolniku z osteoporozo je prikazan v preglednici 4. Pri primarni osteoporozni so vsi obvezni laboratorijski parametri v mejah normalnih vrednosti (8, 9, 11). Nativno rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice prikaže klinično neme osteoporozne zlome enega ali več vretenc. Ločimo kompresijske, impresijske in klinaste zlome, ki jih lahko semikvantitativno razdelimo v tri stopnje. Za osteoporozni zlom vretenca gre, če se njegova višina zniža za vsaj 20 % (14).

9 KOMU PREDPISATI ZDRAVILA ZA OSTEOPOROZO?

Največ zlomov bomo preprečili, če bomo zdravili tiste bolnike z osteoporozo, ki so za zlome najbolj ogroženi. Pri

tem si pomagamo z izračunom tveganja za zlom, ki nam ga prikaže računalniški program FRAX. Prag za zdravljenje je odvisen od več dejavnikov, tudi ekonomskih, ki so različni po državah (8).

Kriteriji za uvedbo zdravil v Sloveniji so:

- 1) osteoporozni zlom vretenca ali kolka,
- 2) visoko tveganje za zlom glede na FRAX – zdravilo uvedemo, če je izračunano tveganje za glavne osteoporozne zlome (kolk, vretence, nadlahtnica, zapestje) v naslednjih 10-letih > 20 % in/ali če je tveganje za zlom kolka > 5 %,
- 3) znižana MKG, izmerjena z DXA, pri čemer moramo upoštevati tudi starost in spol preiskovanca (9).

10 SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Bolnike z osteoporozo kontroliramo na eno do dve leti. Med usmerjeno anamnezo jih povprašamo o morebitnih zlomih in padcih, pa tudi o prenašanju zdravil. Bolnika pregledamo in mu izmerimo telesno višino. Pomembno je zmanjšanje telesne višine nad 4 cm od mladosti in/ali nad 2 cm od vrednosti pred letom dni, saj je lahko posledica osteoporoznih zlomov vretenc. Dokažemo jih z rentgenskim slikanjem (1, 8, 9).

Zdravljenje osteoporoze običajno spremljamo z DXA. Ugodno je, če ostaja MKG glede na izhodišče stabilna ali se celo zveča. Za neuspeh zdravljenja gre, če s kontrolnim merjenjem izmerimo zmanjšanje MKG, ki je večje od n-pake meritve. V klinični praksi to pomeni odklon navzdol na kolku ali ledveni hrbtenici za vsaj 4 ali 5% (9, 15).

Odgovor na zdravilo in sodelovanje bolnika lahko ocenimo tudi z določitvijo označevalcev kostne prenove že po treh do šestih mesecih zdravljenja. Kot označevalec kostne razgradnje uporabimo C-telopeptid kolagena tipa I (CTX), za opredelitev kostne izgradnje pa N-terminal propeptida prokolagena tipa I (PINP) (16). Rutinsko določanje označevalcev kostne prenove zaenkrat ni priporočeno (8, 9).

11 SKLEP

Osteoporoza prizadene številne ženske v menopavzi in tudi nekatere starejše moške. Zaradi vse daljše življenjske

dobe in staranja prebivalstva se lahko njena pojavnost v naslednjih desetletjih še znatno poveča in postane neobvladljiv klinični in finančni problem, ki ga lahko rešijo le zgodnja diagnoza z oceno tveganja za osteoporozni zlom, ustrezna preventiva in učinkovito zdravljenje.

12 LITERATURA

1. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155–70.
2. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(3):254–62.
3. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439–43.
4. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137–41.
5. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2):137.
6. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377(9773):1276–87.
7. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):R131–151.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44.
9. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Sever MJ, Čokolič M, Zavrtnik A. Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. *Zdr Vestn.* 2013;82(4):207–17.
10. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol.* 2009;71(3):406–14.
11. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can Med Assoc J.* 2010;182(17):1864–73.
12. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581–9.
13. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395–411.
14. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11(6):707–30.



15. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769–74.
16. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):908-923.

FARMAKOTERAPIJA OSTEOPOROZE PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPOROSIS

AVTOR / AUTHOR:

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

JZ Lekarne Ptuj, Trstenjakova ulica 9, 2250 Ptuj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetka.korpar@lekarnе-ptuj.si

ALI STE VEDELI?

- Najpogostejši osteoporozni zlomi so zlomi vretenc, kolka, zapestja in nadlahtnice.
- Trajanje zdravljenja osteoporoze je odvisno zlasti od bolnikovega tveganja za zlom in vrste zdravila.
- Po ukinitvi denosumaba pride do hitre izgube mineralno kostne gostote in povečanega tveganja za zlome vretenc, kar lahko preprečimo z uvedbo bisfosfonata za leto do dve po ukinitvi denosumaba.
- Pri starejših ženskah (nad 60 let) in ženskah, ki so že več kot 10 let po menopavzi, se hormonsko zdravljenje praviloma ne uporablja.

1 UVOD

Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kostnine, za katero je značilna povečana lomljivost kosti. Glede na vzrok ločimo primarno in sekundarno obliko osteoporoze. Primarna se pojavlja pri obeh spolih, ne glede na starost, najpogosteje pa pri ženskah po menopavzi. Sekundarna je posledica drugih obolenj ali uporabe določenih zdravil. Za bolnike z osteoporozo je značilno, da nimajo kliničnih znakov, prvi znak bolezni je bolečina ob zlomu kosti. Zlomi kosti nastanejo že pri majhni po-

POVZETEK

Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kostnine. Za preprečevanje in tudi med zdravljenjem so nujni nefarmakološki ukrepi. Zdravila za zdravljenje osteoporoze delimo na zaviralce kostne razgradnje (se večinoma uporabljajo) in osteoanabolna zdravila. V Sloveniji se trenutno predpisujejo predvsem denosumab in bisfosfonati. Cilj zdravljenja je preprečevanje zlomov. Pri izbiri zdravila upoštevamo dokazano učinkovitost zdravil, ocenjeno tveganje za zlome in druge značilnosti bolnika. Celokupna varnostna profila bisfosfonatov in denosumaba sta dobra. Priporočeno trajanje zdravljenja s peroralnimi bisfosfonati je 5 - 10 let in z denosumabom do 10 let. Po ukinitvi denosumaba pride do hitre izgube mineralno kostne gostote in povečanega tveganja za zlome vretenc, kar lahko preprečimo z uvedbo bisfosfonata za leto do dve po ukinitvi denosumaba. Glukokortikoidi, zaviralci aromataze in antiandrogeno zdravljenje pogosto povzročajo sekundarno osteoporozo.

KLJUČNE BESEDE:

osteoporoza, farmakoterapija, zdravljenje, zdravila

ABSTRACT

Osteoporosis is the most prevalent metabolic bone disease. Non-pharmacological interventions are important not only for its prevention, but also during treatment. Pharmacologic agents for treatment of osteoporosis are classified as either antiresorptive (most commonly used) or osteoanabolic. Denosumab and bisphosphonates are currently the most commonly prescribed osteoporosis drugs in Slovenia. The goal of the treatment for osteoporosis is to reduce the risk of fracture. Drug efficacy, estimated fracture risk and other clinical characteristics are taken into account when choosing the drug. Bisphosphonates and denosumab overall drug safety profiles are good. Recommended treatment duration is 5-10 years for peroral bisphosphonates and 10 years for denosumab, respectively. Denosumab discontinuation is associated with a rapid loss of bone mineral density and increased risk of vertebral fractures. A bisphosphonate prescribed after denosumab discontinuation could reduce this risk. Glucocorticoids, aromatase inhibitors and the antiandrogen treatment may lead to secondary osteoporosis.

KEY WORDS:

osteoporosis, pharmacotherapy, treatment, drugs



škodbi, ob padcu s sedne ali stojne višine, pa tudi ob odsotni poškodbi. Najpogostejši osteoporozni zlomi so zlomi vretenc, kolka, zapestja in nadlahtnice. Za ženske po 50. letu starosti so značilni predvsem zlomi vretenc in zapestja, zlomi kolka pa za starejše ženske po 70. letu. Podobno velja za moške, le da je pri njih incidenca zlomov zapestja vseskozi majhna. Glavni cilj preventive in zdravljenja osteoporoze je **preprečevanje zlomov** (1-3). Na kosti ugodno vplivajo telesna vadba, zadosten vnos kalcija, vitamina D in beljakovin, neugodno pa kajenje in pretirano pitje alkohola (1-3).

2 KLJUČNA ZDRAVILA

Ključna zdravila za zdravljenje osteoporoze so: (i) **zaviralci kostne razgradnje** oz. antiresorptivi (bisfosfonati, denosumab, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev in hormonsko zdravljenje) ter (ii) **osteoanabolna** zdravila (teriparatid). Bisfosfonati (alendronat, risedronat, zoledronska kislina), denosumab in teriparatid zmanjšajo relativno tveganje za zlome vretenc za 40-70 % in 20-40 % za nevretenčne zlome. Za antiresorptive to pomeni, da moramo zdraviti 15-25 ljudi, da preprečimo en zlom vretenca v treh letih zdravljenja (število oseb, ki jih moramo zdraviti, da dosežemo en odziv na zdravljenje v primerjavi s placebom, angl. *number needed to treat*, NNT) (4). Upoštevati pa moramo, da se z naraščanjem incidence/tveganja (npr. s starostjo), NNT zmanjšuje (5). Največ kliničnih raziskav je za zdravljenje **pomenopavzne osteoporoze**, priporočila za druge skupine bolnikov so pogosto izpeljana iz teh. Pri izbiri zdravila upoštevamo dokazano učinkovitost zdravila (preglednica 1). Med zdravljenjem je treba **zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D**.

2.1. BISFOSFONATI

Bisfosfonati so močni zaviralci kostne razgradnje, ki se zaradi velike afinitete do hidroksiapatita kopičijo v kosteh. So najpogosteje predpisovana zdravila za zdravljenje osteoporoze. Z endocitozo vstopijo v osteoklaste, kjer zavrejo ključni encim mevalonatne poti, čemur sledi zavrtje delovanje osteoklastov in njihova apoptoza (3). Alendronat, risedronat in zoledronska kislina dokazano zmanjšujejo tveganje za zlome vretenc, kolka in nevretenčne zlome, ibandronat pa le za zlome vretenc (preglednica 1) (6).

Preglednica 1: Protizlomna učinkovitost zdravil za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze ob hkratni uporabi kalcija in vitamina D po podatkih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (2, 6). **Table 1:** Anti-fracture efficacy of drugs for postmenopausal osteoporosis when given with calcium and vitamin D, as derived from randomised placebo controlled trials (2, 6).

	Zlomi vretenc	Nevretenčni zlomi	Zlomi kolka
alendronat	+	+	+
risedronat	+	+	+
ibandronat	+	+*	-
zoledronska kislina	+	+	+
HZ	+	+	+
raloksifen	+	-	-
denosumab	+	+	+
teriparatid	+	+	-

Legenda: + dokazana učinkovitost; - ni podatkov; HZ-hormonsko zdravljenje; *-v podskupini bolnikov (naknadna analiza).

Bisfosfonati se dajejo peroralno ali intravensko. Peroralni imajo zelo majhno biološko uporabnost (< 1 %), zato je pomembno, da jih bolniki uporabljajo pravilno. Svetuje se jemanje na tešče z večjim kozarcem vode. Vsaj pol ure (za ibandronat eno uro) po tem naj bo bolnik v pokončnem položaju in naj ne uživa hrane in drugih zdravil, priporoča se pitje le navadne vode (7). Tako se izognemo neželenim učinkom v zgornjih prebavilih in izboljšamo absorpcijo. Ob neprenašanju, slabi učinkovitosti ali nerednem jemanju peroralnih oblik se lahko odločimo za parenteralno aplikacijo (ibandronat in zoledronska kislina). Aplikacija zoledronske kisline poteka v kratki intravenski infuziji enkrat letno, pogoste so infuzijske reakcije podobne gripi, ki jih lahko zdravimo s paracetamolom (8).

Celokupni varnostni profil bisfosfonatov je dober, neželeni učinki so zbrani v preglednici 2. Trdnih dokazov o povezavi bisfosfonatov z večjo pojavnostjo raka požiralnika ni. Huda, vendar zelo redka zapleta zdravljenja z bisfosfonati, sta osteonekroza čeljusti in atipični zlom stegenice. **Osteonekroza čeljusti** je razgaljenje kostnine na čeljustnici, ki se ne zaceli v osmih tednih po odkritju. Pojavnost pri bolnikov, ki se zdravijo z bisfosfonati zaradi osteoporoze, je le malo večja kot v splošni populaciji (< 0,001 %). To je pogostejši zaplet pri bolnikih z rakavimi obolenji, ki več let prejemajo parenteralne bisfosfonate v odmerkih, ki so vsaj 10-krat večji kot pri zdravljenju osteoporoze (8, 9). Invazivni zobozdravstveni posegi in slaba ustna higiena lahko k temu

prispevajo (10). Lahko se priporoča začasna opustitev zdravljenja z bisfosfonati pri vstavljanju zobnih vsadkov ali ekstrakciji zob in uporabo topikalnih protimikrobnih pripravkov po posegih (8-10). Največje tveganje za osteonekrozo čeljusti ima zoledronska kislina (11). **Atipični zlomi stegenice** so domnevno povezani s pretirano zavoro kostne preнове pri dolgotrajnem zdravljenju z bisfosfonati, vendar je absolutno tveganje pri zdravljenju do 5 let izjemno majhno 3,2-50 primerov na 100.000 oseb-let. S trajanjem zdravljenja pojavnost narašča in je po 8-10 letih 1/1000 (4, 8, 10). Podatki o potencialnem vplivu bisfosfonatov na pojavnost **atrijske fibrilacije** so nasprotujoči. Tveganje je pri peroralnih oblikah majhno, če sploh. Je pa morebiti pomembno, kot so pokazale raziskave, pri parenteralni aplikaciji, zlasti zoledronske kisline. Zato se svetuje previdnost pri uporabi parenteralnih oblik bisfosfonatov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali s hudo boleznijo srca (6, 9).

2.2. DENOSUMAB

Denosumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo proti ligandu RANK (RANKL). Preprečuje vezavo RANKL na receptorje na površini osteoklastov in tako zavira njihovo dozorevanje, delovanje in preživetje. Je močan zaviralec kostne resorpcije, ki zmanjša tveganje za vse vrste zlomov (11). Pri osteoporozi se aplicira kot subkutana injekcija vsakih 6 mesecev, ob tem je treba spremljati serumsko koncentracijo kalcija. Prilagajanje odmerjanja pri zmanjšanem delovanju ledvic načeloma ni potrebno (za razliko od bisfosfonatov), vendar je potrebna večja previdnost glede **hipokalcemije**. Po ameriških smernicah se uporaba denosumaba pri dializnih bolnikih ali pri kronični ledvični bolezni stopnje 5 ne priporoča (12). Neposrednih primerjalnih študij učinkovitosti z drugimi zdravili za zdravljenje osteoporoze še ni. Resni neželeni učinki denosumaba so: hipokalcemija, atipični zlom stegenice in osteonekroza čeljusti (preglednica 2) (8, 13). Glede na omejitve zavarovalnice se ga lahko predpiše: ob neprenašanju oz. neučinkovitosti bisfosfonatov ali bolnicam po 70. letu starosti.

2.3. SELEKTIVNI MODULATORJI ESTROGENSKIH RECEPTORJEV

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev so šibkejši antiresorptivi, agonisti in antagonisti estrogenskih receptorjev, odvisno od tarčnega tkiva; na kosti imajo agonistično delovanje. Najbolj široko uporabljen iz te skupine je **raloksifen**. Raloksifen dokazano zmanjšuje le tveganje za zlome

vretenc, zato ni primerno zdravilo za starejše bolnice, ki so ogrožene tudi za zlom kolka. Zmanjša tudi tveganje za raka dojke in je tako možna izbira pri mlajših ženskah po menopavzi z večjim tveganjem za ta rak. Neželeni učinki raloksifena so zlasti srčno-žilni (preglednica 2). Raloksifen se ne sme uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje osteoporoze pri ženskah pred menopavzo (pri teh celo zniža mineralno kostno gostoto (MKG) (6).

2.4. HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Hormonsko zdravljenje je bilo prvo antiresorptivno zdravljenje. Estrogeni namreč zmanjšajo tveganje za zlome. Raziskava *Women's Health Initiative* iz leta 2002 na več kot 16000 pomenopavznih ženskah pa je pokazala, da dolgoročno tveganja pri tem zdravljenju odtehtajo koristi, povečano je tveganje za koronarno bolezen srca, možgansko kap in raka dojke ter v manjši meri za demenco. Za mlajše ženske takoj po menopavzi se lahko predpiše za lajšanje vazomotornih simptomov, hkrati pa koristi kostem. Za starejše ženske (> 60 let) in ženske, ki so že več kot 10 let v menopavzi, pa se praviloma ne uporablja (6, 8).

2.5. TERIPARATID

Teriparatid je osteoanabolno zdravilo, aktivni del molekule humanega rekombinantnega **parathormona** (PTH). Predpisuje se po individualni obravnavi na strokovnih konzilijih v Univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani in Mariboru. Preprečuje vretenčne in nevretenčne zlome. Predpišejo ga bolnikom z zelo visokim tveganjem za zlome, ki npr. utrpijo osteoporozni zlom po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja osteoporoze. Uporablja se ga v obliki vsakodnevnih podkožnih injekcij za obdobje do dveh let. Trajanje zdravljenja s teriparatidom je časovno omejeno, ker ni na voljo dlje trajajočih raziskav, zaradi teoretičnega tveganja za osteosarkom (sicer dokazano samo na živalskih modelih pri precej večjih odmerkih teriparatida) (8, 14).

3 PORABA ZDRAVIL V SLOVENIJI

V zadnjem desetletju je v Sloveniji prišlo do velikih sprememb pri zdravljenju osteoporoze. Trenutno se predpisujejo predvsem denosumab in bisfosfonati. Denosumab je prišel na slovenski trg leta 2011, od takrat poraba ves čas močno

Preglednica 2: Neželjeni učinki zdravil za zdravljenje osteoporoze (10).
Table 2: Adverse effects of osteoporosis medications (10).

	Neželjeni učinki
bisfosfonati	<ul style="list-style-type: none"> • pogosti: simptomi v zgornjih prebavilih (peroralna aplikacija), reakcije akutne faze (i.v. aplikacija) • občasni: mišično-skeletne bolečine • redki: vnetje oči, atipični zlom stegenice, osteonekroza čeljusti
denosumab	<ul style="list-style-type: none"> • občasni: kožni izpuščaj • redki: celulitis, atipični zlom stegenice, osteonekroza čeljusti
hormonsko zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> • bolečina v dojkah, glavobol, edemi
raloksifen	<ul style="list-style-type: none"> • pogosti: vazomotorni simptomi, mišični krči • občasni: venski trombembolizmi
teriparatid	<ul style="list-style-type: none"> • pogosti: mišični krči, hiperkalcemija, hiperkalciurija, hiperurikemija • občasni: ortostatska hipotenzija

narašča. Poraba bisfosfonatov je bila največja v letu 2009 in je v letu 2016 znašala le še 42 % porabe iz tega leta. Tudi poraba raloksifena, ki je dosegla vrh leta 2005, se je močno zmanjšala; v letu 2016 je namreč dosegla manj kot desetino takratne. Poraba teriparatida se povečuje, v letu 2016 je rast glede na predhodno leto znašala 14 %.

V starostni skupini 75-79 let je bila v letu 2016 največja poraba bisfosfonatov, v starostni skupini nad 80 let pa denosumaba. Med bisfosfonati je najpogosteje predpisana kombinacija alendronata in holkalciferola, sledita ibandronat in risedronat. Izdatki za zdravila za osteoporozo so bili največji v letu 2008, 12,9 milijona evrov, v letu 2016 so bili 6 milijonov evrov (od tega je bilo 65 % vseh izdatkov za denosumab). Do zmanjšanja stroškov je prišlo zaradi upadanja porabe bisfosfonatov in uvedbe generičnih zdravil (15). Nasploh je pri predpisovanju zdravil za zdravljenje osteoporoze treba upoštevati tudi stroškovno učinkovitost.

4 STAROSTNIKI

Pri mladih je absolutno število zlomov tako nizko, da je absolutno zmanjšanje števila zlomov majhno, zato je NNT visok, s starostjo se NNT zmanjšuje. Raziskav, ki bi proučevale zdravljenje osteoporoze pri (zelo) starih, je malo. Pri

starejših je treba upoštevati več dejavnikov za odločitev o zdravljenju ali nadaljevanju zdravljenja osteoporoze: (i) ocena tveganje za zlome (predhodni zlomi, nemobilnost, uporaba glukokortikoidov...), (ii) pripravljenost in sposobnost bolnika za jemanje zdravil, (iii) pričakovana življenjska doba in (iv) čas, ki je potreben za učinek zdravila. Zdravila za zdravljenje osteoporoze vplivajo na kostno maso, ne pa na druge dejavnike zlomov (padce, mišično maso). Upoštevati je treba, da učinek zdravil ni takojšen in se pokaže okvirno šele po 6 mesecih za zlome vretenc in po 18-24 mesecih za zlom kolka (16). Umirajočim bolnikom in bolnikom, pri katerih pričakujemo smrt prej kot v pol do enem letu, običajno ne predpisujemo preventivne terapije (16). Nepokretnih bolnikov praviloma aktivno ne zdravimo, vendar je treba poskrbeti za varnost pred zlomi, do katerih lahko pride tudi ob premikanju bolnika ali padcu s postelje (17).

5 SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Zdravljenje osteoporoze je dolgotrajno in ne vedno uspešno, velik problem je **neadherenca** pri jemanju zdravil. Zlasti pri spodbujanju le-te moramo imeti pomembno vlogo tudi farmacevti! Spremljanje zdravljenja ni tako preprosto kot pri sladkorni bolezni ali arterijski hipertenziji. Uporablja se merjenje MKG in biokemijski kazalci kostne preнове;

za gradnjo kosti N-terminalni propeptid prokolagena tipa I (PINP) in za kostno razgradnjo C-terminalni telopeptid kolagena tipa I (CTX). Slednji se pri uspešni terapiji spremenijo že v treh do šestih mesecih zdravljenja, vendar se v klinični praksi redkeje uporabljajo. MKG se pri uspešnem antiresorptivnem zdravljenju počasi povečuje, spremembe je težko zaznati (približno 2% letno, napaka meritve MKG pa je 1-2%). Ocena uspešnosti zdravljenja s spremembo MKG z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA) pogosto ni zanesljiva, pri bisfosfonatih je MKG smiselno določati šele po več letih, npr. 5 letih zdravljenja (6, 8, 18).

6 TRAJANJE ZDRAVLJENJA

Trajanje zdravljenja, razen za teriparatid, ni jasno opredeljeno in je odvisno predvsem od bolnikovega tveganja za zlom in od vrste zdravila. V splošnem je opisano v preglednici 3, je pa pogosto individualizirano. Bisfosfonati se zadržijo v kosti in imajo zato še nekaj časa po ukinitvi ugodne učinke na kosti (zoledronska kislina > alendronat > risedronat). Bolnike z majhnim tveganjem za zlome običajno zdravimo s peroralnimi bisfosfonati pet let, z zoledronsko kislino tri leta, nato lahko zdravljenje prekinemo za dve do tri leti (t.i. *drug holiday*) in ga glede na oceno tveganja za zlom ponovno uvedemo. Pri bolnikih z večjim tveganjem za zlome po začetnem zdravljenju (npr. zlomi ali T-vrednost še vedno pod < -2,5 SD) se lahko zdravljenje podaljša ali se uvede drugo zdravilo brez vmesne prekinitev (10).

Pri drugih antiresorptivih in teriparatidu pa podaljšane zaščitnega učinka na kosti po ukinitvi ni, zato se, vsaj začasno, priporoča preklon na bisfosfonate (4). Pri **denosumabu** pride po ukinitvi najhitreje do povratne pospešitve kostne preнове in povečanega tveganje za zlome vretenc (že po drugem odmerku denosumaba) (19). Čeprav to še ni potrjeno v večjih kliničnih študijah, se naj šest mesecev po zadnji aplikaciji denosumaba uvede za eno do dve leti drugo antiresorpcijsko zdravilo, običajno bisfosfonat (6, 8). Pri denosumabu zato velik poudarek na adherenci in redni aplikaciji zdravila!

Kombinirana oz. sočasna terapija z različnimi zdravili se v splošnem trenutno ne priporoča (10). Če zdravljenje ni uspešno, izključimo sekundarne vzroke osteoporoze, preverimo adherenco, vnos kalcija in vitamina D (20). Priporoča pa se **sekvenčno oz. zaporedno** zdravljenje. Zdravila lahko menjujemo po načelu, da šibki antiresorptiv

zamenjamo z močnejšim, peroralnega s parenteralnim, močan antiresorptiv pa z zdravilom, ki ima drugačen način delovanja (8). Pri bolnikih z velikim tveganjem za zlome začnemo zdravljenje z anabolnim zdravilom. V splošnem se zaradi večje učinkovitosti osteoanabolna zdravila uporabljajo pred antiresorptivi in ne obratno.

7 ZDRAVILA, KI LAHKO POVZROČAJO OSTEOPOROZO

Zdravstveni delavci velikokrat ne pomislimo, da lahko določena zdravila (tudi široko uporabljena) prispevajo k izgubi MKG. Takšna zdravila (z največ dokazi) so **glukokortikoidi, zaviralci aromataze in antiandrogeno zdravljenje**. Za obravnavo bolnikov z glukokortikoidno osteoporozo imamo strokovna stališča Združenja endokrinologov (21), tudi za zdravljenje z zaviralci aromataze (22) in z antiandrogeni (23) obstajajo priporočila. Druga zdravila, ki negativno vplivajo na kosti, so: zaviralci protonske črpalke (ZPČ), določeni antiepileptiki, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotoninina, zaviralci kalcinevrina, heparin, varfarin, supresijsko zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Za ta zdravila jasnih priporočil/smernic ni; svetuje se spremljanje, ocena tveganja za zlome, ustrezen vnos kalcija in vitamina D in drugi nefarmakološki ukrepi, morebitna menjava zdravila, krajše trajanje uporabe ali nižji odmerki. Za ZPČ so alternativa antagonisti histaminskih receptorjev, za nadomeščanje kalcija ob zdravljenju z ZPČ je bolje izbrati kalcijev citrat namesto kalcijevega karbonata. Antiepileptiki, ki inducirajo jetrni encimski sistem citokrom P450, in tudi valproat, po trenutnih podatkih predstavljajo tveganje za metabolno kostno bolezen. Novejši antiepileptiki (lamotrigin, levetiracetam) tovrstnega negativnega vpliva na kosti nimajo (24).

Preglednica 3: Trajanje zdravljenja osteoporoze (2).

Table 3: Duration of osteoporosis treatment (2).

Zdravilo	Priporočeno trajanje zdravljenja
alendronat, risedronat, ibandronat	5-10 let
zoledronska kislina	3-6 let
raloksifen	do 8 let
denosumab	do 10 let
teriparatid	2 leti (enkrat v življenju)
hormonsko zdravljenje	4-5 let



8 SKLEP

Osteoporoza glede na daljšanje življenjske dobe predstavlja vse večji zdravstveni in socialno-ekonomski problem, zato je nujno pravočasno preventivno svetovanje o nefarmakoloških ukrepih ter presejanje populacije na visoko tveganje za osteoporozni zlom. Ob zdravljenju pa spodbujanje adherence pri jemanju zdravil in zagotoviti zadosten vnos vitamina D in kalcija. Več odprtih vprašanj je še glede spremljanja in trajanja zdravljenja ter optimalnih zaporedij zdravil.

9 LITERATURA

- Kocjan T, Eržen Govc J. *Protokol vodenja bolnikov z osteoporozo: Slovensko osteološko društvo*; 2016.
- Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Sever Jensterle M, Čokolič M, Zavrtnik A. *Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. Slovenian Medical Journal* 2013; 82: 207-217.
- Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT et al. *Postmenopausal osteoporosis. Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16069.
- Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhauser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D et al. *Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVO/ASCO. Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14484.
- the NNT. <http://www.thennt.com/nnt/bisphosphonates-for-fracture-prevention-in-post-menopausal-women-with-prior-fractures-or-very-low-bone-density/>. Dostop: marec 2019.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int* 2019; 30: 3-44.
- Centralna baza zdravil www.cbz.si. Dostop: 19.3.2019.
- Kocjan T. *Sodobno zdravljenje osteoporoze. Izbrana poglavja iz interne medicine* 2017. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana; 2017.
- Podatkovna baza UpToDate. *Risks of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis*. Dostop: 19.3.2019.
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. *Osteoporosis. Lancet* 2019; 393: 364-376.
- Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK et al. *Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P T* 2018; 43: 92-104.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. *American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016. Endocr Pract* 2016; 22: 1-42.
- Podatkovna baza UpToDate. *Denosumab for osteoporosis*. Dostop: 19.3.2019.
- Podatkovna baza UpToDate. *Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein analogs for osteoporosis*. Dostop: 19.3.2019.
- Furst J, Samaluk V. *Poraba zdravil za osteoporozo. VI. osteološki dnevi. Univerzitetni klinični center Maribor*; 2017.
- Saez-Lopez P, Etxebarria-Foronda I, Mesa Lampre MP, Alonso Garcia N, Sanchez Hernandez N. *Efficacy, cost, and aspects to take into account in the treatment of osteoporosis in the elderly. Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.1011.1007>.
- Dugue G, PKiel D. *Osteoporosis in older persons. 2nd ed: Springer*; 2016.
- Mencej Bedrač S, Ostanek B, Mlakar V, Zupan J, Kocjan T, Preželj J et al. *Sodobni pogled na nastanek osteoporoze. Farmaceutski vestnik* 2012; 63: 269-278.
- Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. *Stopping Denosumab. Curr Osteoporos Rep* 2019; 17: 8-15.
- Podatkovna baza UpToDate. *Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women*. Dostop: 19.3.2019.
- Kocjan T, Sever Jensterle M, Preželj J. *Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. Slovenian Medical Journal* 2018; 87: 453-460.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY et al. *Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol* 2017; 7: 1-12.
- Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC et al. *Bone Health and Bone-targeted Therapies for Prostate Cancer: a Programme in Evidence-based Care - Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29: 348-355.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. *Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 185-202.

MAKRO-IN MIKROHRANILA PRI ZDRAVLJENJU OSTEOPOROZE

MACRO- AND MICRONUTRIENTS AT TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

1 UVOD

Med mikrohranila uvrščamo esencialne elemente, ki so nujni za normalen razvoj in delovanje organizma in jih običajno potrebujemo v količinah manjših od 100 mg dnevno ter vitamine, ki so heterogena skupina organskih spojin in jih je potrebno vnašati s hrano v mikrogramskih ali miligramskih dnevni količinah. Med mikrohranila uvrščamo mikroelemente: cink, selen, baker, kobalt, krom, molibden, mangan, bor in fluor in vitamine A, C, D, E, K in vitamine B kompleksa. Človek jih večinoma pridobi z rastlinsko hrano (1). Poleg mikrohranil potrebujemo tudi "makrohranila", ki jih moramo vnašati v telo v količinah večjih od 100mg in vključujejo: kalcij, fosfor, železo, natrij, magnezij, kalij in

POVZETEK

Na poroznost kostnega tkiva vplivajo različni dejavniki: spol, starost, teža, hormonski status, stanje mišic, genetsko ozadje in prehrana. Podajam pregled makro- in mikrohranil, ki pomembno vplivajo na delovanje kostnih celic in mineralizacijo kolagena. Prikazani so biokemijska vloga in rezultati kliničnih raziskav o osteoporozi za štiri glavna makrohranila: kalcij, vitamin D, fosfor in magnezij ter za štiri mikrohranila: vitamin C, vitamin K, fluor in cink. Navedeni so vnosi teh hranil, ki jih priporočata Evropska agencija za varno hrano in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Vnos omenjenih makro- in mikrohranil je nujen zato, da se kvaliteta kostnine ne slabša, vendar pa njene poroznosti na ta način ni mogoče zmanjšati. Obstajajo dokazi, da mikrohranila ojačajo učinke antiresorptivnega zdravljenja osteoporoze z zolendronatom. Lahko omilijo sekundarno osteoporozo kot neželen učinek pri drugih zdravljenjih. Pozitivni učinki mikrohranil so močnejši, če jih vnašamo skupaj in če jih kombiniramo z ustrezno fizično aktivnostjo.

Ključne besede:

KLJUČNE BESEDE:

povprečne potrebe, esencialni elementi, elementi v sledovih, vitamini

ABSTRACT

The porosity of the bone tissue is affected by different factors: gender, age, weight, hormonal status, muscle condition, genetic background and diet. The aim of this paper is to review the macro- and micronutrients, which significantly affect the function of the bone cells and mineralization of the bone collagen. The paper is presenting the biochemical role and results of clinical studies on the impact on bone mineral density and/or osteoporotic bone fractures for four main macronutrients: calcium, vitamin D, phosphorus and magnesium, as well as for four micronutrients: vitamin C, vitamin K, fluorine and zinc. In addition, the adequate intake for described nutrients recommended by the European food safety authority and the Institute of public health of the Republic of Slovenia are presented as well. In conclusion, the intake of the above mentioned macro- and micronutrients is necessary to maintain the quality of bone tissue. However, they are not



able to decrease the porosity of bone tissue. There are evidences shown, that these nutrients can increase the effects of the antiresorptive treatment of osteoporosis with zoledronate or reduce secondary osteoporosis as the adverse effect on bone tissue in other therapies. The positive effects of the micronutrients are stronger if they are taken together, and if they are combined with appropriate physical activity.

KEY WORDS:

Average requirement, Essential elements, Trace elements, Vitamins

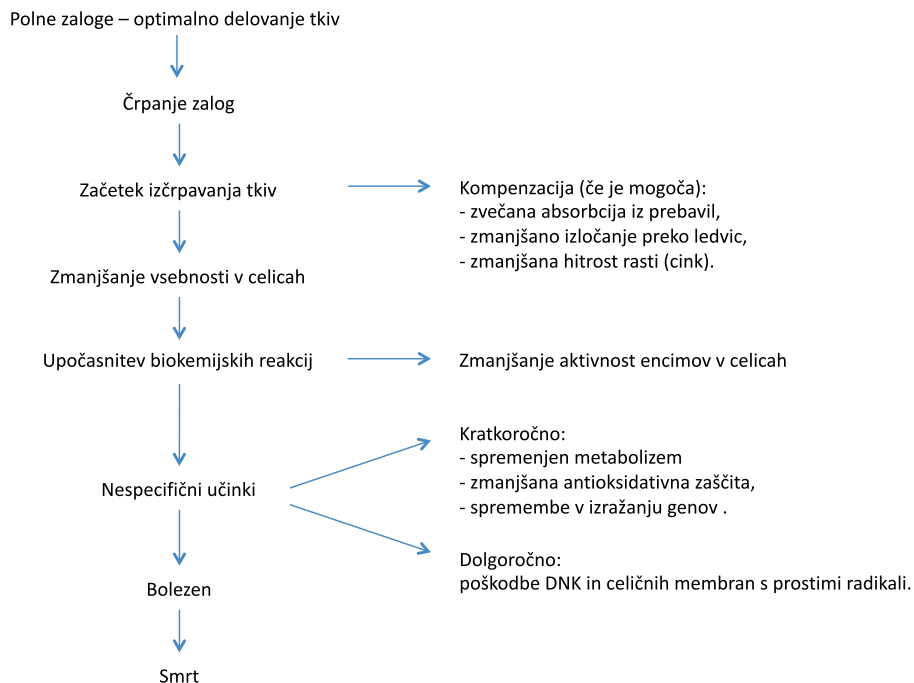
železa in vitamina A in dosegla, da se je obolevnost otrok v nerazviti državi zmanjšala za polovico (3). Po drugi strani se vsebnost hranil v hrani zmanjšuje, saj je intenzivno kmetijstvo v nekaterih državah precej osiromašilo prst, predvsem s cinkom in železom. Problem skušajo reševati z uporabo posebnih mineralnih gnojil.

Tudi za zdrave kosti in preprečevanje kostnih bolezni so poleg zadostnega vnosa kalcija, magnezija, natrija in vitamina D potrebna mikrohranila.

2 SESTAVA KOSTNEGA TKIVA

klor. Dolgotrajno pomanjkanje vseh hranil povzroči motnje v delovanju celic in tkiv in lahko povzroči motnje v razvoju in/ali nastanek različnih bolezni (Slika 1). Ta stanja lahko učinkovito preprečimo s preskrbo in vnosom mikrohranil z običajno hrano ali pa v obliki prehranskih dodatkov. Da je pomanjkljiva oskrba z mikrohranili povezana z veliko obolevnostjo otrok v nerazvitem svetu, je upošteval tudi UNICEF in 1990 v Ottawi ustanovil Inicijativo za mikrohranila (2). Ta je pripravila programe za odpravo pomanjkanja joda,

Kostnina spada med vezivna tkiva, saj večino predstavlja medceličnina oz. izven celični matriks. Tega sestavlja kolagensko ogrodje (35%) in vgrajeni minerali (65%), medtem ko je kostnih celic relativno malo. Biokemijsko delimo kostnino na anorganski in organski del. Organski del predstavljajo kostne celice, kolagen in nekolageni kostni proteini, anorganski del pa so minerali, med katerih prevladuje kalcijev hidroksiapatit (4, 5).



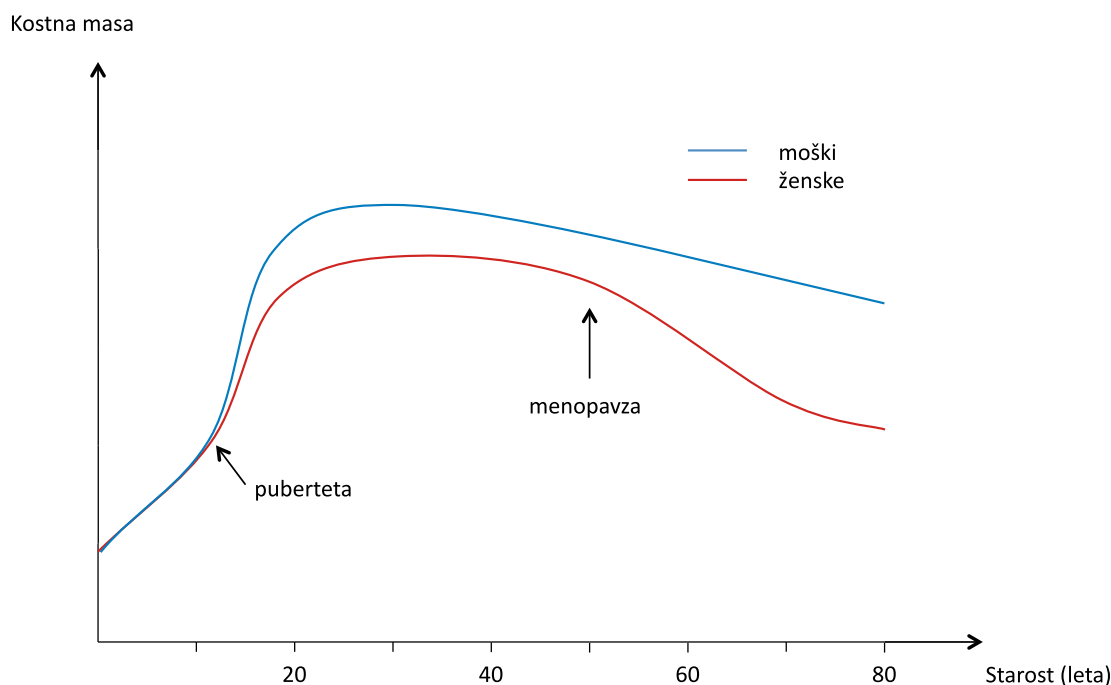
Slika 1. Nastanek bolezni ob pomanjkanju mikrohranil (povzeto po (1)).
Figure 1. The Onset of Diseases at Micronutrient Deficiency (adopted from (1)).

Ti kristali se večinoma nahajajo med kolagenskimi vlakni in v premeru merijo do 5nm. So v obliki ploščic ali igel in ležijo vzdolž kolagenskih vlaken. Njihova oblika in velikost se lahko spremeni v prisotnosti nečistot (karbonati, fluoridi, natrijevi in magnezijevi ioni), ker se lahko vgradijo v hidroksiapatit. Pri tem lahko natrijevi in magnezijevi ioni zamenjajo kalcijeve ione, medtem ko fluoridni ioni lahko zamenjajo hidroksilne skupine in karbonati lahko zamenjajo hidroksilne ali fosfatne skupine. Podobno se lahko vgradijo tudi drugi elementi v sledovih in vplivajo na lastnosti kosti, predvsem na krhkost. Kostne celice, ki so razporejene po površini in notranosti kostnega tkiva, so treh različnih vrst in vsaka opravlja svojo nalogo. Osteoklasti iz monocitnomakrofagne celične linije razgrajujejo kostnino, osteoblasti iz mezenhimske celične linije pa kostnino ponovno sintetizirajo v procesu kostne remodelacije. Osteociti so ostareli osteoblasti, ki so vgrajeni v kostnino in so najštevilnejše celice v tem tkivu. Nenehno pregrajevanje kostne mase oz. kostna remodelacija je potrebna za sproščanje kalcija iz kosti v procesu uravnavanja ravni tega minerala v krvi in za vzdrževanje prožnosti kosti. Na ta način se vzdržuje struktura kostnega tkiva, ki mora biti trdno, a hkrati tudi dovolj prožno, da se lahko upira zlomu pri običajnih fizikalnih silah. Tako služi kot opora telesu ter varuje notranje organe, kar sta osnovni nalogi skeleta (5).

3 OSTEOPOROZA - BOLEZEN KRHKIH KOSTI

Osteoporozna je bolezen krhkih kosti, ki je posledica močno znižane količine kostne mase zaradi genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja. Prizadene vsako tretjo žensko in vsakega dvanajstega moškega po petdesetem letu starosti. V Evropi beležimo 1,5 milijona osteoporoznih zlomov letno, od tega 300.000 zlomov kolka, 700.000 zlomov vretenc, 250.000 zlomov zapestja (7). Čeprav se simptomi osteoporozne pojavijo šele v starosti, pa se začne kostna masa fiziološko zmanjševati že mnogo prej (Slika 2). Vrh zaloge kostnega tkiva dosežemo okoli 25. leta, nato pa po 35. letu začnemo kostno maso izgubljati, kar traja do konca življenja. Ko se kostna masa zmanjša pod kritično vrednost, je poroznost kostnega tkiva že tako velika, da se lahko pojavijo posedanje vretenc ali zlomi kolka že pri padcu iz stojne višine.

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1990 pripravila novo definicijo osteoporozne in jo prvič opredelila kot bolezen z znižano mineralno kostno gostoto (MKG) in s tem omogočila diagnozo osteoporozne že pred prvim zlomom.



Slika 2. Spreminjanje količine kostne mase s starostjo (povzeto po (5)).
Figure 2. Age-related bone mass changes (adopted from (5)).



Delovna skupina pri nas je leta 2013 posodobila priporočila za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze (8).

3.1. PREVENTIVA OSTEOPOROZE

Primarno preventivo, ki v splošnem vključuje ukrepe, s katerimi želimo preprečiti pojav bolezni in jo uvedemo zelo zgodaj, bi v primeru osteoporoze morali začeti izvajati že v puberteti. Skoraj polovico kostne mase izgradimo že v tem obdobju, zato je v tem času potreben vnos kalcija 1300 mg/dan, ki pa se redko doseže. Tako so v ZDA že pred 20 leti začeli s kampanjo Best Bones Forever ozaveščati osnovnošolske otroke o zdravi prehrani in fizični aktivnosti, ki je potrebna za zdrave kosti. Uspešnost te kampanje bo moč oceniti šele čez 30 in več let (9, 10).

Pri primarni preventivi osteoporoze je potrebno biti usmerjen v tri področja: primerno prehrano za zdrave kosti, ustrezno fizično aktivnost in preprečevanju padcev. Za zdrave kosti je potrebno v prehrano vključiti dovolj kalcija in vitamina D in seveda mikrohranila, ki jih kostne celice potrebujejo za svoje delovanje. Fizična aktivnost močno vzpodbuja osteoblaste in zvišuje MKG. Najprimernejše so vadbe z utežmi, hoja, tek, ples, medtem ko plavanje ali kolesarjenje nista tako učinkovita. Že vpliv gravitacije na kvaliteto kostnega tkiva lepo ponazarjajo astronauti. Pri teh so zabeležili 1,8% upad MKG za vsak mesec, ki so ga preživeli v vesolju. Podobno so tudi vrednosti MKG pri debelih ljudeh mnogo višje od ljudi z normalno ali znižano telesno težo (11).

Cilj vseh preventivnih ukrepov pri osteoporozi je doseči čim večje zaloge med 25. in 35. letom ter čim bolj upočasniti izgubljanje kostne mase po 35 letu starosti. Oboje zahteva ustrezno preskrbo s hranili in če je mogoče v kombinaciji z dovolj veliko fizično aktivnostjo.

4 MIKROHRANILA ZA ZDRAVE KOSTI IN PREPREČEVANJE ZLOMOV

Sinteza in mineralizacija kolagena ter remodeliranje kostne mase so odvisne od aktivnosti kostnih celic. Te potrebujejo za optimalno delovanje ustrezno preskrbo s hranili kot so kalcij, fosfor, magnezij, cink ter vitamini D, K in C (Preglednica 1).

4.1. KALCIJ

Kalcij je najbolj razširjen mineral v telesu in več kot 99 % ga je shranjenega v kosteh. Preostali 1 % se nahaja v mehkih

tkivih, kjer opravlja številne funkcije, npr. aktivacija faktorjev strjevanja krvi, prenos živčnih impulzov, kontrakcija mišic. Raven kalcija v krvi je natančno uravnana. Ob pomanjkanju se poveča kostna resorpcija in izplavljanje kalcija v kri, dokler se nivo ne uravna. Ob povečani koncentraciji pa se zmanjša absorpcija in poveča izločanje z urinom. Te procese nadzorujejo kalciotropni hormoni: PTH, vitamin D in kalcitonin. Trdnost in struktura kostnine sta torej precej odvisni od vnosa kalcija. Priporočen vnos kalcija so v puberteti in pri mladostnikih najvišji in znašajo 1200mg/dan, pri odraslih in starostniki pa se zmanjšajo na 1000mg/dan za oba spola (12). Za enkrat ni dokazov, da bi povečan vnos kalcija nad 1000mg/dan izboljšal kostnino pri pomenopavznih ženskah. Absorpcija kalcija v črevesju je lahko manjša, če so v hrani prisotni oksalati, nekatere vlaknine in malo maščob. Biološko uporabnost kalcija v telesu zvišajo vitamin D in estrogeni. Vnos kalcija nad 2500mg/dan ni priporočljiv (13).

4.2. VITAMIN D

Vitamin D je skupina dveh sekosteroidov in njunih presnovkov, ergokalciferola oz. vitamina D_2 in holekalciferola oz. vitamina D_3 . Neobičajno je, da enega od teh vitaminov, vitamin D_3 , lahko sintetiziramo sami in zato nismo odvisni samo od vnosa s hrano. Vitamin D_2 vnašamo z rastlinsko hrano, vendar se po načinu delovanja ne razlikuje od vitamina D_3 , zato običajno imenujemo s skupnim imenom vitamin D. Glede na strukturo in glede na način kako deluje v celicah, uvrščamo vitamin D med hormone. Skupaj s PTH in kalcitoninom ga uvrščamo med kalciotropne hormone, ki uravnavajo ravni kalcija in fosfatov v krvi. Pri tem vitamin D deluje na enterocite tako, da pospeši absorpcijo kalcija in na tubulne celice v ledvicah tako, da pospeši reabsorpcijo. Kostno tkivo zaradi tega ostane zaščiteno pred izplavljanjem kalcija iz kostnine. Vse opisane učinke izvaja po vezavi na jedrni receptor, vitamin D receptor (VDR). Po vezavi na receptor na genskem nivoju pospeši izražanje kalcij-vezočih proteinov. Poznamo tudi negenetske učinke vitamina D, ki v glavnem podpirajo opisane učinke. Dodatno vitamin D pospešuje mineralizacijo kostnine tako, da podobno uravnava gensko izražanje kalcij-vezočih proteinov v osteoblastih in sicer, osteokalcina, osteopontina, in osteonektina (14). Preskrbo telesa z vitaminom D ocenjujemo preko nivojev 25-OH vitamina D v krvi, ki mora znašati 30-35nmol/L. Evropska agencija za varno hrano, EFSA priporoča vnos 15 μ g/dan (600 I.U.) v celotni populaciji starejši od 1 leta. Zanimivo je, da EFSA ne priporoča povečanih vnosov niti pri nosečnicah, v času dojenja, niti pri starostnikih (npr. pomenopavznih ženskah),

Preglednica 1. Hranila, pomembna za zdrave kosti.

Table 1. Nutrients important for bone health

Makrohranilo	Vloga v kosteh	Prehranski viri
Kalcij	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Določa strukturo in mikroarhitekturo kostnine.	Mleko in mlečni izdelki, ohrovt, repa, brokoli, fižol, žita.
Fosfor	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Določa strukturo in mikroarhitekturo kostnine.	Soja, stročnice, žitarice, mleko in mlečni izdelki, oreščki in semena.
Magnezij	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Koencim številnih encimov v kostnih celicah.	Polnozrnat žitarice in stročnice, mandlji, indijski oreščki, lešniki, pesa, alge.
Vitamin D	Nadzoruje sintezo kalcij-vezočih proteinov. Uravnava absorpcijo kalcija v črevesju in reabsorpcijo v ledvičnih tubulih.	Losos, skuša, tuna, sardine, gobe, trske jeter olje, rumenjake in obogatena mleka, jogurt in sir.
Mikrohranilo	Vloga v kosteh	Prehranski viri
Vitamin C	Koencim lizil-hidroksilaze in prolin-hidroksilaze. Sinteza prečnih povezovalcev v kolagenu. Uravnava rast in razvoj kostnih celic na genskem nivoju.	Agrumi, paradižnik in paradižnikov sok, krompir, ohrovt, cvetača, brokoli, jagode, zelje in špinača.
Vitamin K	Koencim γ -karboskilaze v osteoblastih. Sodeluje pri sintezi kalcij-vezočih proteinov. Anabolni učinek na osteoblaste.	Ohrovt, špinača, repa in drugih temno listnati zelenjavi.
Fluoridi	Sestavina kristalov hidroksiapatita. Določa strukturo in mikroarhitekturo kostnine. Nasprotujoči učinki na kostne celice.	Fluorirana voda, morski sadeži.
Cink	Koencim številnih encimov v kostnih celicah. Sodeluje pri mineralizaciji in sintezi kostnega kolagena.	Ostrige, pšenični kalčki, bučna semena, semena lubenice, fižol, sezam, govedina, jagnjetina.

saj ni dokazov, da bi povečan vnos vitamina D pri teh stanjih izboljšal preskrbo organizma (torej zvišal nivo 25-OH vitamina D v krvi) in s tem prispeval k večji trdnosti kosti (15). Študije namreč kažejo, da je potrebno preprečevati zgolj pomanjkanje vitamina D, ker to lahko oslabi kostno tkivo, povečani vnosi pa nimajo dodatnega pozitivnega učinka, čeprav se uživajo skupaj s kalcijem (16). Inštitut za varovanje zdravja v Sloveniji priporoča dnevno vnos 20 μ g/dan (12).

4.3. FOSFOR

Fosfor (P) je drugi najbolj razširjen element v človeškem telesu in sodeluje v številnih biokemijskih procesih kot npr. vzdrževanje celične energije, kislinsko-bazičnega ravnovesja, strukture celičnih membrane. Nahaja se v zobeh (14%) in kosteh (85%), kjer je v obliki kalcijevega hidroksiapatita.

Preostali del se nahaja v mehkih tkivih: mišice, jetra, srce in ledvice. Vgrajen je v številne biološko pomembne molekule: DNA in RNA, adenzin trifosfat (ATP), fosfolipidi, itd. Homeostaza fosforja je večinoma pasivna in sledi kalciju. Pri zdravih odraslih ljudeh znaša molarno razmerje med kalcijem in fosforjem od 1,6 - 1,8 (17). V nasprotju s kalcijem je pomanjkanje fosforja redko, saj je prisoten v številnih živilih (meso, ribe, mlečni izdelki), torej v hrani, ki vsebuje veliko proteinov. Priporočen vnos fosforja pri odraslih znaša 700mg/dan in je precej manjši od vnosa, ki se priporoča pri otrocih in mladostnikih (1250 mg/dan). V nosečnosti in pri dojenju so potrebe po fosforju povečane (12).

4.4. MAGNEZIJ

Približno 60% magnezija v človeškem telesu je shranjeno v kosteh, okoli 25% pa v mišicah. Vpliv magnezija na izbolj-



šanje kostnine pri osteoporozi ni dokazan, čeprav je pomemben tako za normalno mineralizacijo kot tudi za delovanje kostnih celic. Magnezijevi ioni lahko nadomestijo kalcijeve ione v hidroksiapatitu. Pri tem se kristali zmanjšajo in kostno tkivo se (do neke mere) ojača (18). Magnezij je v telesu zelo razširjen, znanih je več kot 300 različnih encimskih reakcij, v katerih sodeluje kot koencim. Zaradi tega je v kosteh pomemben tudi njegov učinek na kostne celice, predvsem preko metabolizma ATP, bioaktivacije vitamina D in preko aktivnosti mišic. Kljub temu meta analiza dvanajstih kliničnih študij ni potrdila povezave med povečanim vnosom magnezija in MKG oz. krhkostjo kosti (19). Za normalno delovanje kostnih celic in mineralizacijo znaša priporočen vnos za ženske 300 – 310mg/dan, za moške pa 350 – 400 mg/dan (12). Magnezij kot del klorofila se nahaja v listnati in drugi zeleni zelenjavi, prav tako ga najdemo v visokih koncentracijah tudi v ribah, mlečnih izdelkih, mesu, polnozrnatih izdelkih in oreščkih ter v čokoladi, kavi in trdi vodi.

4.5. VITAMIN C

Vitamin C je v kostni biologiji pomemben za kvaliteto in trdnost kolagenskega matriksa. Deluje kot koencim lizilhidroksilaze in prolil-hidroksilaze, ki omogočata hidroksilacijo lizina in prolina. Ta je potrebna zato, da lahko med kolagenskimi vlakni nastanejo prečni povezovalci. Ti ojačajo kostni kolagen in zagotavljajo njegovo trdnost. Vitamin C deluje poleg tega tudi neposredno na kostne celice in v splošnem izkazuje pozitivne učinke na MKG (20). Ti so posledica delovanja na genetskem nivoju, kjer vitamin C spodbuja izražanje genov za ALP, osteokalcin, RUNX2 in nekatere druge. Na ta način uravnava razvoj in delovanje osteoblastov in osteoklastov (21). Priporočen vnos vitamina C pri odraslih znaša 100mg/dan. Vnašamo ga s sadjem in nekaterimi vrstami zelenjave (Preglednica 1) (12).

4.6. VITAMIN K

Vitamin K predstavlja skupina maščobotopnih kinonov: K1 (filokinon), K2 (menakinon), in K3 (menadion). V telesu deluje kot koencimi γ -karboksilaze ter omogočajo γ -karboksilacijo glutaminih aminokislinskih ostankov v t.i. od vitamina K odvisnih proteinih. Ti koordinativno vežejo kalcijeve ione in jih najdemo med dejavniki strjevanja krvi, prenašalnimi proteini za absorpcijo ali reabsorpcijo kalcijevih ionov ter mineralizacijo kostnine. Ob pomanjkanju vitamina K nastaja v kosteh nezadostno karboksiliran kalcijvezoči protein, osteocalcin. Ta ni sposoben vezati kalcija in mineralizirati kostnega kolagena (22). Pomanjkanje vita-

mina K lahko vodi v slabšo mineralizacijo kostnega tkiva. Po drugi strani pa lahko vitamin K2 deluje tudi neposredno na kostne celice in deluje anabolno. Deluje tako, da pospeši nastajanje osteoblastov iz mezenhimskih matičnih celic ter zavre apoptozo zrelih osteoblastov. Na osteoklaste deluje zaviralno preko signalne poti RANKL (23). Kljub opisanim učinkom pa klinične raziskave ne potrjujejo povezanosti večjega vnosa vitamina K z večjo mineralno kostno gostoto (MKG) ali z zmanjšanjem verjetnosti za zlom (24).

Priporočen vnos znaša za ženske 60-65 μ g/dan, za moške pa 70-80 μ g/dan (12). Vitamin K je prisoten v številnih živilih. Posebej veliko ga je v zeleni zelenjavi, kot so brokoli, zelje, ohrovt, peteršilj, špinača in solata. Poleg tega lahko vitamin K sintetizirajo bakterije v debelem črevesu, kar prispeva manj kot 10 odstotkov priporočenega vnosa. Novorojenčkom injicirajo i.m. enkratni odmerek vitamina K, saj zaradi sterilnega črevesja niso sposobni črevesne sinteze vitamina K. Na ta način se prepreči od vitamina K odvisne motnje s krvavitvami pri dojenčkih.

4.7. FLUOR

Koristi fluoridov v zobeh poznamo, njihovi učinki v kosteh pa se še raziskujejo. Pomembno vlogo imajo pri mineralizaciji kostnine, njihovi učinki na kostne celice pa so nasprotujoči. Fluoridi lahko v hidroksiapatitu zamenjajo hidroksilne skupine in tvorijo slabše topne kristale fluoroapatita (25, 26). Mnogo manj znani so učinki fluoridov na aktivnost kostnih celic in tvorbo kolagena. Novejše raziskave so potrdile vpletenost fluoridov v epigenetske spremembe DNA kot je npr. njena hipermetilacija ter vpliv na izražanje proteinov zunajceličnega matriksa (27). Glede nujnosti vnašanja fluoridov za zdrave kosti so mnenja deljena in tudi klinične raziskave dajejo nasprotujoče rezultate. Nizki odmerki fluoridov spodbujajo aktivnost osteoblastov, visoki pa znižujejo MKG in povečajo nevarnost za zlome. Učinki fluoridov so močnejši ob zadostnem vnosu kalcija in vitamina D. Agencija za zdravila in hrano v ZDA ni odobrila uporabe fluoridov za zdravljenje osteoporoze tudi zaradi številnih neželenih učinkov, kot so težave z želodcem ali bolečine v sklepih (28). Za zdrave kosti znaša priporočen vnos fluora 3,1 mg/dan za ženske in 3,8 mg/dan za moške starejše od 18 let (12).

Če fluoridi v terapiji niso našli svojega mesta, pa njihov pomen raste v diagnostiki osteoporoze. Uporaba ^{18}F -NaF naj bi s pomočjo pozitronske emisijske tomografije (angl. Positron-Emission Tomography, PET) analize omogočila bolj natančno analizo strukture kostnega tkiva kot mikroračunalniška tomografija (29).

4.8. CINK

Cink je takoj za železom najbolj razširjen esencialni element v sledovih v telesu. Kot koencim se nahaja v številnih encimih tudi v kostnih celicah, npr. v alkalni fosfatazi, karbonat-dehidratazi, timidin-kinazi, karboksi-peptidazi. Pomemben je tudi v drugih proteinih, ki niso encimi, npr. transkripcijski dejavniki s strukturo cinkovih prstov, kot sta estrogenski receptor in vitamin D receptor (30). V kosteh omogoča normalno aktivnost osteoblastov in sintezo kolagena. Kot koencim alkalne fosfataze je vpleten tudi v mineralizacijo kostnega matriksa. Študije dokazujejo pomemben vpliv cinka v prehrani na rast kosti pri otrocih (31). Pri starostnikih pa so dokazali, da sta nizka koncentracija cinka v krvi in povečano izločanje z urinom povezani z osteoporozo (32). Priporoča se sočasno uživanje cinka, kalcija in magnezija, ker so učinki na kosti močnejši. Priporočeni vnos cinka za starejše znaša 7,0 mg/dan za ženske in 10/0mg/dan za moške (12). Pomemben prehranski vir cink predstavlja perutnina, meso, jajca in nekatere školjke. Čeprav je prisoten tudi v žitarih, je njegova biološka uporabnost majhna zaradi ve-zave cinka s fitati. Starostniki pogosto vnašajo premalo cinka s hrano.

4.9 OSTALA MIKROHRANILA

Poleg naštetih pa v kostni biologiji sodelujejo še številna druga mikrohranila, kot so železo, natrij, bor, selen, baker, folati in vitamin A.

5 SKLEP

Za zdrave kosti je potreben primeren vnos makro- in mikrohranil. Omogoča normalno delovanje kostnih celic in zadostno mineralizacijo kolagena. Ob pomanjkanju določenih hranil se lahko učinkovitost osteoblastov, ki kostnino gradijo, zmanjša, aktivnost osteoklastov, ki kost razgrajujejo, pa poveča. Odgovorni biokemijski procesi so zelo različni. Klinične študije dokazujejo, da se dolgotrajno pomanjkanje teh hranil odrazi z znižanjem MKG in osteoporozo. Vendar pri osteoporoznih bolnicah boleznine moremo pozdraviti samo z vnosom hranil. Na ta način se preprečijo hipovitaminoze in pomanjkanje makro – in mikro elementov, ki bi lahko prispevali k poslabšanju bole-

ALI STE VEDELI?

- Vnos mikrohranil pomaga vzdrževati zdrave kosti zato je pomemben preventivni ukrep pri osteoporozni, ki ga je potrebno uvesti že v mladosti.
- Za zdrave kosti je ugodno, če ob ustreznem vnosu mikrohranil skrbimo za ustrezno fizično aktivnost. Najbolj priporočljiv je ples, hoja bolj kot vožnja s kolesom, plavanje pa nima učinka.
- Z zvečanim vnosom mikrohranil osteoporozne ne moremo zdraviti, saj je pomanjkanje mikrohranil samo eden izmed številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni.
- Pri zdravljenju osteoporozne z zolendronatom lahko z vnosom mikrohranil izboljšamo terapevtske učinke

zni. V nekaterih primerih lahko vitamini in mikrohranila ojačajo učinke zdravljenja osteoporozne. Tak primer je vitamin K pri terapiji z zolendronatom (33). Lahko tudi omilijo neželene učinki drugih zdravilnih učinkovin na kosti, npr. vnos cinka pri zdravljenju s selektivnimi zaviralci privzema serotoninina (34). Pri starostnikih je vnos mikrohranil pomemben zato, da zmanjšamo krhkost kosti. Vendar tovrstna preventiva ni dovolj. Za zdrave kosti je potrebno ob vnosu mikrohranil vzdrževati tudi fizično aktivnost in se izogibati določenim razvadam (35).

6 LITERATURA

1. Roberts NB, Taylor A, Sodi R. *Vitamins and Trace Elements*. V: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. *Tietz' Textbook of Clinical Chemistry and molecular diagnostics*. 6th ed. St.Luis: Elsevier; 2018;639-644.
2. UNICEF, *The State of the World's Children 1998: Fact Sheet*. <http://www.unicef.org/sowc98/fs03.htm>
3. UNICEF Canada, *Global Child Survival and Health: A 50-year progress report from UNICEF Canada, 2006*, ISBN: 0-921564-30-9, 65-75. http://www.unicef.ca/sites/default/files/imce_uploads/UTILITY%20NAV/MEDIA%20CENTER/PUBLICATIONS/UNICEF_50th_Report_comp_ENG.pdf
4. Gaffney-Stomberg E. *The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism*. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 188(1):26-34.
5. Marks SC, Odgren PR. *Structure and development of the skeleton*. V: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Bone Biology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002;3-17.
6. Atharva A, Poundarik A, Boskey A, Gundberg C, Vashishth D. *Biomolecular regulation, composition and nanoarchitecture of bone mineral*. *Sci Rep*. 2018; 8: 1191-1199.



7. Mazi L. Epidemiology of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008; 5(1): 11–13.
8. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle M, Čokolič M, Žavratnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdravn vest* 2013, 82(4): 207-217.
9. Karlsson MK, Nordqvist A, Karlsson C. Physical Activity Increases Bone Mass during Growth. *Food Nutr Res* 2008; 52: 10.3402/fnr.v52i0.1871
10. Moore LL, Singer MR, Qureshi MM, Loring Bradlee M, Daniels SR. Food Group Intake and Micronutrient Adequacy in Adolescent Girls. *Nutrients.* 2012; 4(11): 1692–1708.
11. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2000; 1: 157–160.
12. Referenčne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov – tabelarična priporočila za otroke, mladostnike, odrasle in starejše, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2013.
13. EFSA. Scientific Opinions on dietary reference values for Calcium. 2015, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101.htm>
14. MARC, Janja. Receptor vitamina D: zgradba, delovanje in genetika. *Farm vest* 1998, 49:459-468.
15. EFSA Dietary reference values for Vitamin D. 2016. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4547>
16. Heneghan C, Mahtani KR. Vitamin D does not prevent fractures and falls. *BMJ Evid Based Med.* 2019 pii: bmjebm-2018-111129. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111129.
17. EFSA. Dietary Reference Values for phosphorus. 2015, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4185.htm>.
18. Orchard TS, Larson LC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al.. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(4): 926–933.
19. Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1389-1399.
20. Deyhim F, Strong K, Deyhim N, Vandyousefi S, Stamatikos A, Faraji B. Vitamin C reverses bone loss in an osteopenic rat model of osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2019; doi: 10.1024/0300-9831/a000486. [Epub ahead of print].
21. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *Bone Miner Res.* 2015; 30(11):1945-55.
22. Szulc, P., Chapuy, M.C., Meunier, P.J., and Delmas, P.D. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone.* 1996; 18:487–488.
23. Myneni VD, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral dis.* 2017; 23(8):1021–8. 10.1111/odi.12624.
24. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. EFSA Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 2017;15(5):4780
25. Riedel C, Zimmermann EA, Zustin J, Niecke M, Amling M, Grynpas M, et al. The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human cortical bone. *J Biomed Mater Res A.* 2017; 105(2):433-442.
26. Palacios C. The Role of Nutrients in Bone Health, from A to Z. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006, 46:621–628.
27. Daiwile AP, Tarale P, Sivanesan S, Naoghare PK, Bafana A, Parmar D, Kannan K. Role of fluoride induced epigenetic alterations in the development of skeletal fluorosis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019; 169:410-417.
28. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, and Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: Dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 1999; 9:171–178.
29. Reilly CC, Raynor WY, Hong AL, Kargilis DC, Lee JS, Alecxih AG, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis With 18F-Sodium Fluoride PET: An Unavoidable Path for the Foreseeable Future. *Semin Nucl Med.* 2018; 48(6): 535-540.
30. Levaot N, Hershinkel M. How cellular Zn²⁺ signaling drives physiological functions. *Cell Calcium.* 2018; 75:53-63.
31. Doherty CP, Crofton PM, Sarkar MA, Shakur MS, Wade JC, Kelnar CJ, et al. Malnutrition, zinc supplementation and catch-up growth: Changes in insulin-like growth factor I, its binding proteins, bone formation and collagen turnover. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2002; 57:391–399.
32. Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type I osteoporosis. *Age Ageing.* 1995; 24:303–307.
33. Zhao B, Zhao W, Wang Y, Zhao Z, Zhao C, Wang S, et al. Prior administration of vitamin K2 improves the therapeutic effects of zoledronic acid in ovariectomized rats by antagonizing zoledronic acid-induced inhibition of osteoblasts proliferation and mineralization. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202269. doi:10.1371/journal.pone.0202269. eCollection 2018.
34. Kindilien S, Goldberg EM, Roberts MH, Gonzales-Pacheco D. Nutrition status, bone mass density, and selective serotonin reuptake inhibitors. *Prev Med.* 2018;113: 62-67.
35. Dasarathy J, Labrador H. Bone Health in Women. *Prim Care.* 2018; 45(4):643-657.

ANEMIJA: PREPOZNAVANJE BOLEZNI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

ANAEMIA: DISEASE EVALUATION AND RISK FACTORS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med.

*Klinični oddelek za hematologijo,
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana;*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: irena.zupan@kclj.si

1 UVOD

Nastajanje eritrocitov v našem telesu (eritropoeza) je zelo natančno uravnavan proces vzdrževanja normalne mase eritrocitov, potrebne za zadovoljitev vseh tkiv po kisiku. Vsako sekundo v kostnem mozgu nastane 2,4 milijona novih eritrocitov, ki preživijo 100 do 120 dni preden gredo v apoptozo ali programirano celično smrt. Njihova glavna naloga, ki jo opravlja beljakovina hemoglobin, je prenos kisika iz pljuč v periferna tkiva. Različne motnje lahko pripe-

POVZETEK

Anemija sodi med najpogostejše težave, ki jih srečujemo v klinični praksi. Redko je samostojna bolezen, večinoma spremlja druge bolezni. Opredelimo jo z zmanjšano koncentracijo hemoglobina, hematokrita in/ali številom eritrocitov. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča kot spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške 130 g/l in za ženske 120 g/l. Znaki in simptomi anemije so odvisni od stopnje anemije in hitrosti nastanka anemije. Prizadeta so vsa tkiva. Imamo številne razvrstitve anemij, v kliniki se največkrat poslužujemo kinetike nastanka anemije ali morfološke razvrstitve na osnovi velikosti eritrocitov. Za opredelitev potrebujemo natančno anamnezo, klinični pregled in laboratorijsko testiranje.

KLJUČNE BESEDE:

anemija, eritrociti, zmanjšana koncentracija hemoglobina, bledica, utrujenost

ABSTRACT

Evaluation for anaemia is one of the most common problems seen in clinical practice. In many cases the cause is not readily apparent and multiple conditions may be contributing. It should be defined by low haemoglobin concentration, haematocrit and/or red blood cells. The World Health Organisation criteria for anaemia in men and women are < 130 g/l and < 120 g/l, respectively. The signs and symptoms induced by anaemia are dependent upon the degree of anaemia and the rate at which it has evolved. All tissues are affected. There are different approaches to identify the cause(s) of anaemia, most often in the clinic we use kinetic or morphologic approach according to red blood cell size. For evaluation we need a detailed patient history, clinical examination and laboratory testing.

KEY WORDS:

anaemia, erythrocytes, low haemoglobin concentration, pallor, fatigue

ljejo do anemije ali slabokrvnosti, stanja z zmanjšano maso eritrocitov. Odrazi se z zmanjšanim hematokritom (Ht), zmanjšano koncentracijo hemoglobina (Hb) in zmanjšanim številom eritrocitov v krvi (1). Tudi povečana masa eritrocitov ali eritrocitoza je bolezensko stanje (1).

Anemija sodi med najpogostejše težave, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi. Redko je samostojna bolezen,



večinoma spremlja druge bolezni (2). Glede na globalne podatke Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je ocenjeno, da ima anemijo 1,6 milijarde prebivalcev sveta. Najvišja prevalenca je med predšolskimi otroci (47 %), sledijo nosečnice (41 %), ostale ženske (30 %), otroci v šolskem obdobju (25 %) in moški (12 %) (3). Pomanjkanje železa je najpogostejši vzrok anemije. Po podatkih SZO ima 50 % anemičnih bolnikov pomanjkanje železa.

2 DEFINICIJA ANEMIJE

O anemiji govorimo, kadar je zmanjšana celotna količina/masa rdečih krvnih celic v krvnem obtoku. V praksi anemijo običajno opredelimo z enim ali več eritrocitnih parametrov, ki jih dobimo kot del celotne krvne slike: s koncentracijo hemoglobina v krvi, hematokritom ali številom eritrocitov pod referenčno vrednostjo. Kakor pri večini laboratorijskih testiranj nam je tudi pri določanju referenčnih vrednosti v krvni sliki v pomoč statistika. Okvirne referenčne vrednosti, ki jih uporabljamo v Sloveniji, so povzete po relevantnih objavah, ki so v njihovo določitev zajele pretežno evropsko populacijo, uporabljeni so bili analizatorji različnih proizvajalcev, določen pa je bil celotni nabor parametrov krvne slike (4). Preglednica 1 podaja okvirne referenčne vrednosti eritrocitne krvne slike, ki jih uporabljamo v Sloveniji. SZO priporoča kot spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške 130 g/l in za ženske 120 g/l. Če pa pri posameznem bolniku poznamo koncentracijo hemoglobina iz obdobja, ko je bil še zdrav, jo vzamemo za njegovo normalno vrednost. Odsklon od te vrednosti je pomembnejši kot odsklon od priporočene referenčne vrednosti (1, 5).

Preglednica 1: Referenčne vrednosti eritrocitne krvne slike, ki jih uporabljamo v Sloveniji (4).

Table 1: Erythrocyte blood count reference values used in Slovenia (4).

Parameter	Odrasel moški		Odrasla ženska
Hemoglobin (g/L)	130-170		120-150
Hematokrit (l)	0,40-0,50		0,36-0,46
Eritrociti (x 10 ¹² /L)	4,50-5,50		3,80-4,80
Retikulociti, (%)		0,5-2,5	
PVE (fL)		83-101	
PHE (pg)		27-32	
PKHE (g/L)		315-345	

PVE-povprečen volumen eritrocitov, PHE-povprečen hemoglobin v eritrocitu, PKHE-povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu;

3 SIMPTOMI IN ZNAKI ANEMIJE

Znaki in simptomi anemije so odvisni od stopnje anemije in hitrosti nastanka anemije. Pomembni sta tudi potreba bolnika po kisiku in pa osnovna bolezen, ki je pogosto glavni vzrok anemije. Dva dejavnika pripeljeta do simptomov anemije. To sta zmanjšana preskrba tkiv s kisikom in hipovolemija v primeru akutne krvavitve.

Simptomi so blagi ali jih ni, kadar je anemija nastajala počasi, saj je telo lahko postopoma vključilo številne prilagoditvene mehanizme na zmanjšano oksiformno kapaciteto krvi. Pri zdravem človeku je bazalna poraba kisika (ekstrakcija kisika iz hemoglobina) v tkivih 25%. V prisotnosti anemije in hipoperfuzije tkiv se le-ta lahko poveča do 60%. Temu se pridružijo še drugi prilagoditveni mehanizmi kot sta povečan utripni volumen srca in povečana frekvenca srca. Ob vključitvi vseh teh mehanizmov in pri zdravem srcu, lahko imamo v mirovanju normalno preskrbo tkiv s kisikom vse do koncentracije Hb 50 g/l (Ht 0,15). Simptomi nastopijo v mirovanju šele pod to vrednostjo koncentracije Hb, oziroma, pri višjih vrednostih ob telesnem naporu, pri predhodno oboleli srčni mišici (srčno popuščanje) ali motnji srčnega ritma (1, 5).

Bledica kože in sluznic ostaja najpomembnejši znak anemije (Slika 1). Pri hitrem nastanku anemije ali če je le-ta huda in preseže vse prilagoditvene mehanizme v telesu, se pojavijo njeni splošni simptomi, ki jih lahko razvrstimo v skupine težav (slika 2):

- **srce in ožilje**: palpitanje (občutek razbijanja srca), dispnoa (občutek težkega dihanja), stenokardija (bolečina v prsnem košu), klavdikacija (bolečine v nogah po nekaj metrih hoje). Simptomi zaradi srca in ožilja so posledica povečanja minutnega volumna srca, saj srce poskuša

večkrat poslati po telesu rdeče krvne celice, da bi zadostil potrebo tkiv in celic po kisiku

- **osrednje živčevje in mišičje**: glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost, slaba koncentracija, hitra utrudljivost in splošna šibkost;
- slaba prekrvljenost **prebavil** zaradi prerazporeditve krvnega obtoka: izguba apetita, navzea (slabost), flatulenca (napenjanje), zaprtje ali driska;
- **spolni organi** pri hudi anemiji: motnje menstrualnega ciklusa, amenoreja (izguba menstrualnih krvavitev), menoragija (močna menstrualna krvavitev), izguba libida ali potence.

4 RAZVRSTITEV IN OPREDELITEV ANEMIJ

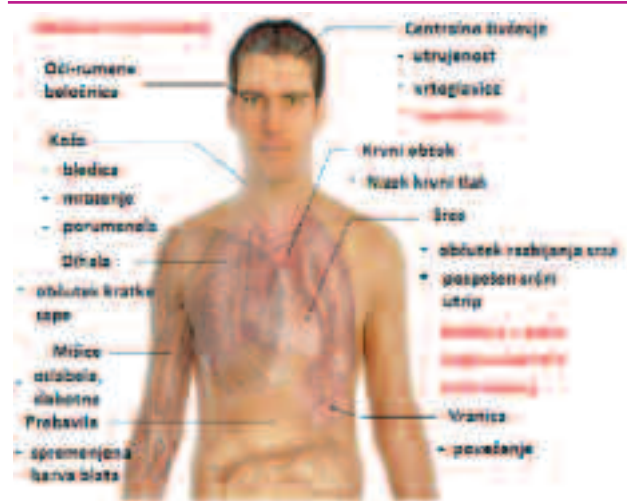
Imamo številne razvrstitve anemij, med katerimi bi omenila le nekatere:

Glede na **koncentracijo hemoglobina v krvi** govorimo o:

- blagi anemiji (kadar je koncentracija hemoglobina > 100 g/l),
- srednje hudi anemiji (pri koncentraciji hemoglobina $100 - 70$ g/l) in



Slika 1: Bledica kože.
Figure 1: Pale skin.



Slika 2: Simptomi in znaki ob anemiji. Prizadeto je praktično celo telo, z rdečo pisavo pa so opisane težave pri zelo hudi anemiji.

Figure 2: Symptoms and signs of anemia. The whole body is affected, problems with very severe anemia are described with red letters.

- hudi anemiji (koncentracija hemoglobina < 70 g/l).

Glede na **hitrost nastanka** (kinetični pristop) je anemija lahko:

- akutna (hitro nastala, npr. po krvavitvi) ali
- kronična (počasi nastala); lahko je podedovana ali za življenja pridobljena.

Po načinu nastanka (patogeneza) razlikujemo:

- anemije zaradi zmanjšane nastajanja eritrocitov v kostnem mozgu,
- anemije zaradi čezmernega razpada eritrocitov (npr. hemolitične anemije, rakave bolezni),
- anemije po krvavitvi, ko gre za izgubo eritrocitov iz telesa. Včasih lahko imajo bolniki dva ali več razlogov za anemijo istočasno (npr. pomanjkanje železa in vitamina B12).

Glavni vzroki zmanjšane proizvodnje eritrocitov v kostnem mozgu so pomanjkanje pomembnih prehranskih sestavin kot so vitamin B12, folna kislina in železo; bolezni kostnega mozga kot so aplastična anemija, različne bolezni z infiltracijo kostnega mozga; zavora delovanja kostnega mozga zaradi kemoterapije, drugih zdravil ali obsevanja z ionizirajočimi žarki; pomanjkanje eritropoetina ob zmanjšanem delovanju ledvic, ščitničnih hormonov, androgenov; stanje kroničnega vnetja v organizmu, ki zapre železo v zalogah organizma, vpliva na zmanjšano raven eritropoetina in skrajša življenjsko dobo eritrocitov. V to skupino prištevamo tudi stanja z neučinkovito eritropoezo, ko imamo intenzivno razrast eritropoeze v kostnem mozgu, ki pa ne dozoreva normalno in mlade celice pro-

padajo že v kostnem mozgu s procesom apoptoze. Sem spadajo megaloblastna anemija s pomanjkanjem B12 in folne kisline, talasemije, mielodisplastični sindromi, sideroblastne anemije in kongenitalne diseritropoetične anemije pri otrocih.

Skrajšana življenjska doba eritrocitov pod 100 dni opredeljuje hemolizo. Anemija nastopi, ko proizvodnja eritrocitov v kostnem mozgu ne dosega več povečanih potreb zaradi hemolize. Zdrav kostni mozeg, ki ima na razpolago zadostno količino železa, vitamina B12 in folne kisline ter povečano stimulacijo z eritropoetinom je sposoben 5-krat povečati eritropoezo pri odraslem človeku, pri otroku celo 7 do 8-krat. V ravnotežnem stanju se zaradi starosti ali poškodb vsak dan odstrani iz obtoka 1% eritrocitov, retikulociti predstavljajo ravno 1% populacije eritrocitov. V preglednici 2 najdemo glavne vzroke intravaskularne in ekstravaskularne hemolize (1, 5). Najbolj pogost razlog anemije pa je izguba krvi. Vzroki so različni in vključujejo poškodbe, krvavitve iz prebavil, rodil, sečil, bolezni pljuč, ponavljajoča laboratorijska testiranja v bolnišnici itd (5).

Morfološka razvrstitev anemij (preglednica 3) temelji na osnovi meritve povprečnega volumna eritrocitov (PVE), ki ga lahko ocenimo iz razmaza krvi in nam ga izračuna avtomatski analizator. Tako razvrstimo anemije v:

- **mikrocitne** (premajhni eritrociti, PVE manjši od 82 fl - so najpogostejše anemije v populaciji in so običajno posledica pomanjkanja železa ali motenega sproščanja železa iz zaloga),

- **makrocitne** (preveliki eritrociti, PVE večji od 98 fl - so najpogostejše posledice pomanjkanja vitamina B12, folne kisline, okvare ščitnične funkcije, jetrnih bolezni ali okvare kostnega mozga) in

- **normocitne** (normalno veliki eritrociti, PVE med 82 in 98 fl - so posledica širokega spektra kroničnih bolezni).

5 DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z ANEMIJO (6-10)

Anemija je eden od pomembnih znakov bolezni in nikoli ni normalno stanje. Za njeno opredelitev opravimo natančen razgovor z bolnikom (anamneza), klinični pregled in osnovno laboratorijsko testiranje. Sprva se usmerimo v najbolj pogoste vzroke anemij: ali bolnik krvavi, ali so prisotni znaki hemolize, ali gre za pomanjkanje železa, vitamina B12, folne kisline, ali gre za zavoro kostnega mozga.

Preglednica 2: Glavni vzroki intravaskularne in ekstravaskularne hemolize pri odraslem človeku (5).

Table 2: The main causes of intravascular and extravascular haemolysis in an adult (5)

Ekstravaskularna hemoliza
<i>Napaka v eritrocitu (intrinzični defekti)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Encimska pomanjkanja (pomanjkanje G6PD ali piruvat kinaze) • Hemoglobinopatije (talasemije) • Membranske poškodbe (hereditarna sferocitoza, eliptocitoza)
<i>Vzroki izven eritrocitov (ekstrinzični defekti)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Jetrne bolezni • Hipersplenizem • Okužbe (malarija, bartonela, babesia) • Različni agensi (nitriti, svinec, baker...) • Avtoimunska hemolitična anemija • Intravenska infuzija imunoglobulinov
Intravaskularna hemoliza
<ul style="list-style-type: none"> • Mikroangiopatična hemolitična anemija • Transfuzijske reakcije • Okužbe (huda malarija, sepsa s <i>Clostridium diff.</i>) • Paroksizmalna nočna hemoglobinurija • Kačji piki

G6PD – glukoza 6-fosfatna dehidrogenaza

Preglednica 3: Morfološka razvrstitev anemij pri odraslem človeku (1, 5).

Table 3: Morphological classification of anaemia in an adult (1, 5)

Mikrocitne anemije (PVE <83 fL)
Anemija zaradi pomanjkanja železa
Talasemije
Anemija kroničnega vnetja/anemija pri kronični bolezni (pozno)
Sideroblastna anemija (kongenitalna, zastrupitev s svincem, alkohol, zdravila)
Normocitne anemije (PVE = 83-101 fL)
Akutna krvavitev
Anemija kroničnega vnetja/anemija pri kronični bolezni
Zavora kostnega mozga (lahko tudi makrocitna) <ul style="list-style-type: none">• Infiltrativne bolezni• Aplastična anemija• Čista aplazija rdeče vrste
Kronična ledvična bolezen
Endokrine motnje (hipotiroidizem, hipopituitarizem)
Makrocitne anemije (PVE > 101 fL)
Alkoholizem
Pomanjkanje vitamina B12 in folne kisline (PVE običajno > 115 fL)
Mielodisplastični sindromi in akutne levkemije
Retikulocitoza <ul style="list-style-type: none">• Hemolitične anemije z visoko retikulocitozo
Zdravila (hidroksiurea, drugi citostatiki)
Jetrne bolezni

PVE-povprečen volumen eritrocitov

5.1. NATANČEN POGOVOR Z BOLNIKOM IN KLINIČNI PREGLED

Z bolnikom se natančno pogovorimo o izvoru družine, boleznih v družini, ki bi lahko vplivale na sedanje stanje, otroških in dosedanjih boleznih, sedanjem stanju, zdravilih, izgubi teže, apetita, odvajanju blata in vode, okužbah, alkoholu, okolju doma in v službi. Opravimo natančen klinični pregled, kjer smo pozorni na znake prizadetosti organov ali sistemov: bledica, ikterus, zvečana telesna temperatura, tahikardija, dispnea, ortostatska hipotenzija, povečani organi –jetra, vranica, povečane bezgavke...

5.2. LABORATORIJSKO TESTIRANJE

V veliko pomoč pri diagnostiki anemije je krvna slika. Iz nje ocenimo koncentracijo Hb, Ht, število in velikost eritrocitov. Iz eritrocitnih indeksov se običajno orientiramo v smeri morfološke razdelitve anemij (preglednica 3). Število retikulocitov

nam poda informacijo o eritropoetični aktivnosti kostnega mozga. Natančno pregledamo tudi levkocitno in trombocitno krvno sliko, ki sta običajno spremenjeni kadar je prisotna primarna bolezen kostnega mozga, včasih pa tudi v sklopu sistemskih bolezni. Izkušen laboratorijski tehnik opravi še natančen pregled krvnega razmaza, ki nas lahko opozori na pomembne podrobnosti, ki jih avtomatski analizator ne zazna. Pozorni smo na spremembe velikosti eritrocitov, polnjenosti s hemoglobinom, pojav shizocitov, rdečih celic z jedri in drugih sprememb eritrocitov, ki so značilni za nekatere bolezni. Ob pomanjkanju vitamina B12 se pojavijo hipersegmentirani nevtrofilci v razmazu krvi.

Sledi pregled biokemičnih parametrov. Zaradi pogostosti poudarimo pomanjkanje železa (zlasti pri mikroцитozii). Ključne preiskave za opredelitev pomanjkanja železa so koncentracija serumskega železa, koncentracija transferina, ki jo merimo posredno z merjenjem celotne vezalne sposobnosti za železo (TIBC= total iron binding capacity) in koncentracija feritina v serumu. Koncentracija serumskega železa (Fe) je meritev količine železa, ki je vezana na transferin. Slabost te



laboratorijske meritve je velika variabilnost rezultatov, ki nastaja zaradi tehničnih problemov določanja in diurnalnega spreminjanja koncentracije serumskega železa pri zdravem človeku, ki je lahko 10 do 40%. Običajno so najvišje vrednosti serumskega železa zjutraj, najnižje pa zvečer. Pri anemiji zaradi pomanjkanja železa so vrednosti serumskega železa običajno zmanjšane, ravno tako pri anemiji ob kroničnih boleznih. TIBC ima v nasprotju s serumskim železom zelo majhno diurnalno nihanje. Absolutna vrednost TIBC nam je lahko v pomoč pri diferencialni diagnozi med anemijo zaradi pomanjkanja železa, kjer so vrednosti zvečane in anemijo ob kroničnih boleznih, kjer so vrednosti običajno zmanjšane. Iz koncentracije serumskega železa in TIBC izračunamo nasičenost transferina z železom po naslednji formuli ($Fe \times 100 / TIBC$). Le ta nam pove kakšna je razpoložljivost železa za eritropoezo. O zmanjšani razpoložljivosti železa govorimo, kadar je nasičenost transferina manjša od 15%, po nekaterih podatkih že pod 20%. Takšne vrednosti najdemo tako pri anemiji zaradi pomanjkanja železa kot pri anemiji ob kroničnih boleznih. Običajno so nižje vrednosti pri anemiji zaradi pomanjkanja železa. S koncentracijo feritina v serumu ocenimo zaloge železa v telesu. Feritin je znotraj-celična beljakovina, ki shranjuje železo. Mala količina feritina se izloči v plazmo in odraža zaloge železa. V večini kliničnih stanj to sorazmerje obstoji. V primerih anemije ob kroničnih boleznih ter anemije ob malignih obolenjih se koncentracija serumskega feritina zveča nesorazmerno bolj kot se zvečajo zaloge železa. Feritin je namreč akutni vnetni reaktant, zato se njegova vrednost v serumu poveča ob vnetnih dogajanjih. Vrednotenje zalog železa v teh primerih postane nezanesljivo in si moramo pomagati z drugimi novejšimi parametri kot so hipokromni eritrociti, količina hemoglobina v retikulocitih, transferinski receptorji in še nekateri drugi.

Včasih je potreben še pregled kostnega mozga in drugi postopki.

6 SKLEP

Bolnike z anemijo srečujemo na različnih področjih medicine, saj anemije v večini primerov spremlja druga obolenja, redko gre za samostojno bolezen. Klinični simptomi in znaki so največkrat neznačilni in pomešani z simptomi in znaki pridruženih boleznih. Diagnozo postavimo na osnovi natančnega pregleda krvne slike, običajno s koncentracijo hemoglobina, hematokritom in eritrocitnimi indeksi. Sledi

razširjena diagnostika pridruženih boleznih. Zdravljenje je odvisno od vzroka in kliničnega stanja bolnika, vendar to ni tema trenutnega sestavka.

ALI STE VEDELI?

- Anemija sodi med najpogostejše težave, ki jih srečujemo v vsakodnevni klinični praksi. Glede na podatke SZO je ocenjeno, da ima anemijo 1,6 milijarde prebivalcev sveta.
- SZO priporoča kot spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške 130 g/l in za ženske 120 g/l. Če pri posameznem bolniku poznamo koncentracijo hemoglobina iz obdobja, ko je bil še zdrav, jo vzamemo za njegovo normalno vrednost. Odklon od te vrednosti je pomembnejši kot odklon od priporočene referenčne vrednosti.
- Najpogostejši vzroki anemije so pomanjkanje železa, vitamina B 12 ali folne kisline, krvavitve in hemoliza ter številne sodobne kronične bolezni, ki vodijo v anemijo ob kronični bolezni.

7 LITERATURA

1. Preložnik Zupan I, Modic M, Mlakar U, Škrget M, Roškar Z, Anžej Doma S. Bolezni celic rdeče vrste. In: Košnik M, Štajer D. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018. p. 1121-49.
2. World Health Organization. *The Global Prevalence of Anaemia in 2011*. Geneva: WHO; 2015; 1-6.
3. De Benoist B, McLean E, Ines E, Cogswell M. *Worldwide prevalence of anaemia 1993 - 2005*. Geneva: WHO; 2008; 7-12.
4. Podgornik H, Zver S. *Krvna slika: izrazoslovje, referenčne vrednosti in odločitveni kriteriji*. In: Zver S. *Kako brati krvno sliko*. Priročnik. Ljubljana: Pliva, 2018. p. 6-13.
5. Schrier SL. *Approach to the adult patient with anemia*. www.uptodate.com, dostop 8.4.2019 (verzija 2019).
6. Vieth JT, Lane DR. *Anemia*. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2017;32: 1945-60.
7. Stauder R, Valent P, Theurl I. *Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management*. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505-14.
8. Schrier SL, Auerbach M. *Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults*. www.uptodate.com, dostop 24.4.2019 (verzija 2019).
9. Price EA, Schrier SL. *Anemia in older adults*. www.uptodate.com, dostop 24.4.2019 (verzija 2019).
10. Schrier SL, Camaschella C. *Anemia of chronic disease/inflammation*. www.uptodate.com, dostop 24.4.2019 (verzija 2019).

FIZIOLOŠKI POMEN ŽELEZA TER NADOMESTNO ZDRAVLJENJE OB ANEMIJI ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

PHYSIOLOGICAL ROLE OF IRON AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

AVTOR / AUTHOR:

Barbara Koder, mag.farm.spec.

Gorenjske lekarnе, Gosposvetska ulica 12, Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarnе.si

1 UVOD

Železo velja za eno najstarejših zdravilnih sredstev. V naravi obstaja v različnih oksidacijskih stanjih, v živih organizmih pa sta najpomembnejši stanji Fe^{2+} (fero) in Fe^{3+} (feri). Trovalentno železo je v vodi netopno, zato je v organizmih

POVZETEK

Železo sodeluje v številnih biokemičnih procesih, vezanih zlasti na transport kisika, sintezo deoksiribonukleinske kisline in prenos elektronov. Pomembna je zlasti njegova vloga pri eritropoezi v kostnem mozgu. Absorpcija je poglobitveni proces uravnavanja količin železa v telesu ter je zelo natančno regulirana. Na nivoju absorpcije poteka največ interakcij peroralnega železa s hrano in zdravili, lahko je tudi okrnjena pri nekaterih bolezenskih stanjih. Pomanjkanje železa vodi v neustrezno sintezo hemoglobina ter sideropenično anemijo. Poleg simptomatskega zdravljenja je zelo pomembno opredeliti vzrok pomanjkanja. V razvitem svetu so med odraslimi to najpogosteje prikrite krvavitve v prebavila, ki lahko nastanejo tudi pod vplivom nekaterih zdravil. Pri peroralnem nadomeščanju železa so pogost problem gastrointestinalni neželeni učinki, ki lahko pripomorejo k slabšemu sodelovanju pri zdravljenju. Smiselni je individualen pristop k izbiri zdravila in odmerka. Novejše intravenske oblike železa izkazujejo zelo nizko incidenco resnih neželenih učinkov. Ključna je pozornost na pravilno aplikacijo skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

KLJUČNE BESEDE:

absorpcija, hepcidin, sideropenična anemija, intravensko železo, sodelovanje pri zdravljenju

ABSTRACT

Iron plays an important role in many biochemical processes, particularly oxygen transport, deoxyribonucleic acid synthesis and electron transport. The most important is its role in erythropoiesis. Absorption is crucial in iron regulation. It is influenced by pharmacokinetic interactions of iron with food and medicines and it can be reduced by some medical conditions. Iron deficiency leads to inappropriate haemoglobin synthesis and sideropenic anaemia. Iron substitution is only a symptomatic action, it is very important to discover the cause of iron deficiency. Gastrointestinal bleeding is the most common reason in adult population of the modern world, often induced by medicines affecting gastrointestinal mucosa. Patient adherence can commonly be negatively affected by unwanted gastrointestinal effects of oral iron. Individual patient treatment is therefore sensible



when it comes to defining the appropriate medicine and dosage. New parenteral iron formulations show low incidence of serious unwanted effects. Therefore, parenteral application compatible with the summary of product characteristics is crucial.

KEY WORDS:

absorption, hepcidin, iron deficiency anaemia, parenteral iron, patient adherence

vezano v komplekse, kar izboljša njegovo biološko uporabnost. Nasprotno pa je dvovalentno zelo dobro topno v vodi in je tudi sposobno neposredne absorpcije iz prebavil (1).

2 POMEN ŽELEZA V ORGANIZMU

Železo je esencialen element za delovanje vseh živih organizmov, saj sodeluje v številnih metabolnih procesih, vezanih zlasti na transport kisika, sintezo deoksiribonukleinske kisline (DNK) in prenos elektronov (1). V človeškem organizmu ima najpomembnejšo vlogo pri nastanku eritrocitov oziroma eritropoezi v kostnem mozgu, saj je potrebno za sintezo hemoglobina v mitohondriju eritroidne celice (2).

Druga pomembna fiziološka vloga železa je sodelovanje pri prenosu elektronov ter oksidazna aktivnost v biokemijskih celičnih procesih npr. kot sestavni del encimov (citokromi, oksidaze, peroksidaze, katalaze). Zaradi oksidoreduktivnih lastnosti je železo tako nepogrešljivo v procesih nastajanja energije, metabolizmu ter tudi odstranjevanju radikalov (2, 3, 4). Citokrom P450 oksidazni sistem obsega številne pomembne funkcije pri metabolizmu endogenih substratov (organskih kislin, maščobnih kislin, prostaglandinov, steroidov, holesterola, vitaminov A, D, K), ksenobiotikov in zdravil (2, 3, 5).

Železo je tudi kofaktor številnih encimov, ki ne vsebujejo hema (npr. fenilalanin, triptofan, tirozin hidroksilaza, prolin hidroksilaza). Skoraj polovica encimov in kofaktorjev v Krebsovem ciklu vsebuje oziroma potrebuje železo za nemoteno delovanje (2, 3).

Pri oskrbi telesa s kisikom na specifičen način sodelujejo različni proteini, na katere je vezano železo. V nadaljevanju je opisana vloga posameznega proteina.

2.1 PROTEINI, KI SODELUJEJO PRI OSKRBI TELESA S KISIKOM

Hemoglobin ima pri transportu kisika najpomembnejšo vlogo. Sestavljen je iz štirih proteinskih podenot, vsaka od njih vsebuje eno enoto hema z vezanim Fe^{2+} . Vsaka hemska enota torej lahko transportira eno kisikovo molekulo, ki je reverzibilno vezana na železo (6). Osnovna naloga hemoglobina (Hb) je prenos kisika iz pljuča v vsa tkiva in organe (2).

Mioglobin je namenjen shranjevanju kisika, ki ga Hb sprosti, ko pride do tkiv oz. celic. Nahaja se v skeletnih in srčni mišici in je podoben Hb, vendar je sestavljen le iz ene proteinske verige, ki vsebuje eno molekulo hema.

Feritin je fiziološko skladišče železa v telesu. Nahaja se v vseh celicah, posebno visoke koncentracije pa so predvsem v jetrih, kostnem mozgu in makrofagnem sistemu vranice. Poleg v vodi topnem feritinu, se železo v lizosomih nahaja tudi v netopni obliki feritina, ki jo imenujemo hemoseridin (tovrstno železo ima manjšo biološko uporabnost). Plazemska koncentracija feritina je v ravnotežju z zalogami feritina v celicah in predstavlja dobro oceno zaloga železa v telesu (2, 6).

Transferin je glavni transportni protein železa. Ima dve vezavni mesti za feri (Fe^{3+}) železo, ki so navadno 30 % zasedena. Zasičenje transferina z železom je dobra ocena razpoložljivosti železa za eritropoezo, ki je zmanjšanja v primeru zasičenja pod 15 % (2, 7).

3 ABSORPCIJA ŽELEZA

Železo kroži v telesu v zaprtem krogu. Ostarele eritrocite fagocitirajo makrofagi v kostnem mozgu, jetrih in vranici. Iz spročenega Hb se izloči železo, ki se v eritroblastih ponovno uporabi za sintezo Hb. V sistemu recikliranja železa v telesu preko plazme vsak dan potuje 20 - 25 mg železa. Absorpcija in izločanje preko prebavil znaša pri človeku povprečno 1 - 2 mg/dan. Aktivnega mehanizma za izločanje železa in telesa ni, razen manjših izgub z odluščenimi celicami prebavil, kože, z urinom in znojem (7).

Absorpcija je pglavitni proces uravnavanja količin železa v telesu ter je zato zelo natančno regulirana. Plazemska koncentracija in površina pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC), sta klinično ne-

pomembna parametra za oceno uporabnosti železa ter tudi ne korelirata z učinkom v primeru zdravljenja (8, 9).

Fe^{2+} se v citoplazmo enterocita absorbira v duodenumu in zgornjem jejunumu preko prenašalca DMT-1. V lumnu enterocita se železo skladišči kot mukozni feritin ali pa potuje neposredno v serum preko bazolateralnega transportnega proteina feroportina. Ob prehodu v plazmo se Fe^{2+} takoj oksidira v Fe^{3+} (oksidaza hefestin), ki se nato močno veže na transferin. Transferin je najpomembnejši transportni protein v plazmi in ekstracelularni tekočini, ki vezano železo varno pripelje do kostnega mozga, kjer je na voljo za sintezo Hb (8).

Absorpcija železa je odvisna od več dejavnikov. Obratno sorazmerna je z zalogami železa v telesu, pri normalnih zalogah se absorbira približno 10 % zaužitega železa, pri zmanjšanih zalogah pa 20 - 30 %. Zmanjšana je v primeru pomanjkanja kislosti želodčnega soka (npr. pri zdravljenju z zdravili, ki povišajo pH želodca), starostnikih, okužbi s *Helicobacter pylori*, kronični vnetni črevesni bolezni, celiakiji ter pri delni ali popolni resekciji želodca (7). Duodenalno absorpcijo in eritropoezo uravnava hormon eritropoetin, ki nastaja v ledvicah (8).

Nedavno so ugotovili, da za homeostazo železa dodatno skrbi še negativni regulator hepcidin.

3.1 HEPCIDIN

Hepcidin je peptidni hormon, ki nastaja v hepatocitih. Zavira absorpcijo železa iz prebavil ter sproščanje iz makrofagov. Izločanje hepcidina se poveča pri povišanih zalogah železa v telesu (povečani eritropoezi) ter neodvisno tudi pri kroničnem vnetju. Zato pri anemiji ob kroničnem vnetju zaloge železa niso zmanjšane, vendar se železo ne more ustrezno izkoristiti tudi na račun učinkov hepcidina. Za bolnike z dedno hemokromatozo (prekomerne zaloge železa v telesu) je značilna mutacija gena *HFE2*, kar posledično vodi v odsotnost hepcidina (10).

4 POMANJKANJE ŽELEZA IN POSLEDICE LE TEGA NA ZDRAVJE

Pomanjkanje železa se v organizmu odraža kot sideropenična anemija. Zmanjšanje zalog železa vodi v neustrezno sintezo Hb, zato so eritrociti manjši in vsebujejo manj Hb kot normalni. Torej prepoznamo anemijo zaradi pomanjkanja železa kot mikrocitno in hipokromno. Pri opredelitvi

ALI STE VEDELI?

- *Železo se v mesni prehrani nahaja pretežno v obliki hema ter je visoko razpoložljivo za neposredno absorpcijo preko membrane enterocita.*
- *Absorpcija nehemskega železa iz rastlinske hrane je bolj variabilna, pospešuje jo lahko askorbinska kislina, ki spodbudi redukcijo Fe^{3+} v Fe^{2+} pri nizkem pH.*
- *Najpogostejša gensko pogojena redka bolezen kopičenja železa je dedna hemokromatoza tip 1 (mutacije na genu *HFE*), ki je povezana z zmanjšano tvorbo hepcidina.*

vrste anemije je zlasti pomemben laboratorijski parameter povprečni volumen eritrocitov (MCV) (11). Eden pomembnejših zgodnjih diagnostičnih kriterijev za pojav anemije ob pomanjkanju železa je znižana koncentracija serumskega feritina pod 10 μ g/L (7). Pomanjkanje železa negativno vpliva na fizično zmogljivost, moti termoregulacijo ter delovanje imunskega sistema. Na anemijo moramo biti pozorni tudi pri starostnikih, pri katerih lahko anemija vodi do poslabšanja kroničnih bolezni (npr. hujša simptomatika ob srčnem popuščanju), čeprav gre pri starostnikih redkeje za čisto anemijo zaradi pomanjkanja železa, ampak sta lahko pridruženi sočasna anemija zaradi kroničnega vnetja ali megaloblastna anemija (12).

Sideropenična anemija nastane postopno. Najprej se porabi uskladiščeno železo, ob tem je koncentracija železa v serumu še normalna, znižana pa je koncentracija serumskega feritina. V naslednjem koraku se zmanjšata koncentracija železa v serumu in zasičenost transferina z železom. Šele zatem nastane anemija, ki jo opredelimo z znižanjem plazemske koncentracije Hb, kar glede na definicijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) pri moških pomeni serumsko koncentracijo Hb pod 130 g/L, pri ženskah pod 120 g/L ter pri nosečnicah pod 110 g/L. Anemija zaradi pomanjkanja železa prizadene tako bogate kot revne sloje, vendar je po podatkih SZO prevalenca v razvitih državah občutno nižja (13).

Najpogostejši vzrok anemije zaradi pomanjkanja železa pri odraslih v razvitem svetu so kronične krvavitve v prebavila, ki lahko nastanejo tudi kot posledica neželenih učinkov zdravil z vplivom na sluznico gastrointestinalnega trakta (GIT). Značilneje so to nesteroidni antirevmatiki, antiagregacijska zdravila, antikoagulanti, kortikosteroidi, selektivni zaviralci prevzema serotonina) še zlasti v primeru sočasne uporabe več zdravil z opisanimi GIT neželenimi učinki (14).



5 ZDRAVLJENJE ANEMIJE ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Nadomeščanje železa je pri anemiji zaradi pomanjkanja železa zgolj simptomatski ukrep. Ključno je poiskati vzrok anemije in ga odpraviti (15). Železo je na tržišču prisotno v obliki za peroralno in intravensko uporabo. Oblike za intramuskularno uporabo zaradi številnih neželenih učinkov, predvsem boleče aplikacije, niso več del klinične prakse (16).

5.1 PERORALNO ŽELEZO

Peroralno železo je lahko v obliki dvovalentnega železa (železov(II) sulfat) ter v trovalentni obliki, ki je zaradi izboljšanja biološke uporabnosti vezana v komplekse (Fe(III) pro-

teinsukcinilat in kompleks Fe(III) hidroksida s polimaltozo - dekstriferon). Priporočila proizvajalcev zdravil z železom se glede sočasne aplikacije s hrano v odvisnosti od vsebujoče oblike železa razlikujejo med seboj (Preglednica 1) (16, 17, 18, 19). Absorpcija kompleksa dekstriferona je v prisotnosti hrane povečana, v nasprotju z aplikacijo železovih soli, ko je absorpcija v primeru jemanja s hrano zmanjšana (8). Prenašanje posamezne oblike železa (ionizirano železo ali kompleks) se med posamezniki lahko razlikuje, zato je z vidika izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju lahko smiselna menjava zdravila (16, 17, 18, 19). Peroralne oblike železa s podaljšanim sproščanjem so ena od možnosti izboljšanja GIT tolerance (poleg jemanja s hrano, znižanja odmerka), vendar je zaradi zakasnjene sproščanja v tankem črevesju lahko vprašljiva zadostna absorpcija (7). Priporočen dnevni odmerek za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa je odvisen od bolnikove starosti, ocene

Preglednica 1: Trenutno dostopne peroralne oblike železa v Sloveniji (navedena registrirana zdravila) (16, 17, 18, 19)

Table 1: Oral iron preparations available on Slovenian market (16, 17, 18, 19)

Oblika železa	Ime zdravila	Odmerjanje	Način jemanja
Fe (II) sulfat	Tardyfer 80mg tablete s podaljšanim sproščanjem	Otroci (>10 let) in odrasli: 1 x dnevno 1 tableta do največ 2 x dnevno 1 tableta	Pred ali med obrokom s kozarcem vode
	Tardyferon 80 mg obložene tablete	Otroci > 6 let: 1 tableta/dan Otroci > 10 let, odrasli: 1 - 2 tableti/dan	Pred obrokom ali med njim
	Eisensulfat Lomapharm 100 mg filmsko obložene tablete	2 x dnevno 1 tableta	Zjutraj na tešče oz. vedno 1 uro pred jedjo
	Aktiferin 9,3 mg/ml peroralne kapljice	Novorojenčki in otroci do 2 let: 10 – 15 kapljic 3 x na dan Otroci od 2 – 5 let: 25 – 35 kapljic 3 x na dan Otroci od 6 – 12 let: 50 kapljic 3 x na dan	Med obrokom s tekočino
Fe (III) proteinsukcinilat	Legofer 40 mg/15 ml peroralna raztopina	Odrasli: 15 do 30 ml na dan Otroci: 1,5 ml/kg telesne mase na dan	Na tešče, v dveh deljenih odmerkih
Kompleks Fe (III) hidroksida s polimaltozo (dekstriferon)	Ferrum Lek 100 mg žvečljive tablete Ferrum Lek 50 mg/5 ml sirup	Doječe matere, nosečnice, otroci (> 12 let) in odrasli: od 5 do 30 ml sirupa ali 1 do 3 tablete na dan Otroci (1-12 let): 2,5 do 10 ml na dan Dojenčki do 1. leta: 2,5 do 5 ml na dan	Med ali takoj po jedi. Dnevni odmerek se lahko razdeli na več obrokov ali pa se ga vzame naenkrat. Tablete je treba prežvečiti ali pogoltniti cele. Sirup se sme mešati s sadnimi in zelenjavnimi sokovi.

primanjkljaja železa (enačba spodaj), hitrosti potrebne korekcije anemije ter prenašanja zdravila. Običajni priporočeni dnevni odmerek pri odraslem je 150 - 200 mg elementarnega železa. Hematološki dogovor nadomestnega zdravljenja z železom je zakasnen. V primerjavi s konvencionalnimi zdravili, v tem primeru pri zdravljenju ne gre za korelacijo zdravilo - receptor, pač pa je učinek odvisen od eritropoeze oz. formacije novega eritrocita, kar običajno traja 3 - 4 tedne (6). Po korekciji anemije je potrebno še jemanje nižjega odmerka zdravila 3 - 6 mesecev, kar omogoča dokončno zapolnitev zaloga železa. Primer enačbe za izračun celokupne količine železa, ki jo je treba nadomestiti (6):

Pomanjkanje železa (mg): PHb x telesna masa (kg) x 0,22 + 1000 mg (zapolnitev zaloga pri M) ali + 600 mg (zapolnitev zaloga pri Ž)

(PHb = želena konc. Hb - izmerjena konc. Hb)

V nekaterih kliničnih raziskavah so ugotovili, da je morda primernejše zdravljenje z večjimi peroralnimi odmerki železa vsak drugi dan. Razlog je porast ravni hepcidina po vsakem odmerku zaužitega železa kar je posledično signal za zmanjšanje absorpcije železa (7, 22). To je tudi ena od možnih strategij za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju s peroralnimi pripravki zaradi GIT neželenih učinkov. Visoka incidenca slabega prenašanja peroralnega železa je prisotna zlasti pri

starostnikih. Zanje je značilna tudi fiziološko slabša absorpcija (višji pH v želodcu), ki se dodatno poslabša ob sočasnem jemanju zdravil z vplivom na pH v prebavilih (12).

5.1.1 Potencialne interakcije

Železo vstopa v farmakokinetične interakcije z zdravili pretežno na nivoju absorpcije. V prvi vrsti so klinično pomembne interakcije tiste, v katerih železo v obliki zdravil in prehranskih dopolnil vpliva na zmanjšanje absorpcije ter učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, npr. bifosfonatov, fluorokinolonov, tetraciklinov, levodope, metildope, levotiroksina in eltrombopaga. V večini primerov gre za nastanek kompleksov z železom, kar zmanjša biološko uporabnost zdravil. V primeru sočasnega zdravljenja z omenjenimi zdravili ter pripravki železa, za zmanjšanje verjetnosti interakcije upoštevamo priporočen časovni interval med odmerkoma. Priporočila glede ustreznih razmikov povzema Preglednica 2 (2, 16, 18, 19, 23).

Po drugi strani pa so klinično pomembne tudi interakcije, ki vplivajo na absorpcijo železa ter posledično uspešnost zdravljenja anemije. V večini primerov zdravila zmanjšajo obseg absorpcije železa z dvigom pH v prebavilih (npr. zaviralci protonske črpalke, H₂-antagonisti, antacidi). Ukrepi v tem primeru, razen pri antacidih, kjer je priporočen 2 - 3 urni časovni razmik, niso opredeljeni (16, 18, 23). Pomembno je lahko že zavedanje možnosti vpliva tovrstne interakcije na uspešnost korekcije zaloga ter tako tudi na odlo-

Preglednica 2: Farmakokinetične interakcije železa z drugimi zdravili ter priporočeni časovni razmiki med odmerki (2, 16, 18, 19, 23)

Table 2: Pharmacokinetic interaction of iron with other drugs and recommended application interval (2, 16, 18, 19, 23)

ŽELEZO ZMANJŠA ABSORPCIJO ZDRAVIL	
UČINKOVINE	UKREP
bifosfonati	2 h razmika s klodronatom 60 min po ibandronatu 30 min po alendronatu/risedronatu
fluorokinoloni	zaužiti 4 h pred oz. 4 - 6 h po zaužitju zdravila z železom
tetraciklini	vsaj 2 - 3 urni časovni razmik
levodopa, metildopa	vsaj 2 - 3 urni časovni razmik
levotiroksin	časovni razmik vsaj 4 ure
eltrombopag	aplikacija vsaj 2 h pred ali 4 h po železu
ZDRAVILA, KI ZMANJŠAJO OBSEG ABSORPCIJE ŽELEZA (↑pH)	
inhibitorji protonske črpalke	ni podatkov
antacidi	2 - 3 urni razmik
H ₂ - antagonisti	ni podatkov

čitev o izbiri poti vnosa železa. Absorpcijo železa (predvsem ioniziranega) zmanjša tudi hrana, bogata s fosfati, fitati in oksalati (npr. v zelenjavi, mleku, pravem čaju in kavi), kar je dodaten razlog priporočenemu odmerjanju tovrstnih oblik železa na prazen želodec (16, 18).

5.1.2 Prehranska dopolnila z železom

Glede na definicijo in pričakovano vsebnost prehranska dopolnila z železom niso primerna za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa. Lahko so smiselna v primeru preprečevanja pomanjkanja zaloga železa pri bolj tveganih populacijah oz. kadar s prehrano ni možno zagotoviti priporočenega dnevnega vnosa. Skupine, kjer je tveganje za pomanjkanje železa večje, so npr. nosečnice, najstnice in ženske v rodni dobi z močnimi menstruacijami, nedono-

šenčki in dojenčki po 6. mesecu, vegetarijanci, športniki, zlasti v primeru vzdržljivostnih športov. Prekoračenih priporočenih dnevnih vnosov železa v tem primeru zaradi možnosti kopičenja ne svetujemo (2).

5.2 INTRAVENSKO ŽELEZO

Intravensko (IV) železo je pri nas trenutno prisotno v obliki železovega(III) oksid saharata in železove karboksimaltoze. V obeh primerih je trovalentno železo vezano na polisaharid. Novejša železova karboksimaltoza se zaradi visoke stabilnosti kompleksa (močne vezave Fe³⁺) ter majhne imunogenosti, kar poveča varnost zdravljenja tudi ob višjih enkratnih odmerkih ter krajšem priporočenem času aplikacije, uveljavlja kot prva izbira zdravljenja (24). V preteklosti je bila aplikacija IV železa pogosteje povezana z resnimi aler-

Preglednica 3: Aplikacija intravenskih zdravil z železom (20, 21)

Table 3: Parenteral iron application (20, 21)

ZDRAVILO NAČIN APLIKACIJE	NAVODILO PROIZVAJALCA GLEDE APLIKACIJE (SmPC)
Iroprem 50mg/ml raztopina za injic./infund. 2 ml, 10 ml Fe karboksimaltoza i.v. (i.v. injekcija, i.v. infuzija, med HD - neposredno v venski krak dializatorja)	◇ INTRAVENSKA INFUZIJA: Razredčeno s FR do največ 1000 mg naenkrat (največ 20 mg/kg TT). Razredčitve do koncentracij 2 mg železa/ml. → NAJKRAJŠI ČAS APLIKACIJE: >200 - 500 mg (100 ml): 6 minut >500 - 1000 mg (250 ml): 150 minut ◇ INTRAVENSKA INJEKCIJA: Nerazredčeno 100 mg/min (največ 15 mg/kg tel. teže).
Venofer 20 mg/ml raztopina za injic./infund 5 ml Fe (III) oksid saharat i.v. (i.v. injekcija, i.v. infuzija, med HD- neposredno v venski krak dializatorja)	◇ KAPALNA INFUZIJA - PREDNOSTNO Največji enkratni odmerek je 500 mg 1 x na teden (največ 7 mg na kg telesne mase). Razredčitev: 1 ml v največ 20 ml FR. → NAJKRAJŠI ČAS APLIKACIJE: 100 mg železa vsaj 15 minut; 200 mg železa vsaj 30 minut; 300 mg železa vsaj 1 ½ ure; 400 mg železa vsaj 2 ½ ure in 500 mg železa vsaj 3 ½ ure. ◇ INTRAVENSKA INJEKCIJA: 1 ml (20 mg Fe)/min (nerazredčeno) Naenkrat največ 10 ml. ◇ NEPOSREDNO V VENSKI KATETER DIALIZ. APARATA

gijskimi reakcijami, kar je bila posledica dodanega dekstrana, ki so ga vsebovali starejši parenteralni pripravki železa. Razlog pojava anafilaksije je bila reakcija dekstrana z imunskimi kompleksi v plazmi. Saharat in karboksimaltoza v sodobnejših IV zdravilih z železom z imunskimi kompleksi ne reagirata. Ob pravilni aplikaciji so tako neželeni učinki zelo redki, občasno povzročata le psevdoalergijske reakcije, najpogosteje v obliki urtikarij ali mialgij (7, 25). Pomembna je aplikacija IV oblike skladno z navodili proizvajalca, predvsem priporočena razredčitev ter dovolj dolg čas infuzije s čimer zmanjšamo verjetnost za neželene učinke. Priporočila glede aplikacije so zbrana v Preglednici 3 (20, 21).

Sočasni uporabi parenteralnih in peroralnih oblik železa se izogibamo zaradi drastičnega zmanjšanja absorpcije peroralnega železa. V kolikor je indicirano peroralno zdravljenje, tega ni smiselno pričeti prej kot 5 dni po zadnji injekciji (20).

Priporočila ter klinična praksa ob enostavni anemiji zaradi pomanjkanja železa zaradi preproste aplikacije ter dostopnosti zdravil prednostno še vedno priporočajo peroralno nadomeščanje (7, 11, 12). Indikacije za parenteralno zdravljenje z železom so huda simptomatska anemija zaradi pomanjkanja železa, resni neželeni učinki peroralnih pripravkov, večkratno neuspešno zdravljenje s peroralnimi oblikami, boleznimi prebavil, kot sta kronična vnetna črevesna bolezen in celiakija, pri katerih peroralni pripravki poslabšajo osnovno bolezen, kronična ledvična bolezen (potrebno tudi zdravljenje z eritropoetinom), pomembno zmanjšana absorpcija zaradi drugih stanj (npr. gastrektomija) (7). IV nadomeščanje z železovo karboksimaltozo je kot prednostna oblika vključeno v zadnje smernice Evropskega kardiološkega združenja za zdravljenje srčnega popuščanja (ESC smernice 2016). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem ter sočasnim pomanjkanjem železa IV nadomestno zdravljenje izboljša simptome ter kakovost življenja (26).

5.3 NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z ŽELEZOM

Najpomembnejši neželeni učinki zdravljenja s peroralnim železom so GIT težave (slabost, zaprtje, bolečine v epigastriju, napihnjenost, driska ali zaprtje), kar je pomemben razlog za pogosto slabše sodelovanje pri zdravljenju (16, 17, 18, 19).

Mehanizem nastanka neželenih učinkov je v največji meri povezan z ionizirano obliko železa. V primeru IV aplikacije visoki odmerki železa ter hitro injiciranje zasitijo aktivni transport, zaradi česar se poveča delež prostega ioniziranega železa v plazmi. To povzroča oksidativni stres, kar se izraža

z navalom vročine, slabostjo, palpacijami, bolečino v prsih in križu ter kovinskim okusom. V klinični praksi se ti znaki še vedno pogosto zamenjajo z anafilaktično reakcijo (8). Na podoben način lahko vsaj delno razložimo tudi lokalne neželene učinke peroralnega železa v prebavilih. Prosti železovi ioni katalizirajo nastanek reaktivnih kisikovih spojin, kar je verjetneje pri visokih odmerkih peroralnega železa. Pri peroralnem železu močno vezanem v kompleks (npr. železo polimaltozni kompleks) je tako zaradi manjšega deleža prostega železa v pričakovati manj oksidativnih reakcij, vendar tudi počasnejšo absorpcijo (obseg absorpcije pa se dolgoročno ne spremeni).

Preobremenitev z železom je možna, saj aktivnega mehanizma za izločanje železa iz telesa ni. Akutne zastrupitve z zdravili, ki vsebujejo železo, so pri odraslih redke, pojavijo se predvsem pri otrocih, ki zaužijejo zdravila v obliki tablet namenjenega odraslim (2, 3). Prvi znaki zastrupitve so gastritis, slabost, abdominalna bolečina, ki nastanejo kot posledica korozivne hemoragične nekroze intestinalne sluznice. Pozornost je potrebna tudi pri preračunavanju odmerkov zdravil za otroke, saj lahko tekoče peroralne oblike železa vsebujejo različne koncentracije železa (Preglednica 1).

6 SKLEP

Slabše sodelovanje pri nadomestnem zdravljenju s peroralnim železom zaradi GIT neželenih učinkov je problematično ter pogosto vodi v nezadostno zapolnitev zalog železa ter poslabšanje pridružene simptomatike. Pomemben je individualen pristop k izbiri zdravila z železom ter odmerjanju. Novejše intravenske oblike železa (npr. železova karboksimaltoza) izkazujejo zelo nizko incidenco resnih neželenih učinkov in so lahko uspešna alternativa peroralnim oblikam železa ob skrbnem upoštevanju priporočenega načina aplikacije.

7 LITERATURA

1. Robert R. Chrichton. *Biological Inorganic Chemistry, 2nd Edition*. Copyright 2012 Elsevier, 247 - 250.
2. Roškar R. *Železo in baker v bioloških sistemih, zdravilih in prehranskih dopolnilih*. v: Vovk T, Obreza A: *Prehranska*



- dopolnila I : minerali in vitamini : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2009, 23-33.
3. EFSA [Internet]. Dostopano 14.3.2019 na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com> (Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron)
 4. Crichton R. *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. 2ed. Wiley, 2003: 167 - 186.
 5. Science Direct. *Cytochrome P450* [Internet]. Dostopano 26.10.2018 na: www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cytochrome-p450
 6. Rang. P.H., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Pharmacology 5th Ed*. Churchill Livingstone. 2003: 331 - 332
 7. Košnik M., Štajer D. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana. Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018. 1123 - 1128
 8. Geisser P., Burckhardt S. S. *The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations*. *Pharmaceutics*. 2011 Mar; 3(1): 12–33.
 9. Martindale. *The complete drug reference*. [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na: <https://online.lexi.com>
 10. Domenico De I, Ward MD, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest*. 2007 Jul 2; 117(7): 1755–175
 11. Turk H, Kersnik J. Pristop k obravnavi anemij v ambulantni zdravnik družinske medicine. *Med Razgl (Suppl 1)* 2007; 34.
 12. Podatkovna baza UpToDate. [Internet]. Dostopano 3.13.2019 na: www.uptodate.com (*Treatment of iron deficiency anemia in adults*)
 13. Spletna stran WHO [Internet]. Dostopano 4.11.2018 na: <https://www.who.int> (*Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*)
 14. Štabuc B. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
 15. Cvejić Vidali G., Zver S. Analiza bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa v hematološki ambulanti. *Zdrav Vest*. 2018; 87 (5 - 6): 223-36.
 16. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tardyferon)
 17. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ferrum Lek)
 18. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Legofer)
 19. Navodilo za uporabo (PIL) zdravila Aktiferin peroralne kapljice (tiskana verzija, navodilo revidirano 9.2017)
 20. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Iroprem)
 21. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Venofer)
 22. Stoffel NU et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e524-e533.
 23. Podatkovna baza LexiComp [Internet]. Dostopano 2.11.2018 preko: <https://online.lexi.com>
 24. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *International Journal of Hematology* (2018) 107:16 –30.
 25. Faganelli N. Parenteralne oblike železa. *Lekarništvo*. 2 - 2018: 10 - 15.
 26. Poinkowski P, Voors AA. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200

OBRAVNAVA ANEMIJ V NEFROLOGIJI

MANAGEMENT OF ANAEMIA IN NEPHROLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Sara Kenda, mag. farm., spec. klin. farm.

*Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca«
Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a,
5290 Šempeter pri Gorici*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.kenda@bolnisnica-go.si

1 ANEMIJA PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Anemija je definirana kot vrednost hemoglobina (Hb) manj kot 130 g/l za moške in manj kot 120 g/l za ženske. Je pogost sopojav kronične ledvične bolezni (KLB). S slabšanjem delovanja ledvic se stopnjuje, lahko se pojavi že pri KLB stopnje III (pri glomerulni filtraciji (GF) < 60ml/min/1,73m²). Anemija ki zahteva zdravljenje se običajno izrazi pri KLB stopnje IV (pri GF < 30ml/min/1,73m²). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (KLO), ki potrebujejo nadomestno zdravljenje z dializo, je anemija prisotna pri skoraj vseh bolnikih. Približno 90 % bolnikov na nadomestnem zdravljenju prejema epoetine. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pridruženo KLB se anemija pojavi bolj zgodaj. Pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic je anemija manj izrazita in nekateri bolniki na nadomestnem zdravljenju zdravljenja z epoetini ne potrebujejo. Anemija pri KLB je hipoproliferativna, normocitna

POVZETEK

Anemija je spremljajoče stanje kronične ledvične bolezni, ki se lahko pojavi v različnih stopnjah bolezni. Glavni razlog je pomanjkanje hormona eritropoetina. Anemija vpliva na kakovost življenja bolnikov s kronično ledvično boleznijo in poveča tveganje za smrtnost. Diagnozo anemije kot posledico kronične ledvične bolezni postavimo z izključitvijo ostalih vzrokov zanjo. Zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo običajno obsega zdravljenje z rekombinantnimi epoetini. Le-ti se pri nedializnih bolnikih dajejo subkutano, pri bolnikih na hemodializi pa intravensko. V primeru pomanjkanja železa nadomeščamo železo peroralno ali parenteralno. V primeru hude simptomatske anemije in velikega tveganja za neželene učinke zdravljenja z epoetini pri bolnikih uporabljamo transfuzije koncentriranih eritrocitov. V bodoče lahko pričakujemo nova zdravila za zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

KLJUČNE BESEDE:

anemija, kronična ledvična bolezen, železo, epoetini, transfuzije

ABSTRACT

Anaemia is an accompanying condition of a chronic kidney disease that can occur at different stages of disease. The primary reason is the lack of hormone erythropoietin. Anaemia affects the quality of life of patients with chronic kidney disease and increases the mortality risk. Diagnosis of anaemia, as a consequence of chronic kidney disease, is set by excluding other causes. Treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease usually involves treatment with recombinant epoetins. They are given subcutaneously to non-dialysis patients and intravenously to patients on hemodialysis. In the case of iron deficiency, patients receive oral or parenteral iron substitutes. Transfusions of red blood cells are used in cases of severe symptomatic anaemia and in patients with high risk of adverse drug events due to epoetins. New medicines for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease can be expected in the future.

KEY WORDS:

anaemia, chronic kidney disease, iron, epoetins, transfusions



in normokromna. (1, 2). Slovenskih smernic za obravnavo anemij pri KLB nimamo, zato v vsakodnevni klinični praksi običajno uporabljamo smernice KDIGO (ang. Kidney disease: Improving Global Outcome) iz leta 2012 (3). Pri spevek povzema KDIGO smernice za obravnavo anemije pri kronični ledvični bolezni.

2 VZROKI IN POSLEDICE ANEMIJE PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

2.1. VZROKI

Glavni razlog za pojav anemije pri KLB je pomanjkanje hormona eritropoetina (4). Le-ta se izloča iz celic v peritubulnem intersticiju ledvične skorje pod vplivom hipoksemije. Eritropoetin deluje kot rastni dejavnik na določene predstopnje eritrocitov v kostnem mozgu in zavira njihovo apoptozo (2). Poleg pomanjkanja eritropoetina na pojav anemije pri KLB vplivajo dodatni vzroki, kot so skrajšana življenjska doba eritrocitov, hemoliza in izgube v zunajtelesnem krvnem obtoku pri hemodializi, pomanjkanje železa, folne kisline in vitamina B₁₂, sekundarni hiperparatiroidizem, kronično vnetje, uremija in podhranjenost (2, 4). Poleg tega imajo ledvični bolniki pogosto funkcionalno pomanjkanje železa. Gre za stanje, ko kljub zadostnim zalogam železa tega ni na voljo dovolj za eritropoezo. Za bolnike s funkcionalnim pomanjkanjem železa je značilno, da imajo nizke vrednosti zasičenosti transferina ter normalne ali povišane vrednosti serumskega feritina (4). Razlog je najverjetneje v hepcidinu, ki je pri bolnikih s KLB povišan zaradi kroničnega vnetja in zmanjšanega izločanja skozi ledvice. Poleg hepcidina lahko na slabšo absorpcijo železa v dvanajstniku vplivajo tudi fosfatni vezalci, ki so vsakodnevna terapija bolnikov s KLB (2).

ALI STE VEDELI?

- Poleg pomanjkanja hormona eritropoetina so razlogi za pojav anemije pri KLB še skrajšana življenjska doba eritrocitov, hemoliza in izgube v zunajtelesnem krvnem obtoku pri hemodializi, pomanjkanje železa, folne kisline in vitamina B₁₂, sekundarni hiperparatiroidizem, kronično vnetje, uremija in podhranjenost.
- Bolniki s KLB lahko imajo funkcionalno pomanjkanje železa. Gre za stanje, ko kljub zadostnim zalogam železa tega ni na voljo dovolj za eritropoezo.

2.2. POSLEDICE

Do povečane umrljivosti bolnikov s KLB pride poleg ostalih dejavnikov tudi zaradi anemije. Anemija vpliva na kakovost življenja, povečano srčno-žilno obolenost, hospitalizacije, fizično zmogljivost in kognitivne sposobnosti (4). Poleg tega prihaja do volumnske obremenitve srca, posledične hipertrofije in poznejše dilatacije levega prekata. Ob popravku anemije lahko pride do zmanjšane hipertrofije levega prekata (5).

3 DIAGNOZA ANEMIJE PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Vsaka anemija pri bolniku s KLB ni posledica KLB, ampak je lahko delno ali v celoti posledica drugih vzrokov. Iz tega razloga je potrebno ostale vzroke anemije pri bolnikih s KLB predhodno izločiti. Na ostale vzroke je potrebno pomisliti predvsem v primerih, ko stopnja anemije ni sorazmerna stopnji KLB, kadar anemija ni normocitna ali normokromna ter ob spremembah v številu levkocitov ali trombocitov (1-3). Smernice za obravnavo anemij svetujejo, da zdravnik bolniku s KLB za opredelitev anemije določi celotno krvno sliko, število retikulocitov, nivo feritina, zasičenost transferina, nivo vitamina B₁₂ in nivo folata v krvi (3, 6). Glede na starost in klinično sliko bolnika se zdravniki lahko odločijo tudi za dodatne preiskave, kot so npr. določitev C-reaktivnega proteina (CRP), proteinograma seruma, ščitničnih hormonov idr. in s tem izločijo druge možne vzroke anemije (3, 6).

3.1. ZALOGJE ŽELEZA

Kriteriji za absolutno pomanjkanje železa se pri bolnikih s KLB razlikujejo od tistih v splošni populaciji, pozabiti pa ne smemo niti na stanje funkcionalnega pomanjkanja železa. Zaloge železa ocenjujemo z določitvijo serumske koncentracije feritina in zasičenostjo transferina. Pri absolutnem pomanjkanju železa znašajo serumske koncentracije feritina manj od 100 ng/ml, pri funkcionalnem pomanjkanju pa so le-te višje od 100 ng/ml, saj so zaloge železa v tem primeru zadostne (1, 2). V primeru funkcionalnega pomanjkanja železa je potrebno izključiti kronično vnetje ali okužbo, saj ti dve stanji preko imunskih mehanizmov povečata izločanje hepcidina, ki zavira absorpcijo železa iz dvanajstnika in privzem železa iz retikuloendotelijskega sistema v kri (4).

4 ZDRAVLJENJE ANEMIJE PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Anemije pri KLB zdravimo z rekombinantnimi epoetini. Pred začetkom zdravljenja moramo izključiti druge možne vzroke anemije. Za uspešno zdravljenje anemije z epoetini so potrebne ustrezne zaloge železa v telesu (3, 6).

4.1. ZDRAVLJENJE Z ŽELEZOM

Zdravljenje z železom lahko pred uvedbo epoetinov uvedemo tako bolnikom z absolutnim, kot funkcionalnim pomanjkanjem železa. Anemija se lahko popravi že z dodajanjem železa, v vsakem primeru pa se ob začetku zdravljenja z epoetini potreba po železu poveča. Bolnikom, ki niso na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, dajemo železo praviloma peroralno. Pri hemodializno odvisnih bolnikih in tistih, pri katerih peroralno zdravljenje z železom ni bilo učinkovito, dajemo železo parenteralno. Cilj nadomeščanja železa je doseganje serumske koncentracije feritina nad 100 ng/ml oz. 200 ng/ml pri bolnikih na hemodializi (2, 3, 6). Pri tem zgotj v redkih primerih lahko presežemo vrednost koncentracije feritina nad 500 ng/ml, saj podatkov o koristi in tveganju ob višjih vrednostih nimamo (3). Želena zasičenost transferina je med 20 in 30 % (2, 3, 6). Status železa pri bolnikih s KLB praviloma preverjamo vsake tri mesece. V primeru, da želimo pri bolniku uvesti zdravljenje z epoetinom, spremeniti odmerek epoetina ali skrajšati odmerni interval med posameznimi odmerki epoetina, se svetuje pogostejše določanje statusa železa (3). Za nadomeščanje železa najpogosteje uporabljamo železov (III) oksid saharat. Odmerek 100 mg lahko pripravimo v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, lahko ga damo kot počasno injekcijo ali neposredno v venski kateter dializnega aparata (7). Bolniki običajno prejmejo med 5 in 10 odmerkov kratkotrajne infuzije, ki jo dajemo nekaj dni zapored ali vsakih nekaj dni (2, 7). Druga možnost je železova karboksimaltoza, ki jo lahko dajemo v obliki injekcije, kratkotrajne infuzije ali nerazredčeno neposredno v venski krak dializatorja med hemodializo (2, 8). Najpogosteje uporabljamo infuzijo, 500 mg železove karboksimaltoze raztopimo v 100 ml 0,9% natrijevega klorida, 1000 mg pa v 250 ml 0,9% natrijevega klorida (8). Odmerek zdravila lahko ponovimo po enem tednu (2, 8). Za obe zdravili se izvaja dodatno spremljanje varnosti, zato je vsak sum na neželeni učinek potrebno prijaviti (7, 8). Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja s parenteralnim železom so anafilaktične alergijske reakcije,

zato je potrebno bolniku ob prvi aplikaciji železo infundirati počasi ter ga spremljati vsaj 60 minut po prejetju zdravila (3, 6-8). Ob ugotovitvi pomanjkanja železa med okužbo je smiselno odmerki parenteralnega železa preložiti na čas po preboleli okužbi, saj lahko visoki odmerki železa negativno vplivajo na imunski sistem in posledično na potek okužbe (3, 6).

4.2. ZDRAVLJENJE Z EPOETINI

Pri bolnikih s KLB anemijo zdravimo z zdravili, ki spodbujajo eritropoezo (1). Zdravljenje z epoetini začnemo, ko so izključeni drugi razlogi za anemijo, ko so zapolnjene zaloge železa in je koncentracija Hb v krvi okrog 100 g/l. Za začetek zdravljenja se odločimo glede na simptomatiko, pridružene bolezni in tveganja, ki so povezana z zdravljenjem z epoetini. Posebna previdnost uporabe epoetinov je potrebna pri bolnikih z aktivnim ali prebolelim malignomom in pri bolnikih po možganski kapi. Pri bolnikih v predializnem obdobju in pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, dajemo epoetine subkutano, pri bolnikih na hemodializi pa praviloma intravensko. Želeni porast koncentracije Hb v začetku zdravljenja je 10 g/l/mesec, koncentracijo Hb v krvi določamo na 2 do 4 tedne. Glede na koncentracijo Hb lahko prilagodimo odmerek epoetina za 25 % oz. podaljšamo ali skrajšamo odmerni interval. V kasnejšem spremljanju se svetuje določanje koncentracije Hb v krvi na 1 do 3 mesece pri dializno neodvisnih bolnikih, pri bolnikih na dializi pa enkrat mesečno. Ob doseganju previsokih koncentracij Hb je smiselno znižati odmerek epoetina. Ukinjanju epoetina se zaradi velikih nihanj Hb in posledično povečanega tveganja za smrtnost, izogibamo (3, 6). Poleg določanja koncentracije Hb je potrebno vsake tri mesece spremljati zaloge železa in običajno tudi vzdrževalno zdraviti z železom. Ciljna koncentracija Hb pri bolnikih s KLB znaša največ 120 g/l, saj se v študijah izkazuje, da imajo bolniki z višjimi vrednostmi Hb, več srčno-žilnih zapletov in povečano tveganje za smrt (2, 3, 6). Za ciljno vrednost koncentracije Hb 130 g/l se odločimo zgolj individualno pri tistih bolnikih, pri katerih je kvaliteta življenja ob višjih koncentracijah Hb znatno izboljšana, za vrednost 100 g/l se odločimo pri bolnikih z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke (3, 6). Nekateri bolniki so na zdravljenje z epoetini slabo odzivni. To pomeni, da ciljnih vrednosti Hb ne dosežejo oz. so zanje potrebni visoki odmerki epoetinov. Ob slabi odzivnosti bolnika na zdravljenje z epoetinom je potrebno pomisliti na pomanjkanje železa, vitamina B₁₂, pomanjkanje



folata, krvavitev, kronično vnetje, maligno bolezen, nesodelovanje pri zdravljenju z zdravilom, neurejen sekundarni hiperparatiroidizem, uremijo, hematološko bolezen idr. (3, 6). Najpogostejša tveganja, povezana z uporabo epoetinov, so povečano tveganje za srčno-žilne dogode ob visokih vrednostih Hb in možen vpliv na potek maligne bolezni, saj so epoetini rastni faktorji. Znano je tudi, da uporaba epoetinov lahko poslabša arterijsko hipertenzijo in poveča možnost tromboze arterio-venske fistule. Redko pride do pojava čiste aplazije eritrocitne vrste (ang. pure red cell aplasia, PRCA), ki ima za posledico slabšanje anemije kljub uporabi epoetinov. Razlog je v nastanku nevtralizirajočih protiteles proti eritropoetinu, bolj imunogeno je subkutano dajanje epoetinov (2, 3, 6). V klinični praksi uporabljamo različne rekombinantne epoetine, ki se med seboj razlikujejo po času delovanja in posledično v odmerjanju. V primeru, da želimo preklopiti med enim in drugim epoetinom, obstajajo pretvorbene tabele, ki nam preklop olajšajo (2, 3).

4.2.1 Epoetin alfa

Epoetin alfa je kratkodelujoči epoetin, zato se ga običajno odmerja trikrat tedensko. Začetni odmerki epoetina alfa se gibljejo med 20 in 50 enot/kg telesne mase bolnika (3), redkeje do 100 enot/kg telesne mase trikrat tedensko (9). Največji učinek zdravljenja lahko pričakujemo po dveh do šestih tednih zdravljenja (9).

4.2.2. Darbepoetin alfa

Razpolovna doba darbepoetina alfa je približno trikrat daljša od razpolovne dobe epoetina alfa (10), zato se darbepoetin alfa lahko odmerja enkrat tedensko ali enkrat vsakih 14 dni (3, 10). Začetni odmerek znaša 0,45 mcg/kg telesne mase pri odmerjanju enkrat tedensko in 0,75 mcg/kg telesne mase pri odmerjanju vsakih 14 dni (3, 10). Največji učinek zdravljenja se pojavi po dveh do šestih tednih zdravljenja (10).

4.2.3. Metoksiipolietilenglikol epoetin beta

Metoksiipolietilenglikol epoetin beta se odmerja vsakih 14 dni ali zgolj enkrat mesečno (3, 11). Gre za dolgodelujoč epoetin, saj je njegova razpolovna doba več kot petkrat daljša od razpolovne dobe darbepoetina alfa (11). Njegov začetni odmerek znaša 0,6 mcg/kg telesne mase v primeru odmerjanja vsakih 14 dni in 1,2 mcg/kg telesne mase v primeru odmerjanja enkrat mesečno (3, 11). Učinek zdra-

vljenja lahko pričakujemo že po sedmih do petnajstih dneh od začetka zdravljenja (11).

4.3. ZDRAVLJENJE S TRANSFUZIJAMI KONCENTRIRANIH ERITROCITOV

Uporaba transfuzij se pri mlajših bolnikih s KLB in tistih, ki so kandidati za presaditev ledvice, odsvetuje. Transfuzije lahko povzročijo nastajanje protiteles proti HLA, s tem se poveča tveganje za zavrnitev presadka in podaljša čakanje na ustrezno ledvico (1-3). Zdravljenje s transfuzijami se svetuje v primeru akutnih kliničnih stanj, kot so na primer huda krvavitev, nestabilna koronarna bolezen in potreba po hitrem popravku anemije zaradi predoperativne priprave. Poleg akutnih kliničnih stanj je po zdravljenju s transfuzijo smiselno poseči v primeru kronične anemije, ko zdravljenje z epoetini ni uspešno. Bolnike s KLB je smiselno s transfuzijami zdraviti zgolj v primeru, ko je anemija simptomatska. Če ima bolnik kontraindikacijo za zdravljenje z epoetini (npr. srčno-žilni dogodek, malignom), se je za zdravljenje s transfuzijo potrebno odločiti na podlagi razmerja med tveganjem in koristjo (2, 3). Najpogostejša tveganja, ki so povezana z uporabo transfuzij so volumska preobremenitev, hiperkalemija, hipotermija, napake pri transfuziji, toksičnost citrata, koagulopatija, imunološko posredovane transfuzijske reakcije ter preobremenitev z železom (3).

4.4. ZDRAVLJENJE Z ROKSADUSTATOM

Roksadustat je stabilizator hipoksije - inducirajočega faktorja (ang. hypoxia - inducible factor, HIF) in spodbuja eritropoezo preko HIF posredovane transkripcije. Njegova prednost je v tem, da je po peroralnem zaužitju biološko uporaben. Razpolovna doba znaša 12h, običajno se ga odmerja trikrat tedensko (12, 13). Nekateri randomizirane klinične raziskave tretje faze so že zaključene, druge še potekajo. Rezultati kažejo, da je roksadustat učinkovit pri zdravljenju anemije tako pri dializno odvisnih kot dializno neodvisnih bolnikih (13, 14). Dokazano je, da poveča sproščanje endogenega eritropoetina ter zavira hepcidin, kar ima pozitivne učinke na razpoložljivost železa (13). Varnostni profil roksadustata je v zaključenih študijah podoben profilu epoetinov, vendar je za trdnejše dokaze potrebno počakati rezultate večjih raziskav. Pogosti neželeni učinki zdravljenja z roksadustatom so diareja, glavobol, bolečine v hrbtu in utrujenost (13). V smislu dolgoročne varnosti uporabe roksadustata je vprašljiv vpliv na malignome, saj aktivacija

ALI STE VEDELI?

- Za uspešno zdravljenje anemije z epoetini so potrebne ustrezne zaloge železa v telesu.
- Uporaba transfuzij se pri mlajših bolnikih s KLB in tistih, ki so kandidati za presaditev ledvice, odsvetuje.
- Roksadustat je stabilizator hipoksije - inducirajočega faktorja (ang. hypoxia - inducible factor, HIF) in spodbuja eritropoezo preko HIF posredovane transkripcije. Njegova prednost je v tem, da je po peroralnem zaužitju biološko uporaben.

HIF-a v hipoksičnih pogojih lahko vpliva na preživetje in rast že obstoječih tumorjev (14).

4.5. ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno zdravljenje z androgeni ali vitaminom C se pri bolnikih, zdravljenih z epoetini odsvetuje, saj študije niso pokazale pozitivnih rezultatov pri vplivu na koncentracijo Hb. Za ostale možnosti adjuvantne terapije, kot na primer uporaba vitamina D, folne kisline, L-karnitina in pentoksifilina ni ustreznih študij, ki bi pozitiven učinek na zdravljenje anemij potrdile ali ovrgle (3).

5 SKLEP

Zdravljenje anemije pri KLB je ključnega pomena za izboljšanje kvalitete življenja bolnikov in zmanjšanja umrljivosti. Pred začetkom zdravljenja je pri bolnikih s KLB potrebno izključiti druge razloge za pojav anemije in bolnikom zagotoviti ustrezne zaloge železa. V kolikor ustrezne zaloge železa bolnikom ne zadoščajo za nadzor nad anemijo, pričnemo zdravljenje z rekombinantnimi epoetini. Epoetine uvedemo, ko je koncentracija Hb okoli 100 g/l. Pred začetkom zdravljenja z epoetini je pri bolnikih potrebno oceniti tveganje za pojav neželenih učinkov zdravljenja z epoetini in jim v primeru tveganj, le-ta tudi predstaviti. Pri zdravljenju z epoetini je ključnega pomena redno spremljanje bolnikov in vzdrževanje koncentracije Hb med 100 in največ 120 g/l. V kolikor je bolnik s KLB starejši in ni kandidat za presaditev ledvice, lahko anemijo zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Prav tako lahko transfuzije upo-

rabljamo v primeru hudih simptomatskih anemij. V prihodnosti bodo imeli bolniki s KLB na voljo tudi druge možnosti zdravljenja.

6 LITERATURA

1. Buturović Ponikvar J, Gubenšek J. Bolezni sečil. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo: Knjigotštvo Buča; 2018. p. 947-1099.
2. Gubenšek J. Anemija pri kronični ledvični bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R et al, editors. *Bolezni ledvic*. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p. 595-601.
3. *Kidney international supplements*. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney disease [Internet]. *Official Journal of the International Society of Nephrology*; 2012 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>
4. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458456/>
5. Bossola M, Tazza L, Vulipo C et al. Is Regression of left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients possible? *Sem Dial* [Internet]. 2008 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18764802>
6. Mikhail A, Brown C, Williams JA et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMJ Nephrol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709852/>
7. Centralna baza zdravil. Venofer: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [updated 2019 Mar 17; cited 2019 Mar 17]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A3C0745C71F19BC2C12579EC003F5DFF/\\$File/s-017183.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A3C0745C71F19BC2C12579EC003F5DFF/$File/s-017183.pdf)
8. Centralna baza zdravil. Iroprem: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [updated 2019 Mar 17; cited 2019 Mar 17]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/902B5B9D8CE2EACEC12579EC00200191/\\$File/s-018648.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/902B5B9D8CE2EACEC12579EC00200191/$File/s-018648.pdf)
9. UpToDate. Epoetin alfa [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epoetin-alfa-including-biosimilars-of-epoetin-alfa-drug-information?search=epoetin%20alfa&source=panel_search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
10. UpToDate. Darbepoetin alfa [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/darbepoetin-alfa-drug-information?search=darbepoetin%20alfa&source=panel_search



_result&selectedTitle=1~54&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

11. UpToDate. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/methoxy-polyethylene-glycol-epoetin-beta-drug-information?search=epoetin%20beta&source=search_result&selectedTitle=1~14&usage_type=default&display_rank=1
12. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 20]; 27:1225-1233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814189/>
13. Becker K, Saad M. A New Approach to the Management of Anemia in CKD Patients: A Review on Roxadustat. *Adv Ther* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 20]; 34:848-853. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-017-0508-9>
14. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Propyl-Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 20]; 69(6):815-826. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)30110-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30110-5/fulltext)

OBRAVNAVA ANEMIJ IN POMANJKANJA ŽELEZA V ONKOLOGIJI

MANAGEMENT OF ANAEMIA AND IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CANCER

AVTOR / AUTHOR:

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

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: srozman@onko-i.si

1 UVOD

Anemija in pomanjkanje železa sta pogosta zapleta pri bolnikih z malignimi obolenji, zlasti pri tistih na sistemskem zdravljenju s kemoterapijo (1). Vzroki so številni, največkrat pa je anemija posledica same rakave bolezni, sistemskega in obsevalnega zdravljenja ali pridruženih kroničnih bolezni (2, 3). Anemija je pogosto povezana s slabšim funkcionalnim statusom, oslabeleostjo in slabšo kvaliteto življenja (4). Posledica anemije je najverjetneje tudi slabši odgovor na zdravljenje in krajše celokupno preživetje, čeprav nepo-

POVZETEK

Anemija in pomanjkanje železa sta pogosta zapleta v onkologiji, zlasti pri bolnikih na zdravljenju s kemoterapijo. Vzroki za anemijo so številni, posledice pa so slabša kvaliteta življenja in krajše celokupno preživetje. Zdravljenje pri bolnikih s solidnimi raki in hematološkimi malignomi poteka z rekombinantnimi eritropoetini, pripravki z železom, transfuzijami eritrocitov, ali kombinacijami naštetih metod. Posebno podskupino predstavljajo bolniki z mielodisplastičnimi sindromi, kjer zdravljenje anemije poteka z rekombinantnimi eritropoetini in kroničnimi transfuzijami eritrocitov. Zaradi številnih transfuzij lahko takšni bolniki razvijejo preobremenitev z železom, ki prizadene številne organe. V primeru preobremenitve z železom in sočasne anemije je terapija izbora uporaba kelatorjev železa.

KLJUČNE BESEDE:

anemija, rak, rekombinantni eritropoetin, železo, transfuzija eritrocitov

ABSTRACT

Anaemia and iron deficiency are frequent complications in patients with malignancies, particularly in those treated with chemotherapy. Multiple factors can cause or contribute to anaemia. Frequently, it is associated with reduced quality of life and shortened overall survival. Management of anaemia in patients with solid tumours or haematological malignancies includes erythropoiesis-stimulating agents, iron preparations, red blood cell transfusions and combinations of these treatments. Myelodysplastic syndromes are unique group of disorders with abnormal bone marrow. Management of anaemia differs for several aspects from the other malignancies, treatment comprises erythropoiesis-stimulating agents and regular red blood cell transfusions. Due to numerous red blood cell transfusions, some patients develop iron overload that can affect several organs. In patients with iron overload and concomitant anaemia, use of iron chelators is indicated.

KEY WORDS:

anaemia, cancer, erythropoiesis-stimulating agents, iron, red blood cell transfusion



sredna vzročna povezava še ni bila dokazana (5). Zdravljenje anemije pri bolnikih s solidnimi raki in hematološkimi malignomi poteka z rekombinantnimi eritropoetini, pripravki z železom, transfuzijami eritrocitov, ali kombinacijami naštetih metod (6).

Posebno podskupino predstavljajo bolniki z mielodisplastičnimi sindromi (MDS), kjer zdravljenje anemije prav tako poteka z rekombinantnimi eritropoetini in kroničnimi transfuzijami eritrocitov. Zaradi neučinkovite eritropoeze in številnih transfuzij, lahko takšni bolniki razvijejo preobremenitev z železom, ki prizadene številne organe, najpogosteje jetra, srce, sklepe in žleze z notranjim izločanjem (7). Terapija izbora pri preobremenitvi z železom in anemijo je uporaba kelatorjev železa (8).

V članku bodo predstavljeni osnovni principi obravnave anemije v onkologiji ter obravnava bolnikov s preobremenitvijo železa.

2 OBRAVNAVA ANEMIJE PRI SOLIDNIH TUMORJIH IN HEMATOLOŠKIH MALIGNOMIH

2.1. REKOMBINANTNI ERITROPOETINI

Rekombinantni eritropoetini pri onkoloških bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, povišajo vrednost hemoglobina in zmanjšajo potrebo po transfuzijah eritrocitov in so za to indikacijo odobreni s strani Evropske agencije za zdravila (Preglednica 1) (9). Meta-analiza 37 randomiziranih raziskav je pokazala majhno, a klinično pomembno dobrobit pri izboljšanju z anemijo povezanih simptomov (10). Bolnikom, ki po štirih do osmih tednih ne odgovorijo na zdravljenje, se svetuje ukinitve eritropoetina in ne dvig odmerka ali zamenjava eritropoetina.

Pomemben zadržek pri uporabi rekombinantnih eritropoetinov v onkologiji je tveganje, da bi ti negativno vplivali na napredovanje raka in mortaliteto, zlasti v primeru tarčnih vrednosti hemoglobina nad 120 g/L (11). V letu 2008 je Evropska agencija za zdravila izdala mnenje, da je pri onkoloških bolnikih z dolgo pričakovano življenjsko dobo, metoda izbire za korekcijo anemije transfuzija eritrocitov in ne uporaba eritropoetinov (12). Pri takšni populaciji koristi namreč ne pretehtajo tveganja za napredovanje bolezni in krajšega celokupnega preživetja. Podobno, Ameriška agencija za zdravila in ameriške smernice National Comprehensive Cancer Network navajajo, da rekombinantni eritropoetini niso indicirani za bolnike, pri katerih je cilj

zdravljenja ozdravitev, temveč zgolj pri paliativnih bolnikih (13, 14). Po drugi strani pa je zadnja Cochranova analiza zaključila, da ni zadostnih dokazov, da bi rekombinantni eritropoetini res spodbujali napredovanje raka (15). Temu sledijo najnovejša priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo iz leta 2018, ki zadržkov o negativnem vplivu na napredovanje bolezni ne navajajo, v kolikor tarčne vrednosti hemoglobina ne presežejo 120 g/L (16). Po njihovih priporočilih so rekombinantni eritropoetini indicirani pri bolnikih s simptomatsko anemijo, ki prejemajo kemoterapijo ali radiokemoterapijo in imajo vrednost hemoglobina pod 100 g/L, ter pri bolnikih z asimptomatsko anemijo, ki prejemajo kemoterapijo in imajo vrednost hemoglobina pod 80 g/L. Pred zdravljenjem z rekombinantnimi eritropoetini je potrebno preveriti in zagotoviti zadostne zaloge železa. Priporočila ne izpostavljajo posameznega rekombinantnega eritropoetina kot prednostnega, vsi dostopni na trgu veljajo za enako učinkovite in varne.

Uporaba rekombinantnih eritropoetinov je znan dejavnik tveganja za tromboembolične zaplete pri onkoloških bolnikih (17). Poleg uporabe le-teh pa tveganje zvišujejo še visok hematokrit, starost, imobilizacija bolnika, maligna bolezen, velika operacija ali travma ter srčno popuščanje (18). Tveganje za tromboembolične zaplete povečujejo tudi imunomodulatorna zdravila za zdravljenje multiplegla mieloma (19).

2.2. PRIPRAVKI Z ŽELEZOM

Glavni vzrok pomanjkanja železa pri onkoloških bolnikih so krvavitve, medtem ko so slaba prehrana in drugi vzroki manj pomembni (6). Pomanjkanje železa se pri splošni populaciji dokaže kot nizka saturacija transferina (< 20%), ločimo pa absolutno (izpraznjene zaloge železa in serumski feritin < 30 ng/mL) in funkcionalno pomanjkanje (ustrezne zaloge železa z normalnimi ali povišanimi vrednostmi serumskega feritina).

Randomizirane klinične raziskave so pokazale, da so anemični onkološki bolniki bolje odgovorili na zdravljenje z rekombinantnimi eritropoetini, v kolikor so sočasno prejemali pripravke z železom za parenteralno aplikacijo (Preglednica 1) (20-23). Dodatno so posamezne raziskave pokazale izboljšanje kvalitete življenja, zmanjšano potrebo po transfuzijah eritrocitov in znižanje odmerkov eritropoetinov (20-22). Nobena izmed kliničnih raziskav s pripravki železa za parenteralno aplikacijo ni ugotovila povečanega tveganja za napredovanje raka (20-23). Pripravki z železom za peroralno aplikacijo so se v teh indikacijah izkazali neučinkovite (20, 23).

Priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo pri anemičnih onkoloških bolnikih v primeru absolutnega pomanjkanja železa (serumski feritin < 100 ng/mL; spodnja normalna vrednost je pri onkoloških bolnikih postavljena višje) svetujejo uporabo pripravkov z železom za parenteralno aplikacijo, v primeru funkcionalnega pomanjkanja pa uporabo pripravkov z železom za parenteralno aplikacijo v kombinaciji z rekombinantnimi eritropoetini (16). Zdravljenje z železom je sicer omejeno do zapolnitve zalog železa. Priporočila ne izpostavljajo posameznega pripravka, je pa aplikacija enkratnega 1000 mg odmerka železove karboksimaltoze za bolnika bolj priročna kot večkratna aplikacija manjših odmerkov.

Pripravki z železom za parenteralno aplikacijo ne povečajo tveganja za infekcije ali kardiovaskularne težave (20-23). Kljub temu se terapija odsvetuje pri bolnikih z aktivno infekcijo, prav tako pa se izogibamo sočasni aplikaciji s kardiotoksično kemoterapijo.

2.3. TRANSFUZIJE ERITROCITOV

Transfuzije eritrocitov imajo dolgo zgodovino uspešne uporabe pri hudi anemiji ali krvavitvi, ko je potreben hiter dvig vrednosti hemoglobina in hematokrita (Preglednica 1). Randomiziranih raziskav, ki bi preučevali uporabo transfuzij v primerjavi z rekombinantnimi eritropoetini pri onkoloških bolnikih,

ni na voljo. Sicer izkušnje iz klinične prakse kažejo, da številni onkološki bolniki z anemijo po kemoterapiji pogosto prejmejo transfuzije eritrocitov kot del rutinskega zdravljenja (24).

Transfuzije eritrocitov danes veljajo za varne, čeprav obstaja majhno tveganje za prenos neznanih patogenov, prav tako lahko aplikacija eritrocitov povzroči s transfuzijo povezano imunosupresijo (25). Nekaj velikih raziskav in Cochranova meta-analiza v onkološki kirurgiji nakazujejo neodvisno povezavo med transfuzijami eritrocitov in višjim tveganjem za obolevnost, umrljivost in ponovitev raka (26, 27). Priporočila večine onkoloških strokovnih združenj sledijo priporočilom Ameriškega združenja za hematologijo, ki svetujejo minimalno število transfuzij, ki so potrebne za blaženje resnih simptomov anemije ali za doseg varnega območja hemoglobina (npr. 70–80 g/L) (28).

3 OBRAVNAVA ANEMIJ PRI MIELODISPLASTIČNEM SINDROMU

MDS so heterogena skupina bolezni krvotvornih matičnih celic, katerih skupna značilnost so kronične citopenije, torej anemije, nevтроpenije in trombocitopenije. Anemija je prisotna pri več kot 75% bolnikov z MDS, polovica od teh ima he-

Preglednica 1: Koristi in tveganja različnih zdravljenj pri obravnavi anemije pri rakavih bolnikih (16).

Table 1: Benefit-risk profiles of treatments for anaemia in cancer patients (16).

	Koristi	Tveganja ali omejitve
Rekombinantni eritropoetini	<ul style="list-style-type: none"> Manjša potreba po transfuzijah eritrocitov Izboljšanje z anemijo povezanih simptomov 	<ul style="list-style-type: none"> Večje tveganje tromboemboličnih zapletov Večja smrtnost pri bolnikih brez kemoterapije Učinkoviti le pri 60% bolnikov
Pripravki z železom za parenteralno aplikacijo	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje anemije povezane s pomanjkanjem železa Manjša potreba po transfuzijah eritrocitov Boljši odgovor na zdravljenje z rekombinantnimi eritropoetini 	<ul style="list-style-type: none"> Dolgoročna varnost v onkologiji še ni znana
Transfuzije eritrocitov	<ul style="list-style-type: none"> Takojšnje povišanje hemoglobina in hematokrita pri vseh bolnikih Takojšnje izboljšanje z anemijo povezanih simptomov 	<ul style="list-style-type: none"> Večje tveganje tromboemboličnih zapletov Transfuzijske reakcije Prenos neznanih patogenov Višja umrljivost pri kirurških bolnikih S transfuzijo povezana imunosupresija, kar poveča tveganje za nastanek infekcij

ALI STE VEDELI?

- Najnovejše raziskave ne navajajo negativnega vpliva rekombinantnih eritropoetinov na napredovanje raka bolezni ali mortaliteto onkoloških bolnikov v kolikor tarčne vrednosti hemoglobina ne presežejo 120 g/L.
- Takojšnja transfuzija eritrocitov je upravičena pri bolnikih z vrednostjo hemoglobina pod 70-80 g/L in resnimi z anemijo povezanimi simptomi.
- Pri bolnikih, ki prejemajo kardiotoksično kemoterapijo, se pripravke z železom za parenteralno aplikacijo daje najmanj dan pred ali dan po kemoterapiji (in ne na isti dan).
- Vsaka enota transfuzije eritrocitov vsebuje 200–250 mg železa.
- Najbolj ogroženi za preobremenitev z železom so bolniki z mielodisplastičnimi sindromi, ki so odvisni od kroničnih transfuzij eritrocitov. Ob preobremenitvi so najbolj dovzetni za poškodbe jeter, srce, sklepi in endokrine žleze.

moglobina pod 100 g/L (29). Objava anemij pri MDS se razlikuje od obravnave anemij pri solidnih tumorjih in hematoloških malignomih. Večina anemij pri bolnikih z MDS z nizkim tveganjem se v začetku zdravi z rekombinantnimi eri-

tropoetini, čez čas pa se na takšno zdravljenje razvije rezistenca, takrat pridejo v poštev zdravila kot so lenalidomid, antitumorski globulin in hipometilacijska zdravila, predno bolniki postanejo odvisni od kroničnih transfuzij eritrocitov (30). V letu 2017 je Evropska agencija za zdravila odobrila eritropoetin alfa za zdravljenje MDS pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem in sočasnih nizkih vrednostih eritropoetina v serumu (< 200 IU/L) (31). Priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo svetujejo, da je terapija z rekombinantnimi eritropoetini terapija izbora pri bolnikih z MDS v primeru simptomatske anemije s hemoglobinom pod 100 g/L, z nizkim ali srednje nizkim tveganjem in/ali vrednostih eritropoetina v serumu pod 500 IU/L (16). V kolikor je vrednost eritropoetina v serumu nad 500 IU/L ali pa bolniki na zdravljenje z eritropoetini ne odgovorijo, je sprejemljiva alternativa transfuzija eritrocitov.

4 PREOBREMENITEV Z ŽELEZOM

Številni bolniki z MDS, nekaterimi hematološkimi obolenji in po presaditvi krvotvornih matičnih celic, zaradi neučinkovite eritropoeze in rednih transfuzij eritrocitov, razvijejo preobremenitev z železom. Odvečno železo katalizira na-

Preglednica 2: Osnovne značilnosti kelatorjev železa (36).

Table 2: General properties of iron chelators (36).

	Deferoksamin	Deferasiroks	Deferipron
Pot aplikacije	Subkutana	Peroralna	Peroralna
Režim jemanja	8-12 urna kontinuirana infuzija, 5-7 dni na teden	Enkrat na dan	Trikrat na dan
Najpomembnejši neželeni učinki	Infuzijske reakcije, vizualna in avditorna nevrotoksičnost, GI težave	GI težave, ledvična/jetrna toksičnost, perforacija GI trakta	Iztirjeni jetni testi, GI težave, artralgijska, agranulocitoza
Prednosti	Veliko izkušenj z uporabo, neželeni učinki večinoma reverzibilni	Enostavna uporaba	Absorpcija železa iz kardiomiocitov, agranulocitoza je reverzibilna
Slabosti	Precej neželenih učinkov, nepraktična kontinuirana infuzija	Relativno malo izkušenj z uporabo	Redna kontrola krvi
Dostopnost v Sloveniji	Da	Da	Ne

GI – gastrointestinalni;

stanek reaktivnih kisikovih spojin, kar povzroči poškodbo, vnetje in fibrozo tkiv (32). Najbolj dovzetni za poškodbe so jetra, srce, sklepi in endokrine žleze. Pri posameznikih brez predhodnega pomanjkanja železa se klinično pomembna preobremenitev razvije po približno 20 transfuzijah eritrocitov, saj se ocenjuje, da vsaka enota vsebuje 200–250 mg železa (33). Retrospektivne raziskave nakazujejo, da je terapija izbora pri preobremenitvi z železom in sočasni anemiji uporaba kelatorjev železa (34). Zdravljenje se svetuje ob serumskem feritinu nad 1000 ng/mL in/ali koncentraciji železa 3 mg/g suhe teže jeter.

Cilj kelacije je zmanjšanje bremena železa, kar zmanjša poškodbo kritičnih organov in izboljša preživetje bolnikov (35). Na trgu so prisotni trije kelatorji železa in sicer deferoxamin, deferipron in deferasiroks. Randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost vseh treh kelatorjev železa ni na voljo. Tako je izbira učinkovine odvisna od dostopnosti na trgu, cene, poti aplikacije, starosti bolnika, spremljajočih bolezni in neželenih učinkov. Osnovne značilnosti kelatorjev železa so predstavljene v Preglednici 2 (36).

V klinični praksi se največ uporablja deferasiroks, predvsem zaradi enostavnosti uporabe (37). Deferoksamin je primerljivo učinkovit, vendar se mora dajati parenteralno, kontinuirane subkutane infuzije pa so drage in nepraktične. Deferipron se precej uporablja v državah z nižjimi dohodki, saj je relativno poceni, uporaba pa enostavna. Sicer je Cochranova analiza zaključila, da je deferipron indiciran, ko je uporaba deferoxamina kontraindicirana ali neprimerna (38). Pri bolnikih, pri katerih uporaba enega kelatorja ni zadostna, se svetuje dvig odmerka, zamenjava učinkovine ali celo uporaba dveh kelatorjev hkrati (39).

5 SKLEP

Največ znanstvenih podatkov za zdravljenje anemije v onkologiji je na voljo za rekombinantne eritropoetine. Z izjemo povečanega tveganja za tromboembolične zaplete, veljajo za relativno varne. Pomemben zadržek pri njihovi uporabi je tveganje, da bi negativno vplivali na napredovanje raka in mortaliteto, česar pa najnovejše raziskave ne potrjujejo. Uporaba izven odobrenih indikacij je povezana s slabšim preživetjem. Pripravki z železom za parenteralno aplikacijo izboljšajo aktivnost rekombinantnih eritropoetinov in zdravijo anemijo povezano s pomanjkanjem železa, njihova dolgo-

ročna varnost v onkologiji pa ni znana. Za razliko od številnih raziskav pri rekombinantnih eritropoetinih, randomizirane raziskave za uporabo transfuzij eritrocitov v onkologiji ne obstajajo. Glede na znana dejstva pri drugih boleznih in onkološki kirurgiji, se svetuje uporabo transfuzij pri tistih bolnikih, ki imajo vrednost hemoglobina pod 70–80 g/L in je potrebna hitra korekcija simptomatske anemije. Pri bolnikih z MDS ter nizkim ali srednje nizkim tveganjem, se ob simptomatski anemiji svetuje uporabo rekombinantnih eritropoetinov, čeprav za to indikacijo niso vsi odobreni s strani Evropske agencije za zdravila.

V primeru preobremenitve z železom in sočasne anemije se svetuje uporabo kelatorjev železa. Zaradi enostavnosti uporabe se v klinični praksi največ uporablja deferasiroks, načeloma pa je izbira učinkovine odvisna od dostopnosti na trgu, poti aplikacije, spremljajočih bolezni in profila neželenih učinkov.

6 LITERATURA

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293-306.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1616-34.
3. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A, et al. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol*. 2002 Aug;25(4):371-9.
4. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):979-86.
5. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214-21.
6. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012 Aug;23(8):1954-62.
7. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii57-69.
8. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3657-69.
9. Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 1:1-5.



10. Bohlius J, Tonia T, Nüesch E, Jüni P, Fey MF, Egger M, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer*. 2014 Jul 8;111(1):33-45.
11. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007303.
12. European Medicines Agency [Internet]. Press release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer; 2008 [updated 2008 June; cited 2019 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/emea-recommends-new-warning-epoetins-their-use-cancer-patients_en.pdf
13. United States Food and Drug Administration [Internet]. Role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with cancer; 2008 [updated 2008 Aug; cited 2019 Feb 7]. Available from: www.fda.gov/medwatch/safety/2008/ESA_DHCP_Aug2008.pdf
14. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia, Version 3.2018; 2018 [updated 2018 Aug 03; cited 2019 Feb 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf
15. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD003407.
16. Aapro M, Beguin Y3, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv96-iv110.
17. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):301-15.
18. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer*. 2009 Dec 15;101(12):1961-71.
19. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*. 2009 Mar;123(5):679-86.
20. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1301-7.
21. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1611-8.
22. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007 Apr;21(4):627-32.
23. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyan S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*. 2007 Feb;12(2):231-42.
24. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C, Glaspy J, Hedenus M, Littlewood TJ, et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer*. 2014; 22(8): 2197–2206.
25. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2544-52.
26. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):344-54.
27. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005033.
28. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013 Dec 5;122(24):3879-83.
29. Steensma DP. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):969-83.
30. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii57-69.
31. European Medicines Agency [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Binocrit; 2007 [updated 2012 June; cited 2019 Feb 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_sl.pdf
32. Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005 Jun 1;105(11):4527-31.
33. Remacha A, Sanz C, Contreras E, Díaz de Heredia C, Ramón Grifols J, Lozano M, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus*. 2013 Jan; 11(1): 128–139.
34. Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res*. 2012 Aug;36(8):1067-70.
35. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AIM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3195-203.
36. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, Nasiri H, Sahmani M, Saeidi M, et al. A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2016 Oct 1; 10(4): 239–247.
37. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3657-69.
38. Roberts DJ, Brunskill SJ, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde CJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004839.
39. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):361-4.

PARODONTALNA BOLEZEN JE NAJBOLJ RAZŠIRJENO KRONIČNO VNETJE OBZOBNIH TKIV PRI LJUDEH

PERIODONTAL DISEASE IS THE MOST PREVALENT CHRONIC INFLAMMATION OF PERIODONTAL TISSUES IN HUMANS

AVTOR / AUTHOR:

Profesor dr. Milan Petelin, dr. dent. med.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Katedra za ustne bolezni in parodontologijo,
Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milan.petelin@mf.uni-lj.si

1 OBZOBNA TKIVA

Obzobna tkiva pričvrščajo zobe v čeljust in jih sestavljajo dlesen, pozobnica, koreninski cement in čeljustna kost. Dlesen, ki je del žvekalne ustne sluznice, predstavlja vidni

POVZETEK

Obzobna tkiva pričvrščajo zobe v čeljust. Sestavljajo jih dlesen, pozobnica, koreninski cement in čeljustna kost. Zdrava dlesen je blede rožnate barve in izpolnjuje medzobne prostore. Zaradi kopičenja mehkih zobnih oblog (biofilm) se dlesen vname, postane rdeča, otekla in zakrvari na dotik. Z napredovanjem vnetja se razgradijo tudi ostala obzobna tkiva, zato ob zobeh nastanejo obzobni žepi, zobje se podaljšajo, začnejo se majati in lahko izpadejo. Bolezen je v Sloveniji zelo razširjena in s starostjo napreduje. Vnetje obzobnih tkiv je kronična bolezen, skozi ulcerirano rano obzobnega žepa prehajajo v krvni obtok bakterije in vnetni mediatorji, ki poškodujejo oddaljene organe. Za preprečevanje parodontalne bolezni je pomembno, da skrbno odstranjujemo mehke zobne obloge iz vseh zobnih površin in redno obiskujemo osebne zobozdravnika.

KLJUČNE BESEDE:

vnetje obzobnih tkiv, mehke zobne obloge, vpliv na sistemsko zdravje, ustna higiena

ABSTRACT

The periodontal tissues anchored teeth to the jaw. They consist of gingiva, root cementum and alveolar bone. Healthy gingiva is collar pink and fulfills the interdental spaces. Due to the accumulation of dental plaque (biofilm), the gingiva become inflamed, red and swollen, and shows tendency to bleeding. With the progression of inflammation, destruction of other periodontal tissues occur, periodontal pockets are formed around the teeth, gingival recession are recognised, mobility of teeth increased, and finally the teeth could be lost. The disease is very widespread in Slovenia and is progressing with age. Inflammation of periodontal tissues is a chronic disease through the ulcerated wound of periodontal pockets the bacteria and inflammatory mediators enter the bloodstream, which damage the distant organs. In order to prevent periodontal disease, it is important carefully remove dental plaque daily from all dental surfaces and regularly visit a dentist.

KEY WORDS:

periodontal disease, dental plaque, effect on systemic health, oral hygiene



ALI STE VEDELI?

- Da je vnetje dlesni-gingivitis bolezen povzročena z nabiranjem mehkih zobnih oblog ob dlesninem robu in odstranitev vodi v popolno ozdravitev.
- Da samo nizek odstotek ljudi na svetu razvije napredovalo obliko parodontalne bolezni.
- Da specifične bakterije povzročajo kronični parodontitis, ki so sestavni del mehkih zobnih oblog pod robom dlesni.
- Da so škodljive bakterije, ki povzročajo kronični parodontitis, v majhnem deležu prisotne tudi pri ljudeh, ki nimajo vnetja obzobnih tkiv.
- Da z vzdrževanjem ustrezne ustne higiene, zmanjšamo število škodljivih bakterij in preprečimo vnetje obzobnih tkiv.

del obzobnih tkiv. Zdrava dlesen je blede rožnate barve in izpolnjuje medzobne prostore. V smeri zobne krone se končuje z dlesničnim robom, na nasprotni strani pa meji z ostalo obložno ustno sluznico v sluznično - dlesnični meji (Slika 1). Dlesen je občutljiva na dotik, toplotne spremembe in bolečino. Varuje pod njo ležeča tkiva pred vdorom škodljivih snovi in bakterij iz ustne votline. Med dlesnijo in zobom je plitev žleb. Navzgor proti zobni kroni je žleb odprt, na



Slika 1: Klinično zdrava dlesen. Dlesen je blede rožnata in izpolnjuje medzobni prostor pod kontaktnimi točkami. Dobro je vidna meja med dlesnijo in premično ustno sluznico, ki je bolj rdeča od dlesni s poudarjenimi krvnimi žilami.

Figure 1: Clinically healthy gingiva. The gingiva is collar pink and fulfills the interdental spaces under the teeth contacts. The junction between the gingiva and the movable oral mucosa is clearly visible, which is more red compared to gingiva with enhanced blood vessels.

dnu žleba pa je epitelijska manšeta, ki se čvrsto prirašča na zob in predstavlja pregrado med ustno votlino in ostalimi obzobnimi tkivi. Skozi dlesnin pripoj prehaja dlesnina tekočina, ki vključuje obrambne celice, ki pomagajo vzdrževati zdrava obzobna tkiva. Pozobnico sestavljajo pretežno kolagenska vlakna, ki so na eni strani vraščena v koreninski cement, na drugi strani pa v čeljustno kost. Po zgradbi je koreninski cement zelo podoben čeljustni kosti in se nalaga celo življenje (1).

2 PARODONTALNA BOLEZEN IN VPLIV NA SISTEMSKO ZDRAVJE

Vnetje obzobnih tkiv ali parodontalna bolezen je kronično vnetje. Povzročajo ga bakterije, ki se nabirajo na zobeh in na robu dlesni. Organizirane so v rumenkasto sive mase - biofilm. V biofilmu so ugodni pogoji za razmnoževanje bakterij, tudi parodontalno patogenih. V zrelem biofilmu so zaradi anaerobnih pogojev prisotne večinoma škodljive bakterije kot so: *Agreggatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas sputigena* in *Eubacterium nodatum* (2). Če biofilma vsakodnevno ne odstranujemo, že v nekaj dneh povzroči vnetje dlesni. Dlesen postane rdeča in otekla ter zakrvavi na dotik (Slika 2). Z



Slika 2: Vnetja dlesen – gingivitis. Zaradi vnetja je dlesen otekla, rdeča in je nagnjena k krvavitvi.

Figure 2: Inflamed gingiva - gingivitis. Due to inflammation, the gingiva is swollen, red and prone to bleeding.



Slika 3: Napredovala parodontalna bolezen. Dlesen je rdeča in otekla, ob zobeh so prisotni globoki obzobni žepi. Pacient je izgubil desni zgornji sekalec zaradi napredovale izgube čeljustne kosti.
Figure 3: Advanced periodontal disease. The gingiva is red and swollen, and deep periodontal pockets are present around the teeth. The patient lost the right upper incisive because of the progressive loss of the alveolar bone.

napredovanjem boleznii propadajo tudi ostala obzobna tkiva, zato se ob zobeh pojavijo obzobni žepi, zobje lahko postanejo daljši, pojavi se zadah iz ust, zobje se začno majati in končno lahko izpadejo (Slika 3).

Propad obzobnih tkiv poteka običajno brez večjih težav leta ali celo desetletja. Pri parodontalni boleznii je mehka stena obzobnega žepa kronično vneto rana, skozi njo pa vstopajo v kri bakterije, njihovi strupi in druge snovi, ki nastajajo ob vnetju. Prehajanje bakterij v krvni obtok se poveča pri ščetkanju zob ali med jedjo. Pri srednje izraženem vnetju obzobnih tkiv je celokupna rana okrog vseh zob velika kot naša dlan in se z napredovanjem boleznii povečuje. Parodontalna bolezen zato vpliva na nastanek ali poslabšanje nekaterih sistemskih boleznii. Dokazano je, da so bolniki, ki imajo parodontalno bolezen, izpostavljeni večjemu tveganju za poapnenje krvnih žil, kot posledica tega pa obstaja večja verjetnost za srčno in možgansko kap (3,4). Sladkorni bolniki s parodontalno boleznii težje kontrolirajo nivo glikozilirane hemoglobina (5). Ženske s parodontalno boleznii pogosteje rodijo prezgodaj, novorojenčki pa imajo nižjo porodno težo in pogostejše možganske okvare (6,7). Prav tako je dokazana povezava med parodontalno boleznii in pljučnimi obolenji (8). Predvsem pri starejših ljudeh sta pljučnica in kronično pljučno obolenje bolj pogosta, če imajo vnetje obzobnih tkiv (9). Novejša raziskava dokazuje tudi pove-

zavo med vnetjem obzobnih tkiv in Alzheimerjevo boleznii (10).

3 RAZŠIRJENOST PARODONTALNE BOLEZNI

V zahodni Evropi ima napredovalo parodontalno bolezen, to je globoke obzobne žepe in resno izgubo čeljustne kosti, 10% ljudi (11). V Sloveniji je bila v letih 1983-1987 opravljena epidemiološka raziskava, v katero je bilo vključenih 1609 prebivalcev Ljubljane, starih od 15 do 65 let. Ugotovljeno je bilo, da 2,4% pregledanih oseb ni potrebovalo zdravljenja, skoraj vsi (97,6%) so potrebovali poduk o ustni higieni, 77,7% oseb je poleg poduka potrebovalo tudi začetno parodontalno zdravljenje, 20,3% le teh pa je poleg poduka o ustni higieni potrebovalo začetno parodontalno zdravljenje z luščenjem in glajenjem zobnih korenin in nadaljevalno kirurško zdravljenje (12). Po desetih letih so bili povabljeni na ponoven pregled vsi preiskovanci, ki so se udeležili prve raziskave. Odzvalo se jih je 555, od teh je imelo 538 ljudi še svoje zobe. Osebe so bile stare od 25-75 let. Pregled je pokazal, da jih le še 0,7% ni potrebovalo nobenega zdravljenja, skoraj vsi (99,3%) so potrebovali poduk o ustni higieni, večina (93,9%) jih je poleg poduka o ustni higieni potrebovalo še začetno zdravljenje, 27,3% pa poduk, začetno in kirurško parodontalno zdravljenje (13). Leta 2008 je bila izvedena ponovna raziskava. K sodelovanju so bili povabljeni vsi preiskovanci predhodne študije. Odzvalo se jih je 247, od katerih jih je 238 še imelo svoje zobe. Osebe so bile stare od 35-85 let. Vsi preiskovanci so potrebovali parodontalno zdravljenje in nihče ni imel zdravih obzobnih tkiv. Vsi preiskovanci so potrebovali poduk o ustni higieni, skoraj vsi (98,7%) so poleg poduka potrebovali še začetno zdravljenje, kar 47,1% pa jih je poleg poduka in začetnega zdravljenja, potrebovalo še parodontalno kirurško zdravljenje (14).

4 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA PARODONTALNO BOLEZEN

Dejavniki, ki so udeleženi pri nastanku in napredovanju parodontalne boleznii, so številni. Na prvem mestu sta bakterijski biofilm in pomanjkljiva ustna higiena. Če vsakodnevno



ne odstranjujemo biofilma iz zobnih površin, lahko povzroči vnetje in propad zobnih tkiv. Pri tej razgradnji tkiv so neposredno udeležene parodontalne patogene bakterije in posredno vnetni/ imunski odgovor gostitelja. Pomembni so še drugi rizični dejavniki, ki pospešijo nastanek in napredovanje bolezni kot so: kajenje, nepravilnosti v obrambnem odgovoru organizma, nekatere sistemske bolezni, predvsem sladkorna bolezen, nezadostna in nepravilna prehrana, uživanje zdravil, ki zmanjšujejo obrambno sposobnost organizma, stres, genetski dejavniki, hormonske spremembe in tudi osteoporoza (1,15).

5 ZDRAVLJENJE PARODONTALNE BOLEZNI

Zgodnje odkrivanje vnetja zobnih tkiv pomeni najboljšo napoved izida zdravljenja. Pri vnetju dlesni je zdravljenje uspešno že z vzdrževanjem ustne higiene in odstranitvijo trdih zobnih oblog. Pri propadu tudi ostalih zobnih tkiv (parodontitis) pa je potrebno še luščenje in glajenje zobnih korenin. S tem postopkom koreninsko površino zgladimo in jo naredimo sprejemljivo za mehka tkiva. Zmanjša se vnetje zobnih tkiv in globina zobnih žepov. Običajno pa pri globokih zobnih žepih s tem postopkom nismo dovolj uspešni, zato se poslužujemo še kirurškega zdravljenja. Kot dodatek k luščenju in glajenju zobnih korenin so tudi drugi načini kot so zdravljenje z antiseptiki in antibiotiki, antibakterijsko fotodinamično zdravljenje in uporaba probiotikov. Najbolj uporabljen antiseptik pri zdravljenju vnetja zobnih tkiv je clorheksidin (16). Dobre rezultate zdravljenja so ugotovili z dovajanjem antibiotika doksiciklina v majhni koncentraciji (17) ali kombinirano zdravljenje z matronidazolom in amoksicilinom (2). Fotodinamično zdravljenje je zmanjšalo delež parodontalne patogene bakterije v subgingivalnem biofilmu (18). Kot probiotik se klinično uspešno uporabljajo *Lactobacillus sp.* (19). Iz biofilma oseb brez parodontalne bolezni in kariesa pa je bil izoliran *Bacillus methylophilicus*, ki ga bi bilo zaradi njegovih pozitivnih lastnosti, možno uporabiti kot probiotik (20). Z uporabo teh dodatnih postopkov k luščenju in glajenju zobnih korenin, lahko zmanjšamo potrebo po kirurškem zdravljenju.

Študije so pokazale, da zdravljenje parodontalne bolezni zmanjša tveganje za aterosklerozo (21) in prezgodni porod nosečnic (22). Tudi sladkorni bolniki po začetnem zdravljenju lažje vzdržujejo nivo glikozilirane hemoglobina (23).

6 SKLEP

Skrb za ustrezno ustno higieno je najboljši in hkrati najcenejši način preprečevanja vnetja zobnih tkiv. Priporočamo vsakodnevno mehansko odstranjevanje mehkih zobnih oblog, tudi med zobmi, ker bakterijske mehke zobne obloge (biofilm) lahko vodijo v vnetje in razgradnjo zobnih tkiv. Z naganjem mineralov iz sline v mehke zobne obloge pa nastane zobni kamen, ki dodatno poveča nabiranje mehkih zobnih oblog in preprečuje ustrezno ustno higieno. Krvavitev iz dlesni ob ščetkanju je prvi opozorilni znak vnetja zobnih tkiv, zato bi morali tedaj še bolj skrbno odstranjevati mehke zobne obloge na vseh zobnih površinah.

7 LITERATURA

1. Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015. 3-96 p.
2. Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015 Feb;67(1):131-86.
3. Straka M, Trapezanlidis M. Periodontitis and stroke. *Neuroendocrinol Lett*. 2013;34(3):200-6.
4. Khatri R, Deshmukh J, Shrivastava R, Gupta S, Kawadkar A, Vinaya Kumar K. Is periodontitis an independent risk factor for subclinical atherosclerosis? *Singapore Dent J*. 2016 Dec;37:9-13.
5. Awartani F. Evaluation of the relationship between type 2 diabetes and periodontal diseases. *Saudi Med J*. 2009 Jul;30(7):902-6.
6. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol*. 2005 Feb;76(2):161-5.
7. Jeffcoat M, Parry S, Sarnell M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG*. 2011 Jan;118(2):250-6.
8. Petelin M. Vpliv parodontalne bolezni na zdravje pljuč. *Med Razgl*. 2004;43(1):33-6.
9. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol 2000*. 2016 Oct;72(1):153-75.
10. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 Jan;5(1): eaau3333.
11. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000*. 2002 Apr; 29(1):104-21.
12. Skalerič U, Kovač-Kavčič M. Periodontal treatment needs in a population of Ljubljana, Yugoslavia. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1989 Dec;17(6):304-6.

13. Kovač-Kavčič M, Skalerič U. The change of periodontal treatment needs in a population of Ljubljana, Slovenia, over 10 year period. *J Int Acad Periodontol.* 2000 Jul;2(3):94-100.
14. Skalerič E, Petelin M, Kovač-Kavčič M, Skalerič U. Potrebe po parodontalnem zdravljenju pri prebivalcih Ljubljane 20 let po prvem pregledu. *Zobozdrav Vestn.* 2008;63(2-3):63-6.
15. Petelin M, Skalerič U. Osteoporozna in parodontalna bolezen. *Zobozdrav Vestn.* 2001;56(3-4):79-85.
16. Singh A, Sridhar R, Shrihatti R, Mandloy A. Evaluation of turmeric chip compared with chlorhexidine chip as a local drug delivery agent in the treatment of chronic periodontitis: A split mouth randomized controlled clinical trial. *J Altern Complement Med.* 2018 Jan;24(1):76-84.
17. Gulnur E, Gul A, Sorsa T, Savolainen P, Baylas H. Effectiveness of adjunctive low-dose Doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid Lamin-5g2 chain levels in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004 Oct;75(10):1387-96.
18. Petelin M, Perkič K, Seme K, Gašpirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci.* 2015 Aug;30(6):1647-56.
19. Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi BV, et al. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract.* 2016 Apr-Jun;5(2):86-93.
20. Zupančič Š, Rijavec T, Lapanje A, Petelin M, Kristl J, Kocbek P. Nanofibers with incorporated autochthonous bacteria as potential probiotics for local treatment of periodontal disease. *Biomacromolecules.* 2018 Nov 12;19(11):4299-306.
21. Bozoglan A, Ertugrul AS, Taspınar M, Yuzbasioglu B. Determining the relationship between atherosclerosis and periodontopathogenic microorganisms in chronic periodontitis patients. *Acta Odontol Scand.* 2017 May;75(4):233-42.
22. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol.* 2012 Dec;83(12):1508-19.
23. Sundar C, Ramalingam S, Mohan V, Pradeepa R, Ramakrishnan MJ. Periodontal therapy as an adjunctive modality for HbA1c reduction in type-2 diabetic patients. *J Educ Health Promot.* 2018 Dec 28;7:152.



MIKROBIOTA USTNE VOTLINE HUMAN ORAL MICROBIOME

AVTOR / AUTHOR:

Aleš Lapanje, Tomaž Rijavec

*Institut Jožef Stefan, Odsek za znanosti o okolju
Jamova 39, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ales.lapanje@ijs.si

SLOVAR:

- Vrstna bogatost (angl. richness) – mera številčnosti vrst, kjer preštejemo število vseh različnih vrst, ki smo jih določili v nekem okolju,
- Vrstna raznolikost (angl. diversity) – mera raznolikosti vrst kjer se upošteva tudi kakšna je pogostost osebkov določene vrste. To pomeni, če je v dveh okoljih enako število bioloških vrst in so v enem izmed teh dveh okolij osebkovi enakomerno razporejeni po vrstah, je v tem okolju večja vrstna raznolikost kot v drugem okolju, kjer je osebkov ene vrste več kot drugih,
- Patobiont – komenzalen mikroorganizem, ki ali v določenih pogojih povzroča bolezni ali pa ustvari pogoje, da se lahko razvije bolezen,
- Disbioza – stanje mikrobovne združbe pri človeku, ki vpliva na gostitelja tako, da v nekem določenem času privede do bolezenskega stanja v gostitelju,
- Niša – okolje, ki s svojimi fizikalno kemijskimi (temperatura, pH, koncentracija snovi itd.), ekološkimi (medvrstna razmerja kot so to tekmovalnost, simbioza itd.), biološkimi (sposobnost razgradnje določenih snovi, hitrost rasti v določenih fizikalno kemijskih razmerah itd.) parametri določi kateri organizmi bodo lahko to okolje zavzeli in v njem uspevali,

POVZETEK

Človeški mikrobiom ustne votline je v zelo občutljivem odnosu z imunskim sistemom gostitelja. Pri zdravi populaciji mikrobiom ustne votline sestavljajo normalne bakterijske skupine skupaj z majhnimi količinami potencialno patogenih bakterij. Sestava zdravega mikrobioma ustne votline je specifična za določene starostne skupine in ni povezana z vrsto spola.

Dejavniki, kot so nezdrava hrana, kajenje, slaba ustna higiena ali genetska predispozicija lahko porušijo zdrav mikrobiom in lahko tvorijo disbiotično združbo. Čeprav vrstna sestava in delovanje mikrobnih biofilmov v ustih vplivata na prognozo dveh znanih bolezni, kariesa in paradontalne bolezni, lahko pripisujemo njune vplive tudi na razvoj drugih bolezni, kot so artritis, kardiovaskularne bolezni ter rast in razvoja ploda.

Trenutno vemo veliko o strukturi združbe in prostorski porazdelitvi mikroorganizmov v ustnem ekosistemu, vendar manjkajo mehanistične študije interakcij z gostiteljem, kar lahko vodi do razvoja učinkovitih pristopov zdravljenja bolezni, ki jih povzročajo mikrobi v ustni votlini.

KLJUČNE BESEDE:

probiotične bakterije, paradontalna bolezen, karies, patobiont, biofilm

ABSTRACT

Human oral microbiom is in a very fragile interaction with host immune system. In healthy population is composed of normal bacterial groups together with small amounts of potentially pathogenic bacteria. Such healthy oral microbiome is more similar between the same age groups within the population and it is not affected with the sex type.

"Catastrophic" events such as unhealthy food intake, smoking, bad oral hygiene or genetic predisposition can disrupt healthy microbiome and can form dysbiotic community. Although the oral microbial biofilm structure affect prognosis of two well known diseases, caries and periodontal disease, it can also attribute to the development of arthritis, cardiovascular diseases as well as growth and development of embryo.

Currently we know a lot about the community structure and spatial distribution of microorganisms in the oral ecosystem, but we miss mechanistic stud-

ies of interactions with hosts, which can lead to development of effective treatments for common diseases.

KEY WORDS:

probiotic bacteria, periodontal disease, caries, pathobiont, biofilm

- Osnovni mikrobiom (ang. core microbiome) – del mikrobne združbe posameznika, ki je prisoten pri vseh analiziranih okoljih (predel na osebkku npr. zobje, dlesni, koža) oziroma celih osebkkih,
- Holomikrobiom – vsi mikrobi skupaj, ki smo jih določili v vseh okoljih oz. pri vseh osebah,
- Receptor - mesto na površini celice na katerega se vežejo različne snovi vključno molekule na površini drugih celic in vplivajo na medcelično povezavo kot tudi na medcelično komunikacijo,
- Sev - podvrsta določene vrste, ki ima lahko zelo drugačne lastnosti kot drug sev iste vrste. Npr. eden sev je lahko patogen za razliko od drugega, pa čeprav sta oba pripadnika iste vrste,
- Normalna mikrobiota - del indigene združbe, ki predstavlja skupine mikroorganizmov, ki so prisotne v velikem številu pri različnih osebkih iste populacije,
- Indigena združba - združba sestavljena iz mikrobov, ki so evolucijsko povezani z gostiteljem (avtohtoni mikrobi), normalno mikrobioto in patogenimi mikrobi.

1 UVOD

Ustni mikrobiom je sestavljen iz zelo velikega števila različnih mikroorganizmov in je tudi eden izmed najbolj preučenihih človeških mikrobiomov, predvsem zaradi enostavnosti vzorčenja in dostopnosti do vzorčnega mesta. Mogoče ravno zaradi tega so bile zobne obloge že pred več kot 300 leti vir iz katerega je van Leeuwenhoek, ki ga štejemo za očeta mikrobiologije, pridobil prve mikroorganizme, jih je opazoval s svojim primitivnim mikroskopom, opisal njihove oblike ter načine gibanja.

Velika raznolikost mikrobioma ustne votline je v veliki meri posledica izredno različnih pogojev v ustih. Ti pogoji so predvsem: različne lastnosti površin na katere se pritrjujejo mikroorganizmi (npr. zobje, dlesni, sluznice, jezik), stalno

odplavljanje in mešanje celic planktonskih mikroorganizmov s tokom sline, vnašanje različne hrane ter povečevanje dostopnosti hranil med in po hranjenju zaradi mehanskega in encimskega delovanja gostitelja. Poleg tega tudi spremembe temperature ob pitju tople in mrzle pijače vplivajo na preživetje enih in propad drugih mikrobov. S tem se vrši selekcija v prid takšnih, ki lahko te stresne pogoje preživijo. Ne smemo tudi zanemariti vpliva prisotnosti mikrobov v hrani in pijači, ki prihaja v ustno votlino, saj lahko ti mikrobi vplivajo na lokalni imunski odziv in posredno tudi na to, ali bo v ustih več ali manj različnih mikrobov. Sama prisotnost mikrobov pa ne pomeni, da so ti tudi aktivni, na kar vplivajo tudi zgoraj naštetih fizikalno kemijski in ekološki parametri. Danes vemo, da mikrobi v ustih lahko živijo suspendirano v tekočinah, slini ali pa so pritrjeni na zobe, dlesni, bukalno sluznico ali jezik in tvorijo biofilme, ki so sestavljeni iz različnih vrst in sevov mikroorganizmov. Za razumevanje tega ekosistema je potrebno dodati, tudi dve biološki komponenti, na eni strani gostitelja, ki s svojim imunskim odzivom stalno nadzoruje rast mikrobov, in na drugi strani značilnosti sestave mikrobne združbe, ki omogoča stalno interakcijo med mikrobi na različnih ravneh, kot npr. ustvarjanje anaerobnih niš, izmenjava hranil in sprejemnikov elektronov dihalne verige, tvorbo protimikrobnih substanc ter snovi za aktivacijo sistemov za zaznavanje celične gostote, ki lahko delujejo znotraj ene vrste ali medvrstno, in nenazadnje tudi izpostavljanje različnih receptorjev na površini, ki omogočajo prostorsko ureditev različnih mikrobnih celic in vzpostavitev končne fizikalne in vrstne strukture biofilma. Mikrobi lahko med seboj komunicirajo kemijsko z različnimi substancami, ki jih izločajo, tvorijo protimikrobne substance in s tem preprečujejo razraščanje drugih mikrobov, s svojim delovanjem spreminjajo lokalni pH, količino kisika in dostopnost hranil, s čimer ustvarjajo mikrookolja. Nenazadnje tudi same mikrobne celice s svojimi receptorji vplivajo na to, kakšno bo zaporedje vezave drugih mikroorganizmov, kako trdno se bodo celice med seboj vezale in s tem regulirajo, kakšen fizikalno trden in vrstno raznolik bo na koncu biofilm.

2 ČLOVEŠKI MIKROBIOM USTNE VOTLINE

2.1 SESTAVA

Čeprav je ustni mikrobiom izpostavljen številnim dejavnikom in je eden najbolj dinamičnih, tako po sestavi kot tudi aktiv-



nosti, zaradi številnih vplivov iz zunanjega okolja, pa se po vrstni sestavi zelo dobro loči od ostalih mikrobiomov v in na človeku (1). Ločimo lahko jedro oz. osnovni mikrobiom, iz le nekaj rodov, in pa holomikrobiom, ki ga sestavlja od okoli 600 do 2000 različnih filotipov (2). Pri tem je bilo ugotovljeno, da vsako področje v ustni votlini vsebuje različne mikrobe, ki se spreminjajo v časovnih intervalih, kar kaže, da je sestava združbe v ustni votlini nišno pogojena (3). Količina patogenih bakterij v slini je pogojena tudi z vrstno raznolikostjo, saj večja kot je raznolikost, večja je zastopnost patogenih mikrobov (4). V grobem lahko rečemo, da debela bakterij kot so Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes bolj prevladujejo v slini, Proteobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidetes v zobnih oblogah in Firmicutes ter Proteobacteria predstavljajo več kot 90 % vseh mikroorganizmov živečih na bukalni sluznici.

S starostjo se spreminja tudi združba mikrobov v ustni votlini. Pri novorojenčkih prevladujejo bakterije iz debela Firmicutes in pri starejših ljudeh iz debela Proteobacteria. Ob rojstvu je ustna votlina kolonizirana z bakterijami iz debel Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Firmicutes in Bacteroidetes, pri čemer so sicer prisotne tudi bakterije iz rodov *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* in *Propionibacterium*, ampak so bolj redke. Pri novorojenčkih so pogoste bakterije iz rodov *Streptococcus*, *Gamella*, in *Granulicatella*. Pri novorojenčkih je 50 % prisotnost bakterij iz debela *Spirochaetes*, katerih delež se pri starejših povečuje (4). Glede na vse te izsledke, lahko rečemo, da so si mikrobiomi enako starih ljudi med seboj bolj podobni kot med posamezniki različnih generacij. Če analiziramo različne predele ustne votline so v zobnem plaku med različnimi osebami prisotne le bakterije iz rodov *Streptococcus*, *Derrxia*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, *Granulicatella*, *Eikinella*, *Prevotella*. Če primerjamo sestavo mikrobioma ustne votline med različnimi osebki vidimo, da so samo bakterije rodu *Streptococcus* prisotne tako v slini kot tudi na bukalni sluznici. Med različnimi generacijami so skupni le *Streptococcus*, *Neisseria*, *Capnocytophaga*, *Granulicatella*, *Prevotella*, *Rothia*, *Bergeyella*, *Gemella*, *Porphyromonas* izmed več kot 32 različnih rodov (4).

Skoraj od samega začetka, takoj po rojstvu, pa so na različnih predelih v ustni votlini prisotne tudi bakterije iz rodov, ki imajo patogene predstavnike. Najmanj je le-teh pri novorojenčkih in največ pri ljudeh s stalnimi zobmi in pri starejših ljudeh.

V različnih predelih ustne votline kot tudi pri različno starih skupinah ljudi, se jedrni (core) mikrobiom zelo razlikuje tudi po vrstni bogatosti. Tako je najmanjši jedrni (core) mikrobiom v slini in sluznicah pri novorojenčkih, saj je le-ta zelo

ALI STE VEDELI?

- Ljudje smo se s svojimi mikrobnimi prijatelji razvijali 1,5 milijone let in smo ustvarili zelo tesne povezave. Te medsebojne relacije med nami in mikrobi so tako pomembne, da s svojimi simbiotskimi mikrobi tvorimo t.i. superorganizem oz. holobiont.

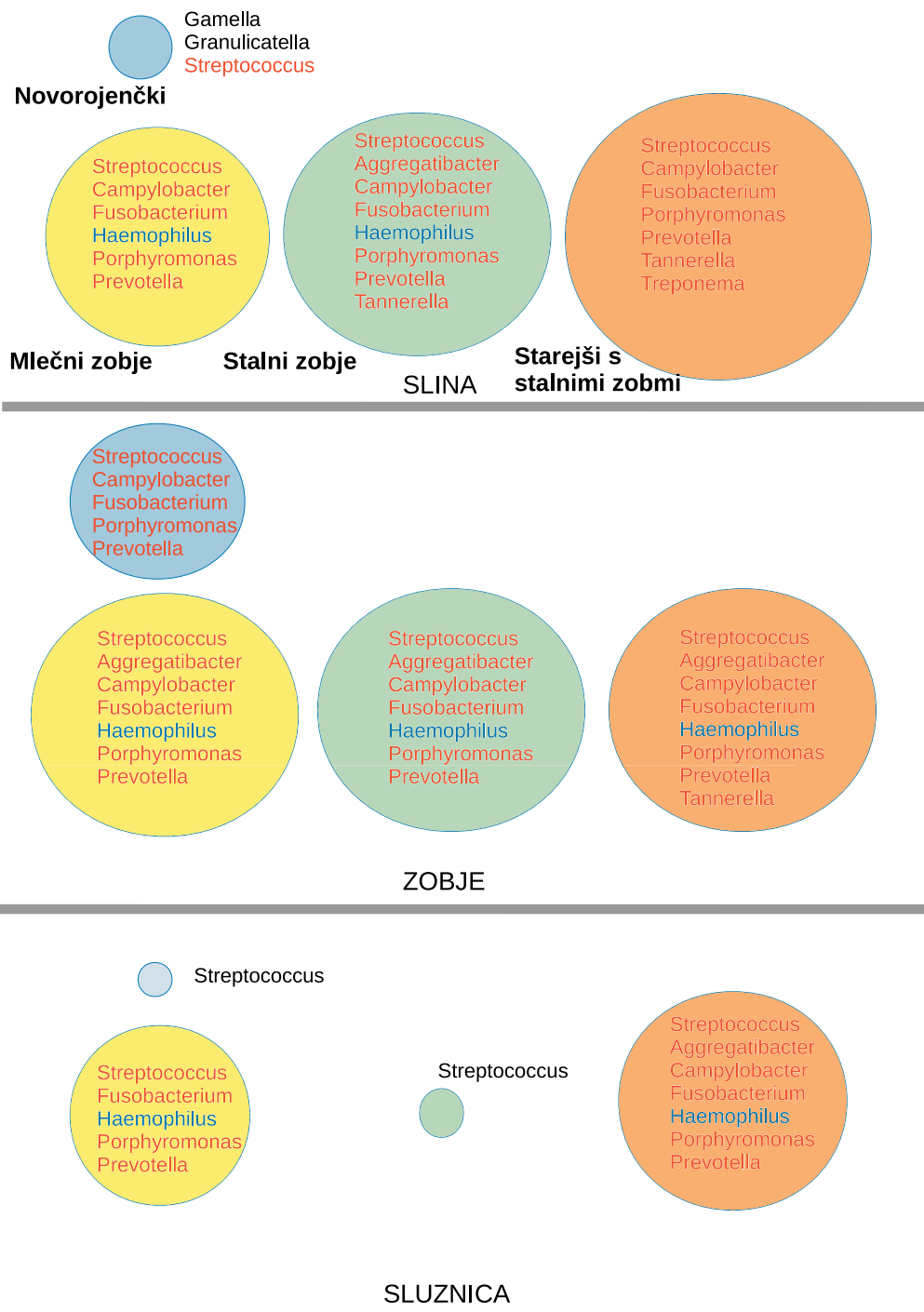
nedefiniran in slabo kontroliran z imunskim sistemom. Zelo velik pa na zobeh starejših oseb (Slika 1). Pri tem je največja raznolikost bakterij v slini (5) ali v zobnih oblogah (4) in najmanjša na bukalni sluznici. Na bukalni sluznici se pojavlja več podobnih bakterijskih filogenetskih skupin z zobnimi oblogami kot pa s slino in jezikom med različnimi starostnimi skupinami pri čemer pa razlik med spoloma ni mogoče določiti (4).

Pri novorojenčkih je mikrobiom v slini izredno nestabilen in je sestavljen predvsem iz bakterij iz rodov *Gamella* in *Granulicatella* ter *Streptococcus*. S pojavom mlečnih zob se sestava združbe v slini bolj ustali. Najbolj so odvisne od prisotnosti mlečnih zob bakterije iz rodu *Abiotrophia*, ki se pojavijo tako v slini kot tudi v zobnih oblogah pri starostnih skupinah, ki imajo mlečne zobe, in izginejo s pojavljanjem stalnih zob (4).

Na vrstno sestavo mikrobiote ustne votline močno vpliva tudi na kakšen način se otrok rodi. Tako je bilo opisano, da otrok, ki se rodi skozi porodni kanal ima v ustih v prvih 3 mesecih več različnih filotipov kot otrok, ki se je rodil s carskim rezom (6). Pri slednjih večina mikrobov, ki so prisotni v ustih, izvira iz kožne mikrobne združbe, s prevladujočo bakterijo *Slackia exigua*, ki je pogosto prisotna pri infekcijah zobnega kanala, paradontalnih obolenjih in različnih abscesih (6, 7).

Glede na dosedanje izsledke lahko rečemo, da so predstavniki zdrave ustne združbe v slini predvsem: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Granulicatella adiacens*, *Neisseria flavescens*, *Rothia mucilaginosa* in *Prevotella melaninogenica*. Pri tem pa v slini najdemo pri zdravih ljudeh tudi patogene bakterije kot npr. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fillifactor alocis*, kot tudi karies povzročajoče bakterije vključno z bakterijo vrste *Streptococcus mutans* (8).

V zobnem biofilmu prevladujejo bakterije iz debel Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, and Proteobacteria med katerimi pa so najbolj zastopani rodovi *Actinomyces*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Corynebacterium*, *Veillonella*, *Rothia*, *Capno-*



Slika 1. Velikost osnovnega mikrobioma in prisotnost patobiontov v ustih pri osebah pripadajočih različnim starostnim skupinam. Velikost krogov prikazuje relativno velikost jedrnega mikrobioma. Napisani so le rodovi, ki so potencialno patogeni pri velikih jedrnih mikrobiomih in vsi rodovi pri malih. Z rdečimi črkami so označeni patobionti ustne votline.

Figure 1. The size of the core microbiome and the presence of pathobionts in the oral cavity in different age groups. The size of the circles shows the relative size of the core microbial. Only genera that are potentially pathogenic in large core microbiomes and all genera in small core microbiomes are written. In the red letters, the pathobionts of the oral cavity are marked.



cytophaga, Selenomonas, Treponema in TM7 1 in 5 (5). Ob nastanku zgodnjega zobnega plaka pa je značilna prisotnost bakterija *Fusobacterium nucleatum*. V slini kot tudi na bukalni sluznici so značilne predvsem bakterije iz debla Firmicutes. Združbe bakterij v izoblikovanih zobnih oblogah so sestavljene iz enakomerno zastopanih skupin bakterij.

Razvoj mikrobne združbe v ustih je odvisen tudi od količine sline, ki se izloča. Pri posameznikih z manj sline se mikrobna združba spreminja v združbo, ki je značilna za karies (kariogeno), ki ima sposobnost zniževanja pH s pomočjo nastanka fermentativnih produktov metabolizma v biofilmih na površini zob (9). Poveča se število bakterij *Catonella* sp., *S. mutans*, *Lactobacillus fermentum*, *Scardovia wiggsiae*, različni sevi vrste *Atopobium parvulum* in *Veillonella* spp. Kot tudi bakterije, ki so povezane s slabo ustno higieno *Megasphaera* sp. in *Oribacterium* spp.

Pomembno je tudi vedeti, da različne vrste zob kot tudi različne strani (površine) istega zoba kolonizirajo različne bakterije (9), saj je kolonizacija zob pogojena s tem kje se nahajajo. Tako je večinoma kolonizacija bukalnih delov zob bolj podobna kolonizaciji bukalne sluznice in kolonizacija površine spodnjih zadnjih delov sekalcev bolj podobna mikrobiomu jezika (9).

Pri tem pa ne smemo zanemariti, da veliko mikroorganizmov pride v ustno votlino tudi s hrano. Le-ti predstavljajo prehodne mikrobove, ki v ustni votlini ne uspevajo.

2.2. KOLONIZACIJA

Največ je znanega o kolonizaciji površine zob in znatno manj o kolonizaciji sluznic v ustni votlini. Kolonizacija zoba se prične najprej z vezavo različnih proteinov, dolgoverižnih ogljikohidratov in glikoproteinov (npr. gp340, aglutinini, mucini) (10). Največjo potentnost za vezavo imajo mikrobi iz rodu *Streptococcus* (npr. *S. mitis*), ki se lahko s svojimi receptorji dobro pritrldijo na npr. gp340, α -amilazo, imunoglobuline, fibronektin, laktoferrin in α 2-makroglobulin (11). Bakterije iz rodu *Streptococcus* (*S. sanguinis*, *S. oralis*, in *S. mitis* biovar 1) primarno poseljujejo zobno sklenino v prvih 4 urah po izpostavitvi očiščene zobne površine. Te skupine bakterij se zelo dobro povezujejo z bakterijami iz rodu *Actinomyces* (slika 2, stopnja 1), ki pričnejo poseljevanje nastalega primarnega streptokoknega biofilma po 4 urah do nekje 8 ur (12). Temu pa sledijo bakterije iz rodov *Vaillonella* ter *Neisseria* (slika 2, stopnja 2). Takšen biofilm ni še dosegel zrele strukturne in vrstne sestave in se v njem zelo redko pojavljajo potencialno patogeni mikrobi kot so to npr. *Tannerella forsythensis* (v starejši literaturi *Bacteroides forsythus*), *Porphyromonas gingivalis* in *Tre-*

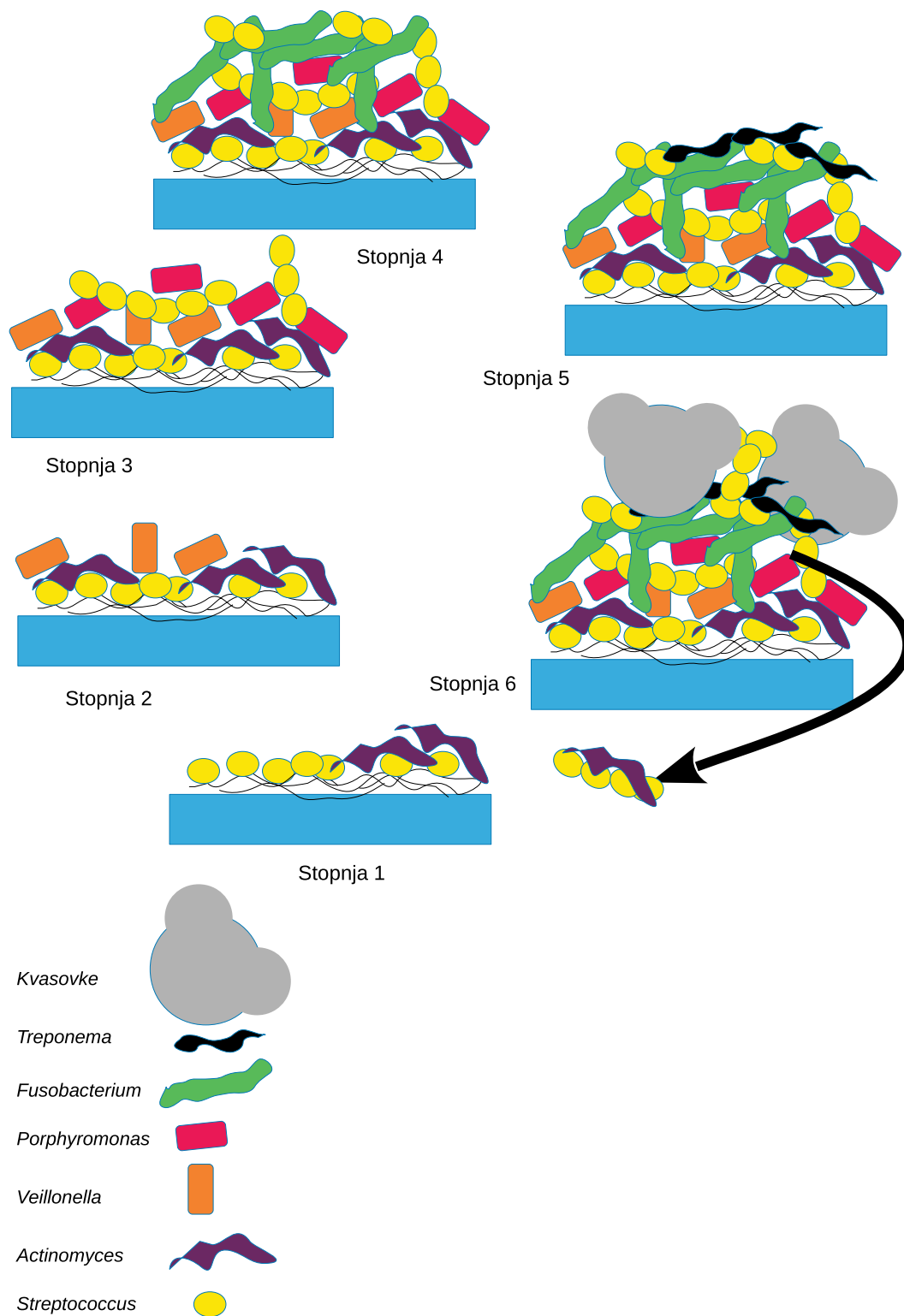
ponema denticola kot tudi *Aggregatibacter* (v starejši literaturi *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (13) (slika 2, stopnje 3 do 6) za razliko od zrelega biofilma v katerem pa se množično razraščajo patogeni mikroorganizmi. Iz zrelega biofilma se najraje odluščijo celice streptokokov, ki lahko na novi površini ponovno pričnejo s kolonizacijo.

Principi medsebojne kompeticije tudi v zobnem biofilmu močno vplivajo na uspešnost vzpostavitve biofilma. Mikrobi lahko naseljujejo površine posamič tj. kot posamezne celice, pri čemer pa morajo biti pogoji ustrezni, da lahko ta bakterija raste in se deli. Glede na okoljske pogoje v na novo vzpostavljeni mikrobni površini, je uspešnost kolonizacije vsekakor večja, če se pritrldijo na površine skupki različnih bakterij, ki se med seboj metabolno dopolnjujejo. Za nastanek tovrstnih skupkov, pa je izrednega pomena izpostavitve različnih receptorjev na površini. Glede na receptorje in fizikalne interakcije med bakterijskimi celicami, najbolj pogosto opazimo skupke celic, ki vsebujejo bakteriji vrste *S. gordonii* in *P. gingivalis*, ki med seboj sodelujejo tudi na nivoju komunikacije s signalnimi molekulami, kar omogoči uspešno kolonizacijo. Za razliko, če se bakterija vrste *P. gingivalis* poveže z bakterijo vrste *S. cristatus*, se ne inducirajo geni za tvorbo pritrjevalnega aparata pri *P. gingivalis* in biofilm, ki nastane, ni trden (14, 15). Podobno lahko vpliva tudi avtoinduktivni medvrstni sistem AI2, ki omogoča *A. oris* rast, če je le-ta prisotna skupaj z bakterijo *S. oralis*. Podobno koagregirajo tudi bakterije *A. actinomycetemcomitans* z *Veillonella* sp. in *F. nucleatum*. Pri tem pa je znano, da le celice *A. actinomycetemcomitans* vsebujejo homolog AI2 transporterskega sistema IsrB in se lahko odzivajo na AI2 signal, ki stimulira nadaljnje biokemijske procese za pripravo celic za tvorbo biofilma (16, 17).

Glede na dosedanje poznavanje razvoja biofilmov lahko nastanek biofilma na zobni površini pogojujejo naslednji principi ki so po vsej verjetnosti med seboj povezani:

1. koagregacija celic, ki omogoča tesno interakcijo med različnimi celicami in hiter preklon iz planktonskega v sesilni način življenja,
2. znotraj vrstno in medvrstno pritrjevanje celic,
3. metabolna sklopljenost različnih celic, ki pogojujejo prisotnost metabolitov in dostopnost kisika ter tvorbo niš,
4. medvrstna celična komunikacija, ki stimulira prepis genov za izgradnjo površinskih receptorjev in s tem uspešnejšo kolonizacijo,
5. interakcija z gostiteljevim imunskim sistemom, ki lahko povzroči lokalni imunski odziv.

Vseh 5 principov omogoči nastanek zobnega plaka z značilno radialno strukturo, ki temelji na streptokokih, ki so



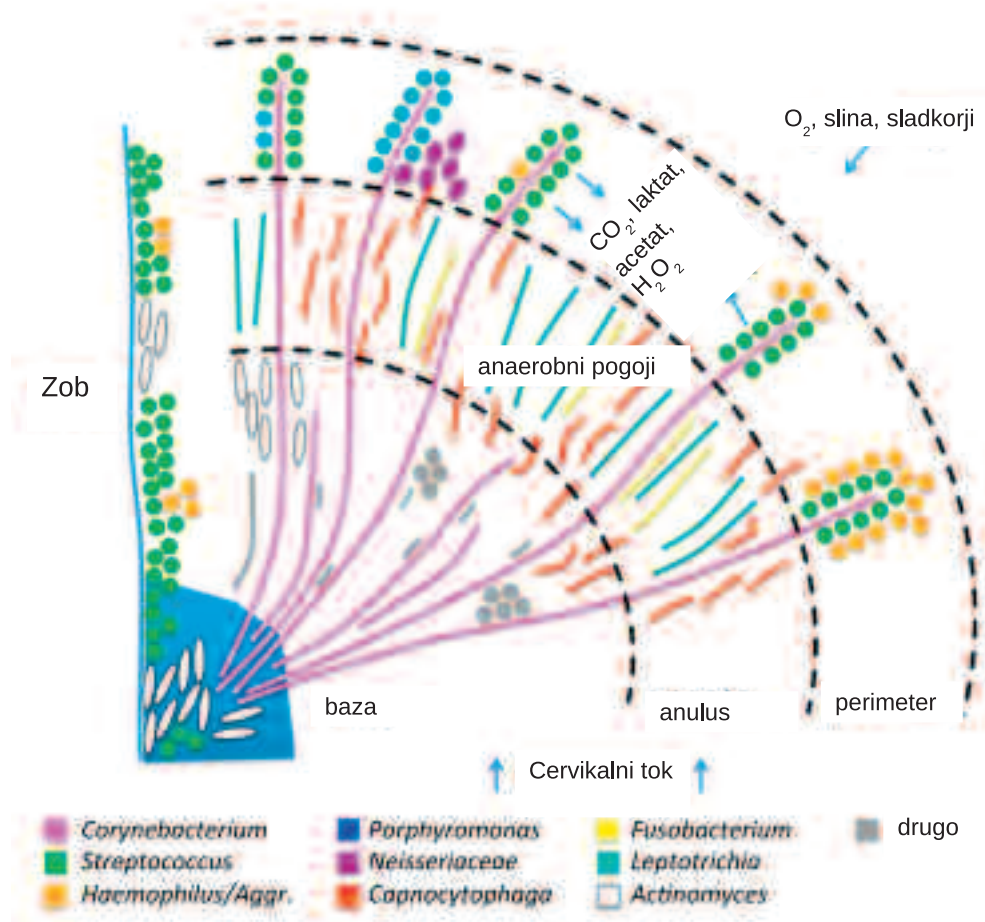
Slika 2. Stopnje kolonizacije zobne površine s strani mikroorganizmov.
 Figure 2. Stages of the colonisation by microorganisms of the exposed tooth surface



kot prvi kolonizatorji površine in omogočajo nadaljnjo kolonizacijo različnih vrst in s tem vzpostavitev niš (18). Izgled takšne radialne strukture ustvarijo korinebakterije (Slika 3). Tovrstne interakcije so bile opisane in na podlagi zgoraj opisanih sukcesij biofilma so ugotovili, kako so med seboj različne bakterijske celice kompatibilne zaradi izražanja in izpostavitve ustreznih receptorjev na površini celic. Ključnega pomena za večjo kolonizacijo patobiontov je interakcija različnih bakterijskih celic s celicami vrste *Fusobac-*

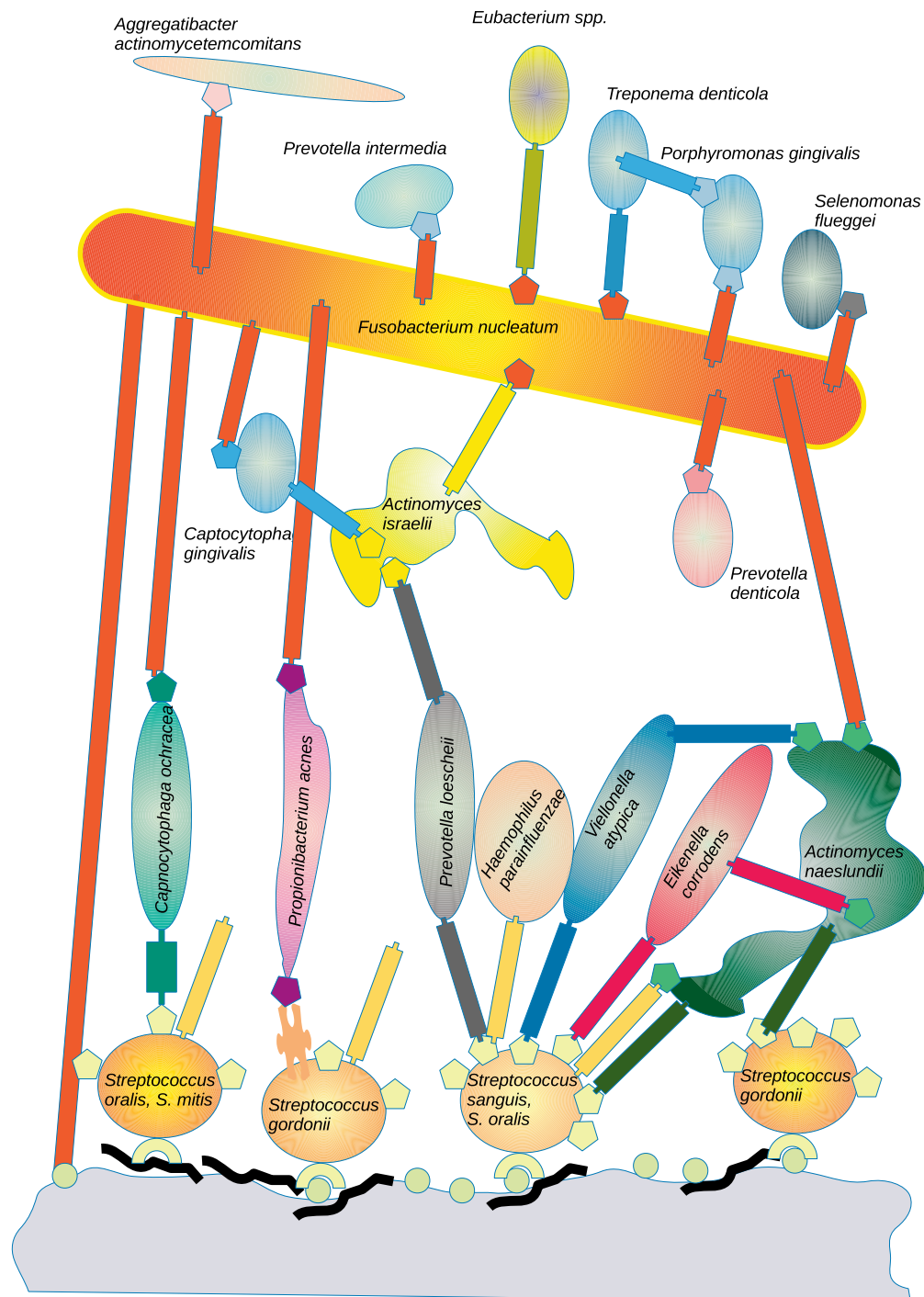
terium nucleatum, ki se lahko s svojimi receptorji na površini kot tudi z različnimi adhezini povezuje z največ različnimi mikroorganizmi (Slika 4) (19).

Tako kot je pogojena tvorba biofilma s tem kako se med seboj povezujejo različne bakterijske celice, so možni tudi negativni učinki med bakterijskimi celicami, kjer ena celica okupira na površini izpostavljene receptorje in prepreči vezavo drugi. To imenujemo kompeticijska izključitev in predstavlja potencialni terapijski pristop z načinom kolonizacije



Slika 3. Radialna struktura razvitega biofilma na zobni površini. Takšna struktura je pogojena z razrastjo bakterij iz rodi *Corynebacterium*. V vsakem predelu takšnega biofilma se lahko vršijo različni metabolni procesi zaradi prisotnosti različnih hranil kot tudi spremembi redoks potenciala (prirejeno po Welch, J. L. M., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E., & Borisy, G. G. (2016). Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(6), E791-E800.).

Figure 3. Radial structure of the developed biofilm on the tooth surface. Such a structure is dependant on the presence and growth of bacteria belonging genus *Corynebacterium*. In each region of such a biofilm, different metabolic processes can be performed due to the presence of various nutrients as well as the differences in the redox potential (adapted according to Welch, J. L. M., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E., & Borisy, G. G. (2016). Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(6), E791-E800.).



Slika 4. Medsebojna prostorska razporeditev bakterijskih celic. Razporeditev ni odvisna samo od nižnjih pogojev (npr. slika 3), ampak tudi od potencialnih variant vezav med različnimi mikrobnimi celicami (prirejeno po Kolenbrander, P. E., & London, J. (1993). Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *Journal of bacteriology*, 175(11), 3247).

Figure 4. Spatial distribution of bacterial cells. The arrangement does not depend only on niche conditions (eg Figure 3), but also on potential variants of binding between different microbial cells (adaptd according to Kolenbrander, P. E., & London, J. (1993). Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *Journal of bacteriology*, 175(11), 3247).



ALI STE VEDELI?

- Ker so rezultati relacij med mikrobi in gostiteljem lahko patološke spremembe v ustni votlini, smo v Sloveniji razvili molekularne metode in analitične pristope, ki omogočajo analizo sestave celotnega mikrobioma ustne votline večjega števila posameznikov v samo dveh dneh. Takšen pristop nam omogoča poglobljene raziskave in predvsem razvoj ustrezne diagnostike posameznikov.

zobne površine z inhibitornimi bakterijskimi celicami kar imenujemo Eco – Evo princip delovanja (20) .

Danes je v mikrobiološki znanosti centralna dogma takšna, da temelji kolonizacija, rast in delitev mikroorganizmov na tem, da so pogoji ustrezni in zagotavljajo nastanek niš, kar imenujemo nišna hipoteza. Pri tem pa je nezanemarljiva diametralno nasprotna nevtralna hipoteza, ki pa v osnovi temelji na imigraciji in emigraciji mikroorganizmov v sistem, ki ga opazujemo. Pri tem je pomembno, kako so mikrobi aktivni, kaj proizvajajo oz. kaj razgrajujejo, kako hitro rastejo in kako hitro gredo skozi opazovani sistem. Tako lahko določeni mikrobi, ki prihajajo v ustni ekosistem, gredo le skozenj in niso aktivni (npr. paraprotiotiki (21)), ampak s svojimi površinskimi receptorji, izločenimi encimi in protimikrobnimi substancami (postbiotiki (22)) vplivajo na prave kolonizatorje kot tudi na imunski sistem. Kako ti mikrobi vplivajo na mikrobnii ekosistem v ustni votlini kot tudi drugje na/v človeškem telesu pa je za enkrat še povsem neznan. Ne glede na obe hipotezi, je značilno, da se po kakršnem koli posegu v mikrobnii združbo v ustni votlini le-ta povrne v združbo v 90 % prvotne sestave, vendar le pri nekadilcih v nasprotju s kadilci (23), zato so kadilci bolj podvrženi obolenju obzobnih tkiv kot nekadilci.

3 NASTANEK BOLEZNI

Labilen in dinamičen odnos med različnimi mikroorganizmi v ustnem mikrobiomu, imunskim sistemom in okoljskimi parametri vplivajo na to, kako se bo nastajajoči biofilm zgradil. Poleg tega je nastanek bolezni pogojen ne samo z vrstno sestavo, ampak tudi kateri sevi so prisotni. Tako ima lahko posameznik v svojem mikrobiomu patobionte, ampak ne bo nikoli razvil katere izmed bolezni zob in obzobnih tkiv. Za razvoj bolezni je značilno, da se iz simbiot-

skega razmerja zaradi določenega okoljskega dejavnika (npr. prehrana, zmanjšan imunski odziv, kajenje itd.), močno razmnoži patogeni del združbe, ki pa je v manjših količinah prisoten tudi pri popolnoma zdravih ljudeh (24, 25). Razlikujemo lahko vplive mikrobioma direktno na nastanek bolezni v ustih kot npr. karies in paradontalna bolezen, ter bolezni, ki nastanejo zaradi vdora mikroorganizmov v kri, ali pa zaradi interakcij z imunskim sistemom in vplivom na nastanek bolezni drugje v organizmu kot npr. razvoj artritis. Disbiotični mikrobiom ustne votline tako predstavlja povečano tveganje za nastanek bolezni kot so rakava obolenja, diabetes mellitus tipa 2, srčno žilne bolezni, bakteriemija, in prezgodnji porod ter rojstvo novorojenčkov z manjšo porodno težo (zbrano v 25).

3.1. KARIES IN PARODONTALNA BOLEZEN – MIKROBNI VIDIK

Na splošno bi lahko rekli, da je nastanek kariesa posredovan z mikrobnii združbo, ki omogoča nastanek kislega pH v ustni votlini in paradontalna bolezen kadar je ta združba usmerjena v nastanek zvišanega pH v ustni votlini. Kisli pH je posledica produktov fermentacije ogljikovih hidratov (laktat, acetat, format) in bazičen zaradi razgradnje proteinov (nastajanje aminov iz proteinov in amonijevega iona iz uree). Velika razlika med tema dvema boleznima je tudi v tem, da se pri bolnikih s kariesom mikrobnii raznolikost zmanjša, pri čemer se pri paradontalni bolezni poveča (26). Vrstna sestava se v primeru nastajanja kariesa spremeni, saj se poveča število mutans streptokokov in laktobacilov kar pa pri zdravih ljudeh tega ne zaznavamo. Pri zdravih ljudeh so odsotne bakterije skupine mutans in so od streptokokov normalno prisotni le bakterije vrst *S. gordonii* in *S. mitis* (27).

V primeru paradontalne bolezni se ob nastanku obsežnega plaka tvorijo anaerobne niše. Sama prisotnost biofilma in nastanek gingivitisa še ne pomeni začetek stanja, ki pahne mikrobnii združbo iz simbiotske v disbiotično. Predvideva se, da nastanek obsežnih anaerobnih niš v subgingivalnem predelu, povečan imunski odziv, povečan tok subgingivalne tekočine bogate s proteini, kar omogoči razrast mikrobov s proteolitično aktivnostjo in povzroči nastanek "spirale", ki vodi v obsežnejša vnetja (28). Danes vemo, da obstaja več skupin bakterij, ki jih razdelimo po kompleksih od vijoličnega do rdečega in ki imajo pomembno vlogo v razvoju paradontalne bolezni. Med najbolj znanimi patobionti, ki so močno vpleteni v nastanek paradontalne bolezni so *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* in *Treponema denticola*. Kljub temu, da ni jasne povezave z nastankom

bolezeni, pa je njihova skupna lastnost ta, da zelo uspešno zavirajo gostiteljev imunski odziv (29). Ta trditev je podkrepjena na podlagi analiz mikroorganizmov invazivne parodontalne bolezni. To obliko bolezni je moč pripisati eni vrsti bakterije *A. actinomycetemcomitans* sev JP2 in s tem se poenostavi kompleksnost delovanja različnih bakterij v biofilmu. Ta sev ima močno povečan prepis gena za leukotoksin, ker ima delečijo promotorja in s tem vpliva na imunski odziv v obzornem tkivu (periodontiju) (29). Poleg tega so tovrstni invazivni tipi bakterij sposobni tudi zavirati komplement z izločanjem gingipaina skupaj s karilizinom ali interpainom A (30).

4 RAZISKAVE V SLOVENIJI

Ustna votlina zdravih posameznikov, ki še niso imeli zobozdravstvenih posegov, nimajo prisotnega kariesa in ne kažejo nikakršnih simptomov obolenja, je dober vir probiotičnih bakterij. Čeprav je veliko bakterij s klasičnimi tehnikami gojenja na hranilnih gojiščih v laboratoriju mogoče preprosto izolirati, pa se je potrebno pri izboru primernih vrst oziroma sevov najprej vprašati: (i) kateri posamezniki so najprimernejši kandidati za zbiranje materiala za vzorčenje, (ii) kakšne vzorce in na katerem mestu je najprimerneje odvzeti vzorce in (iii) kdaj je najprimernejši čas za odvzem vzorca.

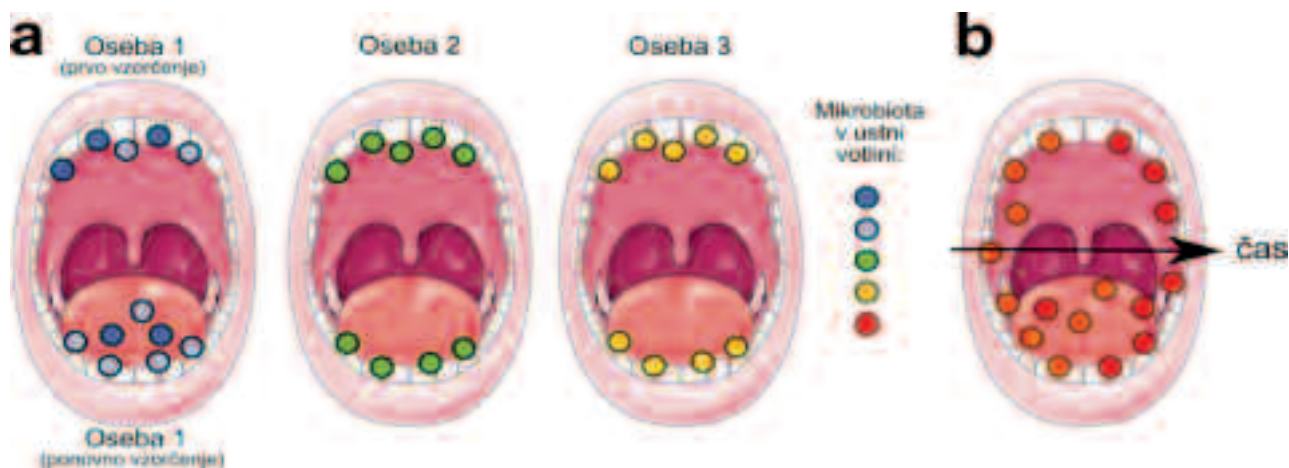
V okviru slovenske študije bakterijske mikrobiote v ustni votlini posameznikov, smo uspešno zbrali različne bakterijske seve, ki so imeli potencial za probiotično delovanje (Rijavec s sod., v *pripravi*). V okviru študije smo za uspešno izolacijo potencialnih probiotikov najprej poskušali spoznati značilnosti mikrobiote v ustni votlini, kar nam je pomagalo izbrati kriterije za izbor posameznikov, vrste vzorcev in čas vzorčenja. V ta namen smo trem posameznikom odvzeli vzorce z bukalne sluznice, površine jezika in površine zob v različnih časovnih obdobjih s točno določenim režimom prehranjevanja, vnosa tekočin in čiščenja zob. S pomočjo izolacije celokupne DNA v vzorcih, pomnoževanja gena za 16S rRNA in denaturacijske gradientne gelske elektroforeze smo uspešno pridobili filogenetske profile bakterijskih združb v posameznih vzorcih. Njihova medsebojna primerjava je pokazala, da imajo posamezniki v ustni votlini precej individualne bakterijske združbe, kar pomeni, da je za zbiranje uporabnih bakterijskih sevov potrebno vzorčiti veliko število posameznikov in da je zato posameznik sam sebi tudi najboljši vir potencialnih probiotičnih bakterij. Pri-

merjava posameznih predelov ustne votline je pokazala, da sta si bakterijski združbi na površini zob in jezika med seboj najbolj različni, tiste na bukalni sluznici pa so po svoji sestavi delno podobne združbam iz obeh preostalih predelov vzorčenja. Bukalna sluznica je tako dober vir bakterij, ki so bolj razširjene v ustni votlini, na površini zob in jezika pa lahko najdemo bolj lokalno prisotne posameznike. Časovni izbor vzorčenja je pokazal, da so združbe v ustih zelo spremenljive, kar pomeni, da je za zbiranje bakterijskih sevov primerno večkratno vzorčenje v daljšem časovnem obdobju (Slika 5).

V okviru študije smo pri posameznikih z znaki parodontalne polezni preverili prisotnost patogenih bakterij v času 48 h po kliničnem čiščenju parodontalnih žepov (Rijavec s sod., v *pripravi*). Rezultati so pokazali, da lahko z analitskimi molekularno biološkimi tehnikami takoj po kliničnem čiščenju zaznamo DNA patogenih bakterij, kar je najverjetneje ostank razbitih patogenih bakterijskih celic. V nadaljevanju takšne DNA ne opazimo več, potem pa se že prej kot v 24 urah ponovno pojavi v vedno večjih količinah, kar pomeni, da se številčnost patogenih bakterij ponovno začne povečevati. Časovno okno takoj po čiščenju parodontalnih žepov je tako primerno za vnos probiotičnih bakterij, ki bodo poselle površino in zavrlle ponovno naselitev patogenih bakterij.

S pomočjo poznavanja osnovnih značilnosti mikrobiote v ustni votlini smo v nadaljevanju s pomočjo gojenja na hranilnih gojiščih izolirali 32 potencialno probiotičnih bakterijskih sevov, ki so proizvajali in izločali spojine z protimikrobnimi lastnostmi proti po gramu negativnima bakterijama *Escherichia coli* in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Med potencialno probiotičnimi izolati so prevladovala sporigene bakterije iz rodu *Bacillus*, ostale predstavnike pa smo po molekularni identifikaciji uvrstili v rodova *Stenotrophomonas* in *Staphylococcus*. Med izolati smo bolj natančno okarakterizirali dva izmed njih z namenom razvoja novih sistemov za vnos potencialnih probiotičnih bakterij nazaj v izbrane predele v ustni votlini. V sodelovanju s prof. Dr. Julijano Kristl iz Fakultete za framacijo in prof. Dr. Milanom Petelinom iz Medicinske fakulteta, oba iz Univerze v Ljubljani smo uspešno razvili sisteme za kapsuliranje bakterijskih celic in spor v obliki mikrokapsul (31) in nanovlaken (32). Oba sistema omogočata nadaljnji razvoj in uporabo dveh ali več različnih probiotičnih bakterij oziroma kombiniranje probiotičnih bakterij in antibiotikov. Predvsem slednji pristop, pri katerem po delovanju sproščenega antibiotika, lahko mesta delovanja hitro poselimo z izbranimi probiotiki, je v zadnjem času pridobil veliko zanimanja, saj omogoča zdravljenje in vnos probiotičnih bakterij hkrati (33).





Slika 5. Mikrobiota v ustni votlini je (a) individualna pri vsakem posamezniku in se (b) zelo spremeni v času po kliničnem čiščenju zob. Obarvani krogi shematsko ponazarjajo bakterijske predstavnike v mikrobioti ustne votline pri različnih posameznikih (a) oziroma pri enem posamezniku (a, Oseba 1 in b). Oseba 1 je bila vzorčena dvakrat z vmesnim večmesečnim časovnim obdobjem. Izvorna grafika ustne votline je licencirana s strani Servier Medial Art pod licenco Creative Commons Attribution 3.0 Unported License [https://smart.servier.com/smart_image/oral-cavity/].

Figure 5. The microbiota in the oral cavity is (a) individual in every person and (b) is significantly changed during the time after clinical dental cleaning. Colored circles schematically illustrate bacterial representative groups in the microbiota of the oral cavity in different individuals (a) or in one individual (a, Person 1 and b). Person 1 was sampled twice with an intermediate period of several months. The original graphic of the oral cavity is licensed from the site Servier Medial Art pod licenco Creative Commons Attribution 3.0 Unported License [https://smart.servier.com/smart_image/oral-cavity/].

5 SKLEP

Zagotovo lahko trdimo, da ustna votlina vsekakor ne more biti sterilen prostor. V ustni votlini bolnega človeku ob vsakem posegu z željo k odstranjevanju patobiontov, pa pozabljam, da odstranimo tudi številne mikrobove, ki so izredno koristni za nas. To odstranjevanje promovira še hitrejšo kolonizacijo patogenov in ponavljanje, če ne slabšanje, bolezenskega stanja. Zaradi tega je izredno pomembno kako z mikrobovno združbo v ustih "upravljamo". Da pa bi lahko zelo uspešno upravljali z njo, pa je potrebno narediti še veliko raziskav, saj kljub temu, da danes vemo ogromno o sestavi mikrobioma ustne votline, kot tudi o fiziologiji posameznega mikroba v laboratorijskih razmerah, pa zelo težko napovemo kako se bo na prisotnost posameznega mikroba odzval gostitelj. V naših laboratorij zato razvijamo številne pristope, ki omogočajo upravljanje z nastajanjem in razvojem biofilma na podlagi Eco-Evo principov in se izogibamo pristopom, ki vključujejo uničevanje mikrobov z dezinficijami in antibiotiki.

6 ZAHVALA

Za finančno podporo se zahvaljujemo Agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, ki je podprla raziskave s projekti: Nanozdravila z antibiotiki in probiotiki za lokalno zdravljenje parodontalne bolezni (J1-9194), Nevropsihološke disfunkcije, ki jih povzroča nizka stopnja izpostavljenosti izbranim onesnaževalom iz okolja pri občutljivi populaciji - NEURODYS (J7-9400) in Elektrostatska imobilizacija bakterij in vpliv na njihovo fiziologijo (J4-7640).

7 VIRI

1. Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Giglio, M. G. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214.



2. Chen, H., Jiang, W. Application of high-throughput sequencing in understanding human oral microbiome related with health and disease. *Frontiers in microbiology* 2014; 5: 508.
3. Xu, X., He, J., Xue, J., Wang, Y., Li, K., Zhang, K., Li, M. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environmental microbiology* 2015; 17(3): 699-710.
4. Takeshita, T., Kageyama, S., Furuta, M., Tsuboi, H., Takeuchi, K., Shibata, Y., Yamashita, Y. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Scientific reports* 2016; 6: 22164.
5. Liu, B., Faller, L. L., Klitgord, N., Mazumdar, V., Ghodsi, M., Sommer, D. D., Stine, O. C. Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. *PloS one* 2012; 7(6): e37919.
6. Lif Holgerson, P., Harnevik, L., Hernell, O., Tanner, A. C. R., Johansson, I. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *Journal of dental research* 2011; 90(10): 1183-1188.
7. Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107(26): 11971-11975.
8. Takeshita, T., Kageyama, S., Furuta, M., Tsuboi, H., Takeuchi, K., Shibata, Y., Yamashita, Y. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Scientific reports* 2016; 6: 22164.
9. Proctor, D. M., Fukuyama, J. A., Loomer, P. M., Armitage, G. C., Lee, S. A., Davis, N. M., Relman, D. A. A spatial gradient of bacterial diversity in the human oral cavity shaped by salivary flow. *Nature communications* 2018; 9(1): 681.
10. Loimaranta, V., Jakubovics, N. S., Hytönen, J., Finne, J., Jenkinson, H. F., Strömberg, N. Fluid-or surface-phase human salivary scavenger protein gp340 exposes different bacterial recognition properties. *Infection and immunity* 2005; 73(4): 2245-2252.
11. Scannapieco, F. A. Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1995; 5(3): 203-248.
12. Palmer Jr, R. J., Gordon, S. M., Cisar, J. O., Kolenbrander, P. E. Coaggregation-mediated interactions of streptococci and actinomyces detected in initial human dental plaque. *Journal of bacteriology* 2003; 185(11): 3400-3409.
13. Li, J., Helmerhorst, E. J., Leone, C. W., Troxler, R. F., Yaskell, T., Haffajee, A. D., Oppenheim, F. G. Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *Journal of applied microbiology* 2004; 97(6): 1311-1318.
14. Lamont, R. J., El-Sabaeny, A., Park, Y., Cook, G. S., Costerton, J. W., Demuth, D. R. Role of the *Streptococcus gordonii* SspB protein in the development of *Porphyromonas gingivalis* biofilms on streptococcal substrates. *Microbiology* 2002; 148(6): 1627-1636.
15. Chung, W. O., Demuth, D. R., Lamont, R. J. Identification of a *Porphyromonas gingivalis* Receptor for the *Streptococcus gordonii* SspB Protein. *Infection and immunity* 2000; 68(12): 6758-6762.
16. Shao, H., James, D., Lamont, R. J., Demuth, D. R. Differential interaction of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* LsrB and RbsB proteins with autoinducer 2. *Journal of bacteriology* 2007; 189(15): 5559-5565.
17. Shao, H., Lamont, R. J., Demuth, D. R. Autoinducer 2 is required for biofilm growth of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*. *Infection and immunity* 2007; 75(9): 4211-4218.
18. Welch, J. L. M., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E., Borisy, G. G. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(6): E791-E800.
19. Kolenbrander, P. E., London, J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *Journal of bacteriology* 1993; 175(11): 3247-3252.
20. Pallen M. J., Wren B. W. Bacterial pathogenomics. *Nature* 2007; 449: 835-842.
21. de Almada, C. N., Almada, C. N., Martinez, R. C., Sant'Ana, A. S. Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in Food Science & Technology* 2016; 58: 96-114.
22. Aguilar-Toalá, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., Hernández-Mendoza, A. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology* 2018; 75: 105-114.
23. Kumar, P. S., Mason, M. R., Mouthguards: does the indigenous microbiome play a role in maintaining oral health?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2015; 5: 35.
24. Marsh, P. D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. *Microbiology* 2003; 149(2): 279-294.
25. He, J., Li, Y., Cao, Y., Xue, J., Zhou, X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia microbiologica* 2015; 60(1): 69-80.
26. Simon-Soro, A., Tomás, I., Cabrera-Rubio, R., Catalan, M. D., Nyvad, B., Mira, A. Microbial geography of the oral cavity. *Journal of dental research* 2013; 92(7): 616-621.
27. Marsh, P. D., Bradshaw, D. J. Dental plaque as a biofilm. *Journal of industrial microbiology* 1995; 15(3): 169-175.
28. Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M. L., Zaura, E. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal* 2016; 221(10): 657-666.
29. Curtis, M. A., Zenobia, C., Darveau, R. P. The relationship of the oral microbiota to periodontal health and disease. *Cell host & microbe* 2011; 10(4): 302-306.
30. Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in molecular medicine* 2015; 21(3): 172-183.
31. Mirtič, J., Rijavec, T., Zupančič, Š., Pobirk, A.Z., Lapanje, A., Kristl, J. Development of probiotic-loaded microcapsules for local delivery: Physical properties, cell release and growth. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 121: 178-187.
32. Zupančič, S., Rijavec, T., Lapanje, A., Petelin, M., Kristl, J., Kocbek, P. Nanofibers with Incorporated Autochthonous Bacteria as Potential Probiotics for Local Treatment of Periodontal Disease. *Biomacromolecules* 2018; 19(11): 4299-4306.
33. Li, Z., Behrens, A.M., Ginat, N., Tzeng, S.Y., Lu, X., Sivan, S., Langer, R. and Jaklenec, A. Biofilm-Inspired Encapsulation of Probiotics for the Treatment of Complex Infections. *Advanced Materials* 2018; 30(51): 1803925.

NAPREDNI DOSTAVNI SISTEMI UČINKOVIN ZA PREVENTIVO IN ZDRAVLJENJE PARODONTALNE BOLEZNI

ADVANCED DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.,
Asist. dr. Špela Zupančič, mag. farm.,
Asist. Janja Mirtič, mag. farm.,
Izr. prof. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana
University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenia*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: julijana.kristl@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Parodontalna bolezen povzroči zmanjšano adhezijo obzobnih tkiv na zobno korenino in postopno razgradnjo pozobnice, cementa in čeljustne kosti. Ob tem prihaja do bolečine, nelagodja ob žvečenju in izgube zob. V prispevku so predstavljeni danes znani pristopi zdravljenja, kot so odstranjevanje zobnih oblog in parodontopatogenih mikroorganizmov, modulacija imunskega odziva in regeneracija obzobnih tkiv. Pri tem imajo vse večji pomen napredni dostavni sistemi, ki vključujejo nanonosilce, za vnos nizkomolekularnih učinkovin, biofarmacevtikov, probiotikov in matičnih celic. Nanodostavni sistemi v primerjavi s tradicionalnimi farmacevtskimi oblikami izboljšajo terapevtski učinek dostavljenih učinkovin, kar je posledica njihovih edinstvenih lastnosti. Nanozdravila omogočajo ciljno dostavo učinkovin v obzobne žepe, do določenih celic in celičnih organelov ali mikroorganizmov v biofilmu; dodatno pa lahko tudi nadzorujejo sproščanje vgrajenih terapevtikov. Predstavljeni so najpogosteje proučevani napredni dostavni sistemi, kot so liposomi, polimerni nanodelci in nanovlakna za preventivo in zdravljenje parodontalne bolezni. Posebna pozornost je namenjena nanovlaknom, ki omogočajo vgrajevanje učinkovin in probiotikov, lahko pa predstavljajo ogrodje za regenerativne celice za boljšo obnovo obzobnih tkiv.

KLJUČNE BESEDE:

nanodelci, nanovlakna, dostavni sistemi, nadzorovano sproščanje, probiotiki

ABSTRACT

Periodontal disease causes reduced adhesion of dental tissue to the tooth root, and gradual decomposition of the periodontal ligament, cementum, and alveolar bone, with occasional pain and discomfort on chewing, and eventual tooth loss. This paper provides an update on the approaches to periodontal disease treatment, for reduction of periodontal plaque and periodontopathogenic microorganisms, modulation of immune response, and regeneration of periodontal tissues. Advanced delivery systems in the fight against periodontal disease are gaining in importance, and include nanosized carriers for small drug molecules, biopharmaceutics, probiotics, or stem cells. Furthermore, nanodelivery systems with their specific features are designed to

improve the bioavailability of the therapeutics over that achieved by conventional dosage forms. Indeed, the nanomedicines can enable targeted drug delivery to periodontal pockets, to specific cells and cellular organelles, or to microorganisms in biofilms. Additionally, the nanocarriers can control the release of the incorporated therapeutic(s). The most studied advanced drug delivery systems for prevention and treatment of periodontal disease are liposomes, polymeric nanoparticles, and nanofibers, which are reviewed here. Special focus is on nanofibers, in which can be incorporated drug molecules and probiotics, as well as represent a scaffold for regenerative cells to achieve better regeneration of periodontal tissues.

KEY WORDS:

nanoparticles, nanofibers, drug delivery systems, controlled release, probiotics

1 UVOD

Parodontalna bolezen je vnetna bolezen dlesni, ki vodi k razgradnji obzobnega tkiva, nastanku obzobnega žepa med dlesnijo in zobom in razgradnji pozobnice, cementa in čeljustne kosti, kar povzroča motnje v podporni strukturi zob, občasne bolečine in oteženo žvečenje. Polovica odraslih in skoraj tri četrtine starejših odraslih ima parodontalno bolezen, ki se razvije iz dolgoletnega vnetja. Le-to je posledica neuravnotežene ustne mikrobiote v ob-

zobnem biofilmu, ki vzdržuje rast parodontopatogenih bakterij (zlasti anaerobov) in omogoča sproščanje bakterijskih toksinov in encimov, kar izzove nepravilen imunski odziv telesa. Prvim znakom obolenja, kot je občasna krvavitev med ščetkanjem, ljudje posvečajo majhno pozornost vse dotlej, dokler ne opazijo resnega vnetja in majavosti zob. Zdravljenje je zahtevno, saj bolezen povzroča več različnih dejavnikov, ki niso pri vseh bolnikih prisotni v enaki meri (1, 2). Današnje ustaljeno zdravljenje poleg mehanskega odstranjevanja zobnih oblog temelji pri napredovanih oblikah bolezni tudi na jemanju protimikrobnih zdravil, saj le z mehanskimi posegi popolno izkoreninjenje parodontopatogenih bakterij iz obzobnih prostorov ni mogoče (2-4). Poleg navedenega zdravljenja je napredek v raziskovalnih orodjih in posledično odkritjih privedel do novih spoznanj o patofiziologiji parodontalne bolezni, ki nakazujejo na štiri pomembna prijemališča zdravljenja (slika 1):

- zmanjšanje števila parodontopatogenih bakterij (protimikrobne učinkovine (npr. metronidazol, penicilin), antiseptiki (npr. klorheksidin, cetilpiridinijev klorid)) (5),
- vzpostavitev normalne ustne mikrobiote (probiotiki) (6),
- moduliranje imunskega odziva (npr. doksiciklin, ibuprofen in probiotiki) (7) in
- obnova podpornega tkiva zob (rastni dejavniki, regenerativne celice, tkivno inženirstvo) (8).

ALI STE VEDELI?

- Glavna pomanjkljivost danes razpoložljivih pristopov zdravljenja parodontalne bolezni je začasna ozdravitev ali delno izboljšanje stanja, zato je nujno potrebno raziskovanje v smeri novih terapevtskih pristopov.



Slika 1: Prijemališča zdravljenja, terapevtski pristopi, aktivne komponente in primeri nanodostavnih sistemov za zdravljenje parodontalne bolezni.

Figure 1: Treatment targets, therapeutic approaches, active ingredients, and some examples of nanodelivery systems for the treatment of periodontal disease.



2 DOSTAVNI SISTEMI ZA ZDRAVLJENJE PARODONTALNE BOLEZNI

Po trenutnih smernicah uporabljamo za zdravljenje napredovale oblike parodontalne bolezni protimikrobne učinkovine ali njihove kombinacije v obliki kapsul ali tablet za sistemsko dajanje. Za terapevtski učinek so potrebni veliki odmerki, saj se po vnosu v organizem zdravilna učinkovina porazdeli po celotnem telesu in ne le v obzobnih žepih, kjer je mesto delovanja (2). Posledično lahko sistemsko jemanje vodi k neželenim učinkom in zmanjšanju raznolikosti mikrobiote tudi v prebavnem traktu (9). Za slednje se je v zadnjem času izkazalo, da lahko vpliva na razvoj številnih bolezni, kot so Chronova in Alzheimerjeva bolezen, pa tudi depresija (9-11). Dodatno se z rastočim številom odpornih bakterij in vse boljše ozaveščenostjo ljudi o grožnji, ki jo predstavljajo odporne bakterije, na svetovnem nivoju vse bolj poudarja iskanje novih rešitev za učinkovito zdravljenje infekcijskih bolezni (12).

Ena od možnosti za zmanjšanje obremenjenosti celotnega telesa s protimikrobnimi učinkovinami je lokalni vnos. V primeru zdravljenja parodontalne bolezni je to dajanje učinkovin v obzobne žepce. Le-to lahko vodi v izboljšanje terapevtskih rezultatov, potrebi po manjših odmerkih antibiotika, obvod presnove prvega prehoda jeter, zmanjšanje neželenih učinkov v prebavilih in zmanjšanje pogostnosti jemanja zdravila. Na splošno je tak pristop zdravljenja varen in učinkovit, saj izboljšuje tudi sodelovanje bolnika. Za zdravljenje parodontalne bolezni so že razvili številne lokalne dostavne sisteme, kot so vlakna, filmi, čipi, trakovi in mikrodenci narejeni iz različnih naravnih in sinteznih materialov (13). Tudi na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo smo že leta 1988 razvili bioadhezivni polimerni film z metronidazolom (14, 15). V skladu z oficinalno farmakopejo bi lahko te sisteme za lokalno dostavo v obzobni žep umestili v krovno monografijo Oralne farmacevtske oblike (preglednica 1) (16), njihova natančnejša uvrstitve v podskupino oralnih farmacevtskih oblik pa zaradi njihove specifične oblike in tarčnega mesta zdravljenja ni mogoča. V praksi se je izkazalo, da imajo lokalni dostavni sistemi velik potencial za uspešno zdravljenje parodontalne bolezni, kljub temu pa je potrebno rešiti določene pomanjkljivosti, kot so prekratek čas zadrževanja na mestu delovanja, potreba po odstranitvi dostavnega sistema po koncu delovanja, če je le-ta zgrajen iz nebiorazgradljivih materialov, težavna namestitve in omejeno prodiranje v obzobne žepce. Novost in še neizkoriščen potencial za uspešnejše zdravljenje parodontalne bolezni predstavljajo napredni dostavni sistemi, ki vključujejo tudi nanozdravila (2, 13).

ALI STE VEDELI?

- Z lokalnim dajanjem protimikrobnih učinkovin zmanjšamo neželene učinke v gastrointestinalnem traktu in možnost nastanka odpornih bakterij.

Preglednica 1: Vrste oralnih farmacevtskih oblik po Ph. Eur. 9.6.

Table 1: Groups of Oral Dosage Forms by Ph. Eur. 9.6.

Oralne farmacevtske oblike

- raztopine za grgranje
- raztopine za izpiranje ust
- raztopine za dlesni
- oralne raztopine in oralne suspenzije
- poltrdne oralne farmacevtske oblike (gel za dlesni, pasta za dlesni, oralni gel, oralna pasta)
- oralne kapljice, oralna pršila in podjezična pršila (vključno s pršili za usta in žrelo)
- pastile in mehke pastile
- stisnjene pastile
- podjezične tablete in bukalne tablete
- oralne kapsule
- mukoadhezivne farmacevtske oblike
- orodisperzibilni filmi

3 NAČRTOVANJE RAZVOJA NAPREDNIH DOSTAVNIH SISTEMOV ZA VNOS V OBZOBNI ŽEP

Za doseganje optimalnih terapevtskih rezultatov v različnih stopnjah razvoja parodontalne bolezni je potreben skrbno načrtovan razvoj dostavnega sistema, ki bo zagotavljal ciljan vnos zdravilnih učinkovin ali drugih aktivnih komponent v zadostni količini in ob ustreznem času v obzobni žep (2). Pristopi oblikovanja dostavnih sistemov za različne vrste zdravljenja so si v osnovi podobni, kljub temu pa jih moramo prilagoditi specifičnim značilnostim bolezni in mestu delovanja. Z vidika načrtovanja in preverjanja učinkovitosti, kakovosti in varnosti formulacij moramo v razvoju poleg fizikalno-kemijskih in farmakoloških lastnosti zdravilnih učinkovin ali drugih aktivnih komponent upoštevati tudi fiziološke pogoje, ki so prisotni v lokalnem mikrookolju. Na primer, obzobni žep je ozka reža, skozi katero teče gingivalna tekočina z zelo majhnim pretokom, le-ta pa lahko izpodriva vstavljeni dostavni sistem iz obzobnega žepa in spira sproščeno učinkovino. Iz tega razloga je izredno pomembno, da je razvit dostavni sistem bioadheziven in vsebuje zadostno količino

zdravilne učinkovine, ki se sprošča predviden čas zdravljenja v koncentraciji, ki je večja ali vsaj enaka minimalni terapevtski koncentraciji (2, 17). Dodatno je zdravljenje parodontalne bolezni oteženo, ker se parodontopatogene bakterije nahajajo skupaj z drugimi tj. koristnimi bakterijami v biofilmu. Ta je kompleksen ekosistem, obdan z zunajceličnimi polisaharidi, kar oteži prodiranje protimikrobnih učinkovin ter protiteles do bakterij (18). Poleg ostalih zahtev mora biti dostavni sistem tudi biokompatibilen, zaželeno pa je, da je biorazgradljiv. Prav tako mora biti inerten do vgrajene zdravilne učinkovine ali druge aktivne komponente in jo zaščititi pred zunanji dejavniki med shranjevanjem (slika 2) (2).

ALI STE VEDELI?

- Obzobni žep predstavlja mesto za lokalni vnos protimikrobnih in imunomodulatornih učinkovin, probiotikov ter regenerativnih celic.



Slika 2: Zahteve in želene lastnosti nanodostavnih sistemov za doseganje terapevtskih učinkov.

Figure 2: Requirements and desired properties of the nanodelivery systems to achieve therapeutic effects.

4 NAPREDNI DOSTAVNI SISTEMI Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI

Napredni dostavni sistemi omogočajo vnos in izboljšajo učinkovitost delovanja vgrajene zdravilne učinkovine ali drugih aktivnih komponent. Njihove lastnosti so odvisne

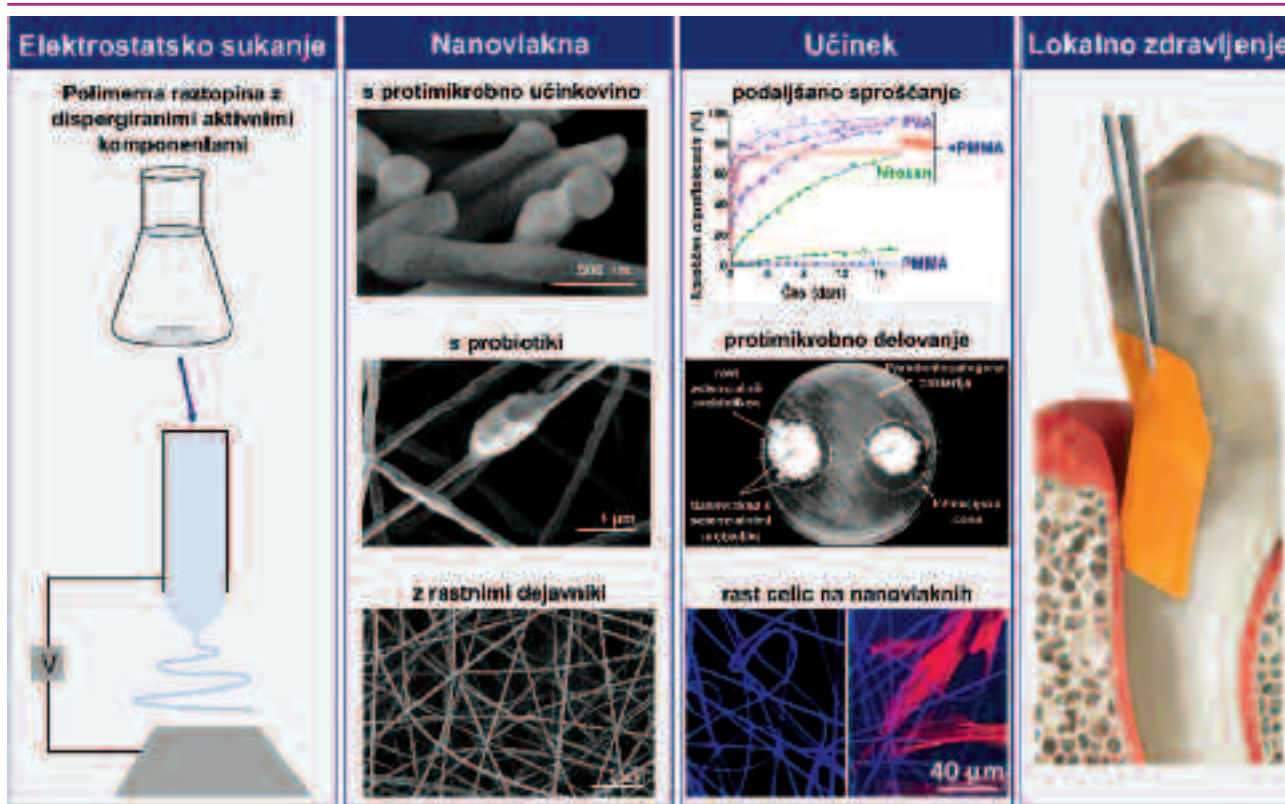
od fizikalno-kemijskih lastnosti osnovnih gradnikov in (kolidnih) značilnosti dostavnega sistema, kot so sestava, velikost, sposobnost vgrajevanja zdravilnih učinkovin, stabilnost ter površinske lastnosti in interakcije s celicami. Med napredne dostavne sisteme sodijo tudi nanodostavni sistemi, ki imajo vsaj eno dimenzijo nanometrijske velikosti. Le-ta jim omogoča edinstvene lastnosti in specifične interakcije z biološkim okoljem ter prinaša prednosti pred sistemi večjih razsežnosti (mikro- in makrovelikosti). Kot dostavne sisteme za zdravljenje parodontalne bolezni so doslej raziskovali različne vrste nanostrukturiranih nosilcev, kot so liposomi, polimerni miceli, dendrimeri, nanocevrke, nanodelci (polimerni nanodelci, trdni lipidni nanodelci, polimersomi) in nanovlakna (2, 19, 20).

Na (bio)kompatibilnost, biorazgradljivost, sposobnost vgrajevanja učinkovin, mehanizem in kinetiko sproščanja iz dostavnega sistema ter bioadhezivnost ključno vplivajo pomožne snovi za izdelavo dostavnega sistema in njihove s funkcionalnostjo povezane lastnosti. Za izdelavo nanodostavnih sistemov so zelo aktualni biokompatibilni sintezni polimeri (npr. poliglikolna kislina, polimlečna kislina, kopolimer mlečne in glikolne kisline, polikaprolakton) in naravni polimeri (npr. hitosan, kolagen, alginat, fibroin), predvsem tisti, ki so biorazgradljivi in se v telesu razgradijo v netoksične metabolite, ki se izločijo po naravni poti (21). Polimeri so ključni gradniki polimernih nanodelcev in nanovlaknen. Natančneje polimerne nanodelce glede na zgradbo in razporeditev polimera in zdravilne učinkovine v delcih delimo na nanosfere in nanokapsule. Nanosfere so zgrajene iz polimernega ogrodja, v katerem je učinkovina porazdeljena, nanokapsule pa imajo značilno zgradbo kapsule in so iz jedra in ovojnice (22). Učinkovina je v nanokapsulah običajno vgrajena v jedro, lahko pa je tudi v obojnici ali adsorbirana na površino nanokapsul. V nasprotju z nanodelci so nanovlakna dostavni sistem, zgrajen iz vlaken s premerom od nekaj nanometrov do enega mikrometra, veliko površino glede na maso vzorca in veliko poroznostjo med vlakni (23, 24). Tako v nanodelce kot v nanovlakna lahko vgradimo tako nizkomolekularne zdravilne učinkovine kot tudi biomakromolekule (npr. proteine). Polimeri dostavnega sistema ključno vplivajo na mehanizem in kinetiko sproščanja vgrajene zdravilne učinkovine. Pri zdravljenju parodontalne bolezni je želena podaljšano sproščanje (npr. več dni ali tednov), kar lahko dosežemo z uporabo hidrofobnih polimerov. Z bioadhezivnimi polimeri, kot sta alginat in hitosan, in z edinstvenimi lastnostmi, ki jih imajo nanodostavni sistemi, lahko podaljšamo njihovo zadrževanje v obzobnih žepih (2). Poleg tega prinaša uporaba hitosana še dodatno prednost, saj



le-ta deluje po encimski razgradnji protimikrobno (18, 25). V naših raziskavah smo z nanovlakni z vgrajenima protimikrobnima učinkovinama, metronidazolom in ciprofloksacinom, dosegli sedem ali več dnevno podaljšano sproščanje obeh učinkovin. S sistematičnim proučevanjem številnih parametrov smo ugotovili, da na hitrost sproščanja učinkovin iz nanovlaken ključno vplivajo izbrani polimeri, fizikalno-kemijske lastnosti in vsebnost učinkovine, kvantitativna sestava in povprečni premer nanovlaken ter debelina plasti nanovlaken, ki je bila do sedaj pogosto spregledana lastnost (slika 3) (26-29). Na podlagi preizkusov delovanja na parodontalnopatogenih bakterijah smo dokazali, da je smiselno kombinirati obe protimikrobni učinkovini v eni formulaciji (27). Uporaba nanodostavnih sistemov, kot so nanodelci in liposomi, lahko poveča učinkovitost protimikrobne terapije, tako v primeru infekcij z odpornimi mikroorganizmi kot v primeru zdravljenja bolezni, ki so povezane z nastankom biofilma. Boljše delovanje je odraz večje top-

nosti vgrajene učinkovine, nadzorovanega sproščanja, boljšega prodiranja v biofilm, zaščite učinkovine pred encimsko razgradnjo v biofilmu, ciljane dostave do ali v zelene celice ali znotrajcelična tarčna mesta s pasivnim ali aktivnim ciljanjem (25, 30). Poleg nanodelcev so za zdravljenje parodontalne bolezni zanimivi liposomi, ki so sestavljeni iz ene (enoslojni liposomi) ali več (večslojni liposomi) fosfolipidnih dvojnih plasti, ki so urejene v koncentrično obliko, in vključujejo enako število prostorov z vodo (21). Liposomi lahko dostavijo antibiotik neposredno v Gram negativne bakterijske celice, saj se lahko lipidni dvosloj zlije s fosfolipidno membrano bakterij (25). Izreden potencial so liposomi in nanodelci pokazali pri izboljšanju zdravljenja znotrajceličnih infekcij, saj antibiotiki sami težko prehajajo v človeške celice (21). Privzem nanodelcev v celice poteka po več različnih mehanizmih (npr. fagocitoza in drugi načini endocitoznega privzema), ki so specifični za določeno vrsto celic in katerih poznavanje je pomembno za načrtovanje naprednih



Slika 3: Shematski prikaz vgrajevanja protimikrobnih učinkovin, probiotikov in rastnih dejavnikov z elektrostatskim sukanjem v nanovlakna za učinkovitejše lokalno zdravljenje parodontalne bolezni.

Figure 3: The schematic representation of incorporation of antimicrobials, probiotics and growth factors in electrospun nanofibers for improved local treatment of periodontal disease.

dostavnih sistemov (22, 31). V zadnjem času je bilo na področju nanodostavnih sistemov za zdravljenje parodontalne bolezni narejenih veliko raziskav *in vitro*, medtem ko je obseg *in vivo* raziskav, katerih rezultati odražajo njihovo dejansko uspešnost, veliko manjši. Priča smo tudi intenzivnemu razmahu tehnoloških pristopov za izdelavo nanodostavnih sistemov v industrijskem merilu ter metod za njihovo vrednotenje v različnih fazah razvoja, izdelave in uporabe. Več kot štiri desetletja intenzivnega razvoja in raziskav na tem področju je omogočilo postavitev temeljev za uspešno načrtovanje učinkovitih dostavnih sistemov za vnos učinkovin. Tako so danes določeni že na trgu (npr. Ambisome® (liposomalni amfotericin B), številni pa so še v različnih fazah razvoja in kliničnih testiranj (2, 25).

ALI STE VEDELI?

- Nanodelci z učinkovino manjši kot 200 nm omogočajo večji vnos učinkovine v celice ali biofilm v primerjavi z delci večjih velikosti.

5 NAPREDNI DOSTAVNI SISTEMI S PROBIOTIKI

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki v ustrezni količini koristno vplivajo na gostiteljevo zdravje po vnosu v organizem. V zadnjih letih dobivajo vedno večjo pozornost na področju preventive in zdravljenja številnih bolezni, med katerimi je tudi parodontalna bolezen (32, 33). Znanstveniki poudarjajo, da za razvoj parodontalne bolezni ni ključen le porast parodontopatogenih bakterij, ampak tudi pomanjkanje koristnih bakterij (34). Probiotiki lahko v ustni votlini koristno delujejo tako, da modilirajo imunski odziv, neposredno zavirajo parodontopatogene bakterije s sproščanjem protimikrobnih metabolitov (npr. mlečna kislina, vodikov peroksid in bakteriocini), ali posredno zavirajo bakterije s tekmovanjem za ista hranila ali kolonizacijske površine (35). Izbor vrste mikroorganizma je ključen, saj mora biti dokazano učinkovit, zeleno je, da je njegov mehanizem delovanja poznan, poleg tega pa mora biti natančno identificiran (vrsta in sev), dokazano nepatogen in brez genskega zapisa za odpornost proti antibiotikom (36). Za razvoj kakovostnega zdravila s probiotiki morajo biti, poleg izbora ustreznega probiotika, izpolnjeni naslednji pogoji: (i) zadostno število živih mi-

kroorganizmov v formulaciji ves čas roka uporabe, (ii) preživetje mikroorganizmov po dajanju vse do mesta delovanja in (iii) zadrževanje na zelenem mestu dovolj časa, da se mikroorganizmi sprostijo iz dostavnega sistema (37). Trenutno uporabljeni dostavni sistemi kot so pastile, ustne vode, zobne paste in tablete imajo določene pomanjkljivosti, ki v primeru parodontalne bolezni onemogočajo dostavo probiotikov v obzobne žepe, prav tako pa je stični čas probiotikov s površinami ustne votline prekratek za kolonizacijo ustne votline ali obzobnih žepov (38-40). Za razvoj učinkovitega dostavnega sistema s probiotiki je ključno, da metoda izdelave ter uporabljeni materiali omogočajo preživetje probiotikov med procesom izdelave. Predvsem je pomembna izbira netoksičnih topil in ustreznih (milih) pogojev izdelave (npr. temperatura, tlak, pH, osmolarnost). Prednost vgrajevanja probiotikov v ustrezen dostavni sistem je lahko tudi zaščita probiotikov pred zunanjimi vplivi (kisik, vlaga, toplota) ter s tem podaljšanje njihove stabilnosti in preživetja. S tem je omogočena priprava ustrezne trdne farmacevtske oblike ter doseganje potencialnega nadzorovanega sproščanja ter bioadhezivnih lastnosti (6, 37). V primeru razvoja farmacevtske oblike za dostavo probiotikov v ustno votlino je bistvena tudi velikost farmacevtske oblike, ki omogoča vnos v parodontalne žepe ali v njihovo bližino (2, 6). Iz tega razloga je smiseln razvoj farmacevtskih oblik, ki temeljijo na dostavnih sistemih mikro- in nanovelikosti.

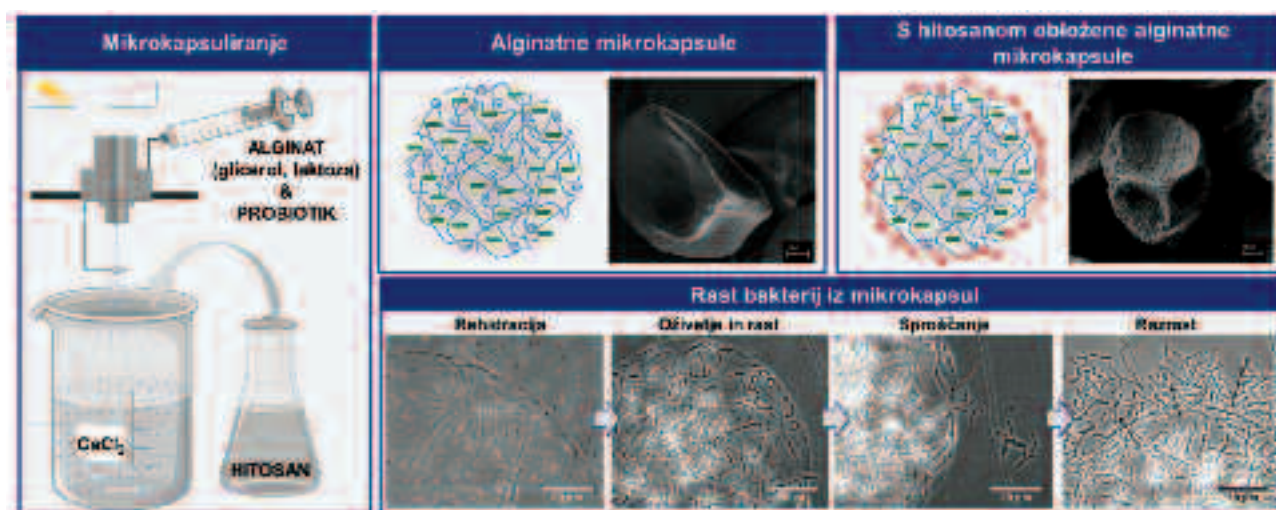
ALI STE VEDELI?

- Prednost specifičnih probiotikov predstavlja možnost preventive in zdravljenja parodontalne bolezni z visokim varnostnim profilom.

5.1. MIKROKAPSULE S PROBIOTIKI

Vgrajevanje probiotikov v mikrokapsule je eden najbolj poznanih in uporabljenih načinov izdelave dostavnih sistemov za probiotike. Za izdelavo mikrokapsul s probiotiki se najpogosteje uporabljajo metode emulgiranja, sušenja z razprševanjem ter metode razbijanja laminarnega curka tekočine v kapljice enakih velikosti, ki jih nato utrdimo (41, 42). Za izdelavo ogrodja mikrokapsul se uporabljajo zlasti biokompatibilni, biorazgradljivi in netoksični polimeri (43) in druge pomožne snovi, kot so polnila ter krioprotektanti (npr. laktoza, glicerol, trehaloza), kadar mikrokapsuliranju sledi proces liofilizacije z namenom izdelave trdne, stabilne





Slika 4: (a) Izdelava mikrokapsul v mikrokapsulatorju, kjer iz curka polimerne raztopine z dispergiranimi celicami probiotika s pomočjo vibrirajoče membrane nastanejo kapljice, ki jih utrdimo s premreževanjem alginata s kalcijevimi ioni. S polielektrolitnim oblaganjem s hitosanom dosežemo bioadhezivne lastnosti mikrokapsul in prirejeno sproščanje vgrajenih probiotikov. (b) Shematski prikaz in SEM slike liofilizirane alginatne in s hitosanom obložene mikrokapsule. (c) Izražanje bakterij iz mikrokapsul.

Figure 4: (a) Production of microcapsules in the microencapsulator where the laminar flow of polymer solution with dispersed probiotic cells is broken up by vibrating nozzle into droplets, which are hardened by alginate crosslinking with calcium ions. The polyelectrolyte coating of microcapsules with chitosan can assure the bioadhesive properties of microcapsules and the modified release of probiotics. (b) The schematic representation and the SEM images of the lyophilized alginate and the chitosan-coated microcapsules. (c) The growth of bacteria from microcapsules.

farmacevtske oblike (44). Primer razvoja mikrokapsul s probiotiki je predstavljen na sliki 4.

5.2. NANOVLAKNA S PROBIOTIKI

Vgrajevanje probiotikov v nanovlakna je v primerjavi z mikrokapsuliranjem precej novejši tehnološki pristop za izdelavo naprednih dostavnih sistemov s probiotiki. Pomanjkanje raziskav, v katerih bi za lokalno zdravljenje parodontalne bolezni uporabili probiotični sev izoliran iz oralne mikrobiote in ga vgradili v dostavnih sistemov za lokalni vnos v obzobne žepe je bilo gonilo, da smo kot prvi razvili tak trdni dostavni sistem (slika 3) (6). Za vgrajevanje smo izbrali sev potencialnega probiotika iz rodu *Bacillus sp.*, ki je bil izoliran iz avtohtone mikrobiote zdravih prostovoljcev in je izkazal protimikrobno delovanje proti bakteriji *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, ki je ena izmed najpomembnejših parodontopatogenih bakterij. Potencialni probiotik smo vgradili v nanovlakna z elektrostatskim sukanjem, ki je najpogostejša metoda za pripravo nanovlaken (6). Proces poteka tako, da na šobo, skozi katero enakomerno priteka polimerna raztopina, priključimo visoko električno napetost (10-25 kV),

ki povzroči nastanek curka polimerne raztopine, ki se zvija in tanjša na poti do zbirala. Na ozemljenem zbiralu se nato naberejo suha nanovlakna (24, 45). Dokazali smo, da je prednost elektrostatskega sukanja, da je mogoče v enem koraku vgraditi probiotik, izdelati vlakna, posušiti disperzijo probiotikov in izdelati končno, dolgo-ročno stabilno farmacevtsko obliko (6, 46). Metoda omogoča izredno visoko vgradnjo probiotikov v nanovlakna z minimalnim zmanjšanjem viabilnosti celic tekom procesa izdelave, kar je ključno, da lahko že z zelo majhno količino nanovlaken (~10 mg) dosežemo pričakovani terapevtski učinek. Enako kot pri dostavi zdravilnih učinkovin ima tudi pri nanovlaknih s probiotiki izbira polimera/ov ključno vlogo pri načrtovanju njihovih lastnosti, kot so biorazgradljivost, bioadhezivnost, sproščanje in rast probiotikov iz nanovlaken (2, 6).

ALI STE VEDELI?

- Elektrostatsko sukanje je izredno uspešen tehnološki proces, ki omogoča izdelavo in vgradnjo nizkomolekularnih učinkovin, biofarmaceutikov ali visokega števila živih probiotikov v nanovlakna (do 10¹² CFU/g).

6 NAPREDNI DOSTAVNI SISTEMI ZA REGENERACIJO OBZOBNIH TKIV

Regeneracija obzobnih tkiv je zahteven proces, ki vključuje obnovo treh zelo različnih, podpornih tkiv (pozobnice, čeljustne kosti in koreninskega cementa) in vmesnega področja, ki povezuje ta tkiva. Žal sedanji načini zdravljenja, tako kirurški kot nekirurški, ne zagotovijo popolne obnove podpornih tkiv, postopki regeneracije, ki so na voljo, pa so, zlasti v primeru napredovale parodontalne bolezni, omejeno uspešni (47).

Pristopi za tkivno in kostno regeneracijo so se v zadnjih letih preusmerili od tehnologije, usmerjene v tkivno regeneracijo z uporabo rastnih dejavnikov (fibroblastni rastni dejavnik-2, paratiroidni hormon), trombocitne plazme in kostnih presadkov, k endogeni regenerativni terapiji (48). Pri slednji gre za spodbujanje bolnikovih lastnih tj. endogenih regenerativnih mehanizmov, ki temeljijo na aktivaciji bolnikovih matičnih celic (»cell homing«) ali za presaditev matičnih celic iz drugih tkiv (npr. mezenhimske matične celice, matične celice maščobnega tkiva) z namenom izboljšanja regeneracije (49). Pluripotentne matične celice za uporabo v regenerativni terapiji parodontalne bolezni najdemo v številnih tkivih, velik potencial pa imajo dentalne matične celice, izolirane iz različnih obzobnih tkiv (npr. matične celice zobne pulpe, periodontalnega ligamenta, apikalne papile, gingivalnih tkiv) katerih vir predstavljajo »medicinski odpadki«, kot so zobje in dlesni, odstranjeni iz ortodontskih, hiperplastičnih ali estetskih razlogov (47).

Za vnos matičnih celic je ključen razvoj ustreznih in učinkovitih dostavnih sistemov, ki omogočajo razrast celic in njihovo pritrditev na tarčno mesto. Vodena endogena regeneracija lahko poteka z vstavitvijo ti. »praznih« ogrođij, ki jih gostiteljeve celice same naselijo in tako omogočijo hitrejšo in učinkovitejšo regeneracijo tkiva (8). Za takšna ogrođja oz. »matrice« želimo, da posnemajo strukturne elemente in mehanske lastnosti zunajceličnega ogrođja ter tako spodbujajo celično adhezijo in vraščanje celic (50). Nanovlakna predstavljajo s svojo izredno veliko površino, bioadhezivnimi lastnostmi, prilagodljivo morfologijo, poroznostjo in strukturo, podobno gradnikom zunajceličnega ogrođja, obetaven material za izdelavo tkivnih nadomestkov. Iz nanovlaken je mogoče izdelati tridimenzionalna tkivna podporna ogrođja ustrezne debeline, trdnosti in velikosti por za učinkovito vraščanje celic, ki lahko hkrati potreben čas nadzorovano sproščajo tudi vgrajeno aktivno komponento (51-53). Dodatno bi lahko nanovlakna uporabili pri zdravljenju parodontalne bolezni kot membrano, ki bi jo uporabili pri kirurškem zdravljenju in bi preprečevala vdor hitro rastočih fibroblastov v obzobni žep. S tem bi počasi ra-

stoče celice pridobile čas, da delno regenerirajo cement in čeljustno kost (8).

ALI STE VEDELI?

- Nanovlakna predstavljajo biomaterial, ki pospešuje regeneracijo tkiv, saj se celice odzovejo tako, da se nanje adherirajo, spremenijo metabolizem in se bolje razraščajo.

Izbor lastnih celic in presaditev celic sta znanstveno utemeljena pristopa, ki kažeta, da bo ob nadaljnjem razvoju in raziskavah možno popolnoma obnoviti vsa tkiva, ki jih prizadene parodontalna bolezen.

7 SKLEP

Napredni dostavni sistemi so izrednega pomena za uspešnejše zdravljenje parodontalne bolezni, ker omogočajo vgrajevanje različnih nizkomolekularnih učinkovin in biofarmaceutikov ter probiotikov. Inovativnost tehnoloških postopkov in analizičnih metod je privedla do razmaha razvoja številnih nanodostavnih sistemov, ki glede na *in vitro* raziskave veliko obetajo, vendar so za nedvoumno potrditev učinkovitosti takšnih inovativnih terapij parodontalne bolezni potrebne še klinične študije.

8 ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo Ministrstvu za izobraževanje, znanost in šport Republike Slovenije in Javni agenciji za raziskovalno dejavnost RS za finančno podporo programa P1-0189 in projekta J1-9194.

9 LITERATURA

1. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013;62(1):59-94.



2. Zupančič Š, Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Contribution of Nanotechnology to Improved Treatment of Periodontal Disease. *Curr Pharm Des.* 2015;21(22):3257-71.
3. Rabbani GM, Ash MM, Caffesse RG. The Effectiveness of Subgingival Scaling and Root Planing in Calculus Removal. *J Periodontol.* 1981;52(3):119-23.
4. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000. 2014;64(1):139-53.
5. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol.* 1990;17(7 (Pt 2)):479-93.
6. Zupančič Š, Rijačec T, Lapanje A, Petelin M, Kristl J, Kocbek P. Nanofibers with Incorporated Autochthonous Bacteria as Potential Probiotics for Local Treatment of Periodontal Disease. *Biomacromolecules.* 2018;19(11):4299-306.
7. Bhatavadekar NB, Williams RC. New directions in host modulation for the management of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):124-6.
8. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu T-MG, Kowolik MJ, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective. *Dental Materials.* 2012;28(7):703-21.
9. Dudek-Wicher RK, Junka A, Bartoszewicz M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(2):85-92.
10. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):1-15.
11. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics.* 2018;15(1):36-59.
12. Global action plan on antimicrobial resistance. *World Health Organization;* 2015.
13. Joshi D, Garg T, Goyal AK, Rath G. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv.* 2016;23(2):363-77.
14. Šmid-Korbar J, Kristl J, Čop L, Grošelj D. Formulation and evaluation of oral mucoadhesive films containing metronidazole. *Acta Pharm Jugosl.* 1991;41:251-8.
15. Čop L, Šmid-Korbar J, Kristl J, Grošelj D. Bioadhezivni polimerni filmi za nanašanje na ustno sluznico. *Zobozdrav vest.* 1988;43(3/5):95-8.
16. European pharmacopoeia, ed. 9.6. Council of Europe, and Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia. *Sainte-Ruffine, France: Maisonneuve.*
17. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5:142-68.
18. Kuang X, Chen V, Xu X. Novel Approaches to the Control of Oral Microbial Biofilms. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6498932.
19. Mirtič J, Kogej K, Baumgartner S, Smistad G, Kristl J, Hiorth M. Development of cetylpyridinium-alginate nanoparticles: a binding and formulation study. *Int J Pharm.* 2016;511(2):774-84.
20. Mirtič J, Ilaš J, Kristl J. Influence of different classes of crosslinkers on alginate polyelectrolyte nanoparticle formation, thermodynamics and characteristics. *Carbohydr Polym.* 2018;181:93-102.
21. Abed N, Couvreur P. Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(6):485-96.
22. Teskač K, Kocbek P, Erdani-Krefit M, Kristl J. Mehanizmi vstopa nanodelcev v celice in njihov vpliv na dostavljanje učinkovin. *Zobozdrav vest.* 2012;81(3):225-35.
23. Rošič R, Kocbek P, Pelipenko J, Kristl J, Baumgartner S. Nanofibers and their biomedical use. *Acta Pharm.* 2013;63(3):295.
24. Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J. Critical attributes of nanofibers: Preparation, drug loading, and tissue regeneration. *Int J Pharm.* 2015;484(1-2):57-74.
25. Forier K, Raemdonck K, De Smedt SC, Demeester J, Coenye T, Braeckmans K. Lipid and polymer nanoparticles for drug delivery to bacterial biofilms. *J Control Release.* 2014;190:607-23.
26. Zupančič Š, Sinha-Ray S, Sinha-Ray S, Kristl J, Yarin AL. Long-Term Sustained Ciprofloxacin Release from PMMA and Hydrophilic Polymer Blended Nanofibers. *Mol Pharmaceutics.* 2016;13(1):295-305.
27. Zupančič Š, Preem L, Putrinš M, Tenson T, Kristl J, Kocbek P, et al. Impact of PCL nanofiber mat structural properties on hydrophilic drug release and antibacterial activity on periodontal pathogens. *Eur J Pharm Sci.* 2017;122:347-58.
28. Zupančič Š, Potrč T, Baumgartner S, Kocbek P, Kristl J. Formulation and evaluation of chitosan/polyethylene oxide nanofibers loaded with metronidazole for local infections. *Eur J Pharm Sci.* 2016;95:152-60.
29. Zupančič Š, Sinha-Ray S, Sinha-Ray S, Kristl J, Yarin AL. Controlled Release of Ciprofloxacin from Core-Shell Nanofibers with Monolithic or Blended Core. *Mol Pharmaceutics.* 2016;13(4):1393-404.
30. Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J Control Release.* 2016;224:86-102.
31. Teskač K, Kristl J. The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol. *Int J Pharm.* 2010;390(1):61-9.
32. Matsubara VH, Bandara HM, Ishikawa KH, Mayer MP, Samaranyake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(7):643-55.
33. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292(5519):1115-8.
34. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014;35(1):3-11.
35. Laleman I, Teughels W. Probiotics in the dental practice: a review. *Quintessence Int.* 2015;46(3):255-64.
36. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hornansperger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010;1(3):164-85.
37. Broeckx G, Vandenheuvel D, Claes JJ, Lebeer S, Kiekens F. Drying techniques of probiotic bacteria as an important step towards the development of novel pharmabiotics. *Int J Pharm.* 2016;505(1-2):303-18.
38. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis.* 2007;13(5):443-51.
39. Tsubura S, Mizunuma H, Ishikawa S, Oyake I, Okabayashi M, Katoh K, et al. The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(11):1353-6.
40. Cannon ML. A Review of Probiotic Therapy in Preventive Dental Practice. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2011;3(2):63-7.
41. Zvonar A, Gašperlin M. Pregled metod izdelave mikrokapsul za farmacevtsko uporabo. *Farm vest.* 2011;62(3):131-8.
42. Zvonar A, Bolko K, Gašperlin M. Microencapsulation of self-microemulsifying systems: optimization of shell-formation phase and hardening process. *Int J Pharm.* 2012;437(1-2):294-302.
43. Ding WK, Shah NP. Effect of various encapsulating materials on the stability of probiotic bacteria. *J Food Sci.* 2009;74(2):1750-3841.
44. Mirtič J, Rijačec T, Zupančič S, Zvonar P, Lapanje A, Kristl J. Development of probiotic-loaded microcapsules for local delivery: Physical properties, cell release and growth. *Eur J Pharm Sci.* 2018;121:178-87.
45. Wang C, Wang J, Zeng L, Qiao Z, Liu X, Liu H, et al. Fabrication of Electrospun Polymer Nanofibers with Diverse Morphologies. *Molecules.* 2019;24(5):834.
46. Škrlec K, Zupančič Š, Prpar Mihevc S, Kocbek P, Kristl J, Berlec A. Development of electrospun nanofibers that enable high loading and long-term viability of probiotics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019.

47. Chen F-M, Sun H-H, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*. 2012;33(27):6320-44.
48. Murugan Ramalingam AV, Paul Sharpe, Songtao Shi. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*. 1st ed: Academic Press; 2015.
49. Venkataiah VS, Handa K, Njuguna MM, Hasegawa T, Maruyama K, Nemoto E, et al. Periodontal Regeneration by Allogeneic Transplantation of Adipose Tissue Derived Multi-Lineage Progenitor Stem Cells *in vivo*. *Sci Rep*. 2019;9(1):921.
50. Christman KL. Biomaterials for tissue repair. *Science*. 2019;363(6425):340-1.
51. Pelipenko J, Kocbek P, Govedarica B, Rosic R, Baumgartner S, Kristl J. The topography of electrospun nanofibers and its impact on the growth and mobility of keratinocytes. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;84(2):401-11.
52. Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J. Nanofiber diameter as a critical parameter affecting skin cell response. *Eur J Pharm Sci*. 2015;66:29-35.
53. Janković B, Pelipenko J, Skarabot M, Musevič I, Kristl J. The design trend in tissue-engineering scaffolds based on nanomechanical properties of individual electrospun nanofibers. *Int J Pharm*. 2013;455(1-2):338-47.



VLOGA FARMACEVTA PRI SKRBI ZA USTNO ZDRAVJE

THE ROLE OF A PHARMACIST IN THE ORAL HEALTH CARE

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Matevž Luštrik, dr.dent.med, mag.farm.

ZD Logatec,
Notranjska cesta 2, 1370 Logatec

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: matevz.lustrik@gmail.com

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija definira zdravje ne le kot odsotnost bolezni, ampak tudi kot duševno, telesno, čustveno in socialno ugodje/blagostanje (1). V omenjeno definicijo tako lahko v ožjem smislu prištevamo tudi pojem ustnega zdravja, ki obsega zdravje zob, obzobnih tkiv in vseh drugih struktur v ustni votlini. Primerna skrb za zdravje in telo mora tako vključevati tudi skrb za zdravje naše ustne votline. Dobro ustno zdravje nam omogoča, da se lahko normalno prehranjujemo, sporazumevamo in imamo socialno polno življenje. Svetovni dan ustnega zdravja pod

POVZETEK

Primerna skrb za zdravje in telo mora vključevati tudi skrb za zdravje naše ustne votline. Dobro ustno zdravje nam omogoča, da se lahko normalno prehranjujemo, sporazumevamo in imamo socialno polno življenje. Pri tem velja poudariti, da za zdravje ustne votline lahko največ naredimo sami, in sicer z doslednim izvajanjem ustne higijene, samopregledovanjem ustne votline ter rednimi obiski izbranega zobozdravnika. V prispevku so na kratko opisana stanja in način zdravljenja težav povezanih z zdravjem ustne votline, s katerimi se pogosteje srečujejo farmacevti pri svojem vsakdanjem delu s pacienti in njihovimi pogostimi vprašanji.

KLJUČNE BESEDE:

Vnetje dlesni, suha usta, pekoč jezik, slab zadah, uporaba fluoridov, občutljivi zobje

ABSTRACT

The oral health care should be included in the adequate health and body care. The optimal oral health enables the normal food procession, communication and allows us to possess a fulfilled social life. It should be emphasized that the main contribution to the oral health consists of consistent oral hygiene, self-examination of the oral cavity and regular visits to the dentist. The paper briefly describes the conditions and treating the problems, referred to the oral health, which are commonly addressed to a community pharmacist during daily work with the patients and the frequently stated questions.

KEY WORDS:

gingivitis, dry mouth, burning mouth, halitosis, fluoride, sensitive teeth

okriljem Svetovne zobozdravstvene organizacije (FDI) obeležujemo 20. marca (2) (3).

V ustni votlini sta najpogostejši bolezni karies in parodontalna bolezen. Obe sta tesno povezani s prisotnostjo bakterijskih zobnih oblog, ki nastanejo ob nezadostni skrbi za ustno higieno. Bolezni obzobnih tkiv so povezane tudi z nekaterimi sistemskimi boleznimi, kot so bolezni srca in ožilja ter sladkorna bolezen (4). V 20 let trajajoči študiji, izvedeni pri prebivalcih Ljubljane, so ugotovili, da so težave povezane z obzobnimi tkivi zelo pogoste, saj namreč prav vsi preiskovanci potrebujejo pouk o ustni higieni, 98,3 %

ALI STE VEDELI?

- Da so težave povezane z obzobnimi tkivi zelo pogoste, saj so namreč v 20 let trajajoči študiji med prebivalci Ljubljane ugotovili, da prav vsi preiskovanci potrebujejo vsaj poduk o ustni higieni
- Da zobne paste po ščetkanju zob ni potrebno izpirati z vodo, ampak le izpljuniti

pa jih dodatno potrebuje še profesionalno čiščenje trdih zobnih oblog ter luščenje in glajenje korenin (5).

Pri ocenjevanju vpliva ustnega zdravja na kakovost življenja si lahko pomagamo tudi s številnimi za ta namen razvitimi vprašalniki, med katerimi velja omeniti vprašalnik OHIP (angl. Oral Health Impact Profile) in njegovo slovensko različico OHIP-SVN (6) (7). Pri tem se vpliv ustnega zdravja na kakovost življenja posameznika ocenjuje skozi več področij, kot so ocena delovanja stomatognatega sistema, prisotnost bolečin in psiholoških težav ter telesna, duševna, socialna in splošna prizadetost posameznika. Iz tega sledi, da ima posameznikovo dožemanje težav, povezanih s stanjem v ustni votlini vpliv na celoten aspekt področij življenja in tako potrjuje dejstvo, da je ustno zdravje nadvse pomemben gradnik splošnega dobrega počutja in celostnega zdravja telesa.

2 POGOSTE TEŽAVE

Prispevek v nadaljevanju opredeljuje stanja in z njimi povezana vprašanja, s katerimi se pri svojem delu s pacienti v lekarni pogosteje srečujejo tudi farmacevti. Pomembno vlogo predstavlja prepoznanje pacientovih težav in ustrezno svetovanje o uporabi pripomočkov za zdravljenje in čiščenje ali napotitvi k izbranemu zobozdravniku.

2.1. BOLEZNI DLESNI

Med pogostejše težave zobnih in obzobnih tkiv uvrščamo težave z dlesnimi in pojavom vnetja (gingivitis). Znaki in simptomi so omejeni na dlesen in se kažejo z oteklino, spremembo barve v rdečo ali modro-rdečo in krvavitvijo ob ščetkanju ali hranjenju. Za nastanek je v največji meri odgovorno nabiranje plaka, lahko pa k temu prispevajo tudi nekatera zdravila, nosečnost, kjer gre za pretiran lokalni odgovor organizma na plak, na lokalni odgovor pa vplivajo še endogeni hormoni androgeni, estrogen in progesteron.

Zaradi povišanih koncentracij spolnih hormonov lahko težave z dlesnimi nastopijo tudi v obdobju pubertete. Poleg tega vpliva na bolezenske spremembe dlesni pomanjkanje vitaminov C, A, B2 in B12 (8) (9). Pri otrocih moramo biti pozorni na držo odprtih ust oziroma na dihanje skozi usta, ki se kaže z rdečino in oteklostjo dlesni, predvsem v področju sprednjih zob. Med lezije, ki niso povezane s plakom pa sodijo boleznine dlesni, ki jih povzročajo virusi (HSV tipa 1 in 2 ter Varicella zoster), glivice in alergijske reakcije na sestavine zobnih past, žvečilnih gumijev in hrano. Težave z dlesnimi se pojavijo tudi v sklopu nekaterih sistemskih bolezni, kot so sladkorna bolezen, Crohnova bolezen in levkemije (10).

2. 2. GLIVIČNA OBOLENJA USTNE SLUZNICE

Vzrok glivičnim infekcijam ustne votline je najpogosteje *Candida albicans*. 30-50 % populacije je okužene s *Candido*. *Candida* je komenzal v ustni votlini ter pri normalnem zdravstvenem stanju ne povzroča kliničnih znakov in težav. Kandidiaza se večinoma razvije kot posledica zmanjšane odpornosti organizma, zmanjšane izločanja sline, kajenja, terapije s kortikosteroidi ali širokospektralnimi antibiotiki, sprememb endokrinega sistema (sladkorna bolezen, nosečnost, hipofunkcija obščitnice) in slabe ustne higiene. Glavni klinični znak infekcije s *Candido albicans* je rdečina prirasle dlesni in njena granulirana površina (11) (12).

Za zdravljenje lokalno aplicirajo antimikotike: oralna suspenzija z nistatinom (primerna tudi za doječe matere in nosečnice) ali mikonazol v obliki oralnega gela (med nosečnostjo in dojenjem ga odsvetujejo). Previdnost je potrebna tudi pri pacientih s totalnimi ali delnimi snemnimi protezami, kjer je potrebno temeljito vsakodnevno čiščenje protetičnega pripomočka kot tudi podporne sluznice, kajti v nasprotnem primeru se lahko hitro razvije glivična infekcija (13).

2. 3. ULKUSI IN EROZIJE USTNE SLUZNICE

Erozija in ulkus sta lokalna defekta sluznice. Pri tem erozija zajame le povrhnji epitelij, ulkus pa sega preko epitelija v vezivno stromo, lamino proprijo ali globlje. Vzroke erozij in ulkusov na ustni sluznici delimo na lokalne in sistemske. Med lokalne prištevamo mehansko draženje, kemo- in radioterapijo, maligne bolezni in imunsko pogojene spre-



membe, kamor prištevamo tudi afte. Izmed sistemskih vzrokov velja omeniti vnetne bolezni prebavil (celiakija, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis), sistemske avtoimunske bolezni (lupus eritematosus), mukokutane bolezni (lichen planus) in krvne bolezni (levkemija) (14) (15).

Najpogosteje se v ustih pojavljajo afte, ki nimajo znanega povzročitelja. Povezujejo jih z najrazličnejšimi vnetnimi dejavniki in stresom, ki oslabijo imunski odgovor organizma. Ločimo več oblik, med katerimi je najpogosteje izražena oblika *minor* s pojavom do 4 mm velikim ulkusom na mobilni sluznici (predvsem na jeziku, lahko tudi drugje), značilna je drobna ulceracija z žareče rumenim dnom, ki obliko *minor* loči od drugih oblik. Ulkusi izginejo sami, najkasneje v 14 dneh, in ne povzročajo brazgotine.

Ulkusi, večji od 10 mm, predstavljajo obliko *major*, ki se najpogosteje izrazi na hrbtišču jezika in trdem nebu. Te spremembe so dolgotrajne (1-3 mesece), nikoli se ne zacelijo kot regeneracija, ampak vedno kot reparacija (z brazgotino), obstaja možnost razvoja v karcinom.

V primeru *herpetiformne oblike* pa se pojavijo drobni ulkusi z značilno sliko (pri oblikah *minor* in *major* imamo navadno eno samo afto, pri herpetiformni obliki pa je več lokalnih ulkusov), ti drobni ulkusi se lahko združujejo v večje ulkuse neravnih oblik.

Zdravljenje oblike *minor* navadno ni potrebno, lahko pa se uporabi lokalna protibolečinska sredstva in pripravke s hialuronsko kislino. Lokalna terapija s kortikosteroidi in v primeru sekundarnih infekcij tudi lokalna antibiotična terapija in uporaba sredstev s klorheksidinom pa se priporoča pri *major* obliki (16).

2.4. USTNI ZADAH

O ustnem zadahu ali halitozi govorimo, ko gre za neprijeten vonj izdihanega zraka ne glede na izvor. Slab zadah, ki se najpogosteje pojavlja zjutraj, je posledica izsušene ustne sluznice, ki nastane zaradi zmanjšanja pretoka sline med spanjem in zaradi bakterijske razgradnje ostankov hrane. Jutranji zadah odpravi hrana, pijača ali zobna pasta (brez ščetkanja zob), ki vsebuje Zn ali triklozan. Problematičen pa je zadah, ki se ohranja tekom dneva. V 87 % je izvor slabega zadaha intraoralnega porekla, v 8 % je vzrok s področja ORL (nosna in obnosne votline, grlo, žrelo) v 5 % pa drugje (dihala, prebavila).

Med intraoralnimi vzroki so za slab zadah najpogosteje krive anaerobne bakterije, ki iz cisteina ali proteinov, ki so prisotni v ustni votlini in v gingivalni tekočini, tvorijo H₂S in metilmerkaptan. Ravno tako razvoj parodontalne bolezni pospeši nastanek snovi, ki povzročajo slab zadah in

obratno le-te vplivajo na napredovanje bolezni, ker pospešujejo razgradnjo tkiva (17) (18).

Pri odpravi slabega zadaha z izvorom v ustni votlini je najprej potrebno poiskati in odpraviti vzrok. Za odstranjevanje oblog, ki se lahko v večjih količinah nahajajo na jeziku, uporabimo strgalo za jezik, potrebno je tudi zdravljenje parodontalne bolezni. Za prikrivanje neprijetnega ustnega zadaha uporabimo ustne vode in zobne paste, ki vsebujejo cinkove ione, kajti le-ti vežejo dvovalentne žveplove spojine. Bomboni in žvečilni gumiji z dodatkom mentola so manj učinkoviti. Če so vzrok zadaha suha usta, je potrebno pospešiti pretok sline. Uporaba žvečilnih gumijev izzove parodontalno-parotidni refleks in posledično povečano izločanje sline iz obušesne žleze slinavke, potrebno pa je tudi dosledno izvajanje ustne higijene.

2.5. PEKOČA BOLEČINA V USTNI VOTLINI

Stanje poimenujemo tudi z izrazom stomatopiroza, sindrom pekočega jezika ali sindrom pekočih ust (angl. Burning mouth syndrome). Sindrom pekočih ust je opredeljen kot pekoča bolečina v ustni votlini, brez opaznih bolezenskih sprememb na ustni sluznici. Pekoča bolečina se največkrat pojavi na konici jezika. Pri bolnikih, ki nosijo zobno protezo, so pogosto prizadeti še trdo nebo, ustnice ali zobiščni nastavek. Redkeje se pekoča bolečina pojavi na lični sluznici, žrelu ali ustnem dnu. Pekočo bolečino lahko spremljajo tudi drugi znaki, kot so suha usta ter spremembe okusa in vonja. Pekoča bolečina je navadno neprekinjena, lahko se podnevi stopnjuje ali pa je njena jakost ves čas enaka. Večinoma obolevajo ženske med 55. in 60. letom. Vzročni dejavniki pekoče bolečine so lokalni, sistemski in psihološki. Med lokalne spadajo alergično-toksična reakcija na dentalne materiale in sestavine hrane, neustrezno oblikovana zobna proteza ter kandidiaza. Med sistemske vzročne dejavnike uvrščamo pomanjkanje določenih vitaminov in mineralov, hormonsko neravnovesje (klimakterij) in sladkorno bolezen. Psihološki vzročni dejavniki vključujejo depresijo, anksioznost, kancerofobijo in stresen dogodek.

Da bi odkrili vzrok pekočih ust, potrebujemo dobro anamnezo, skrben klinični pregled bolnika in po potrebi bakteriološko preiskavo, alergološke teste in preiskave krvi. Bolnikom svetujemo prenehanje kajenja, uživanja alkohola in zmanjšanje uporabe ustnih vod, še posebej z vsebnostjo alkohola ter začimb. V blažjih primerih bolnika samo pomirimo, v težjih priporočamo vitamine B, antimikotike in nizke odmerke antidepressivov (18) (19).

2.6. SUHA USTA

Slina igra v vsakdanjem življenju zelo pomembno vlogo, tako pri okušanju kot tudi prebavi hrane, opravlja vlogo pufernega sistema v ustni votlini in s tem vpliva tudi na proces mineralizacije in demineralizacije sklenine. Poleg tega opravlja tudi vlogo lubrikanta in tako sodeluje pri pravi bolusa, vsebuje protimikrobne in protivirusne snovi, opravlja čistilno funkcijo in vpliva na govor.

Suha usta so posledica zmanjšane izločanja sline iz acinarnih celic žlez slinavk oziroma spremenjene sestave sline. Občutek suhih ust in suhe sluznice imenujemo tudi kserostomija, ki prizadene 5 do 6 % populacije, pri starejših pa delež naraste na 46 %. Poleg že navedenih vzrokov je kserostomija lahko posledica dihanja skozi usta, anksioznosti in učinka nekaterih zdravilnih učinkovin iz skupine antidepressivov, antihistaminikov, diuretikov ali opioidov. Količina sline je pomembno zmanjšana po obsevanju v področju glave ali vratu. Med simptome poleg suhih ust prištevamo še težko požiranje, motnje ali izgubo okušanja, bolečine in težave pri govoru. Med kliničnimi znaki opazimo odsotnost iztoka sline ob masaži žlez slinavk, odsotnost sline na ustnem dnu, ostanke zgoščene sline na ustnicah in rdeč, razbrzdani jezik (20) (21).

Pomanjkanje sline vodi v nastanek kariesa, povečana je možnost za okužbe ustne votline, na ustni sluznici se pojavijo razpoke. Pri občutenju suhih ust se priporoča pogosto uživanje vode v manjših požirkih, izogibanje kajenju, alkoholu, začinjeno hrano ter svetuje uporabo vlažilnih krem z vitaminom E, ki jo nanesemo na ustnice in kožo obraza okoli ust. Lokalno lahko tudi spodbudimo izločanje sline z žvečenjem žvečilnih gumijev in uporabo bombonov (brez sladkorjev). Sistemsko lahko povečamo izločanje sline z uporabo parasimpatomimetikov. Za zaščito pred kariesom pa je pomembna temeljita higiena zobnih in obzobnih tkiv ter protetičnih pripomočkov, lokalno dajanje fluoridov in redni obiski zobozdravnika.

3 KARIES IN UPORABA FLUORIDOV

Karies še vedno predstavlja enega največjih javnozdravstvenih problemov na področju ustnega zdravja. Za najuspešnejši preventivni ukrep pri zmanjševanju pojavnosti kariesa se je izkazala uporaba fluoridov. Ker so fluoridi sestavni del naravnega okolja, so v življenju človeka stalno

prisotni, koncentracija pa se po posameznih območjih razlikuje. Fluoride v organizem vnašamo s hrano, z vdihanim zrakom in s sredstvi, ki vsebujejo fluoride. V Sloveniji pitna voda ni fluorirana, vsebnost fluoridov v vodnih zajetjih pa nikjer ne preseže koncentracije 0,3 mg/l. Uporabo zobnih past s fluoridi priporočajo vsem, ne glede na stopnjo tveganja za karies.

Najpomembnejše delovanje fluoridov v preprečevanju kariesa je lokalno. Fluoridni ioni so v ustni votlini prisotni v slini, biofilmu, na površini sklenine in v zobeh. Lahko se nahajajo v prosti obliki, vezani v kristalih fluorhidroksiapatita ali v obliki kalcijevega fluorida. Fluorid se delno vgradi v sklenino in nadomesti del kristalov hidroksiapatita s kristali fluorhidroksiapatita. Pri tem je pomembno, da je topnost fluorhidroksiapatita v kislem okolju nižja kot topnost hidroksiapatita, zato je sklenina bolj odporna na kisle presnovne produkte kariogenih bakterij *Streptococcus mutans* in *Streptococcus sanguinis*. Fluoridi v manjši meri vplivajo tudi na znotrajcelični metabolizem sladkorjev kariogenih bakterij in posledično na zmanjšano raven kislih metabolitov. Prekomerno uživanje pripravkov s fluoridi v prvih šestih letih življenja, to je v času, ko se razvijajo krone stalnih zob, lahko vodi do motenj v procesu amelogeneze (proces tvorbe sklenine). Nastala sklenina je slabše mineralizirana, vsebuje več beljakovin kot zdrava, je porozna, opačna, njena presevnost pa je manjša. Stanje s fluoridi spremenjene sklenine imenujemo zobna fluorozna, ki se na zobnih kronah klinično kaže kot bele lise, proge, v obliki manjših jamic, rumeno-rjavkastih zabarvanj in v skrajnih primerih kot spremenjena oblika zobne krone (22) (23).

V zadnjem času opažamo časopisne članke, ki omenjajo toksičnost uporabe fluoridov, pri čemer se sklicujejo na raziskave, ki naj bi potrjevale povezanost nastanka različnih bolezni zaradi prisotnosti fluora v organizmu. Večina teh študij je bila izvedena le na podganah, pa še to z nekaj 1000-krat večjimi količinami fluora od tistih, ki jih navadno zaužijemo (24). Res je v prvi polovici 20. stoletja prihajalo do smrtnih primerov zaradi zaužitja večjih količin natrijevega fluorida, ki pa je bil takrat široko uporabljen rodenticid, po izgledu podoben moki oziroma sladkorju v prahu. Na podlagi raziskav in nekaj smrtnih primerov je bil določen verjetni toksični odmerek fluorida, ki znaša 5 mg/kg telesne teže, smrtni odmerek natrijevega fluorida za odraslega pa znaša 5 do 10 g (25). Tako bi moral 20 kg otrok za doseg toksičnega odmerka zaužiti 100 g (75 ml) zobne paste z vsebnostjo 1000-1500 ppm fluoridov (1-1,5 mg fluora / gram zobne paste) oziroma 100 fluor vsebujočih tabletk (0,5-1 mg fluorida). Priporočila za uporabo zobnih past s fluoridi navajajo, da se v starosti od 6 mesecev do 2 let uporablja zobne paste



z vsebnostjo 500 ppm fluoridov v količini grahovega zrna. Od 2 do 6 let za grahovo zrno paste z vsebnostjo 1000 ppm in pri starejših od 6 let za 1-2 cm paste z vsebnostjo fluoridov 1450 ppm. Starši naj odmerjajo priporočene količine zobne paste ter otroku pri ščetkanju zob pomagajo in nadzorujejo ščetkanje najmanj do starosti 7 let (26).

4 O USTNEM ZDRAVJU

Za ohranjanje ustnega zdravja je temeljnega pomena redno in dosledno izvajanje ustne higijene vsaj dvakrat dnevno z uporabo zobnih past s fluoridi. Velikost zobne ščetke naj bo prilagojena starosti, ščetine naj bodo iz najlona ali poliestra ter zaobljene, posamezna vlakna pa naj ne bodo debelejša od 0,2 mm. Oblika zobne ščetke ali vzorec ščetin v večji meri ne vpliva na učinkovitost pri odstranjevanju plaka. Ravno tako na učinkovitost odstranjevanja plaka ne vpliva tehnika ščetkanja (27) (28). Uporabo električnih zobnih ščetk priporočajo pacientom, ki so slabo motivirani, pacientom s parodontalno boleznijo in slabo kontrolo plaka ter za fizično ali psihično prizadete ljudi. Določene študije so pokazale, da so električne zobne ščetke lahko bolj učinkovite pri odstranjevanju plaka iz medzobnih področij (29) (30).

Pomembno je, da pri umivanju ne hitimo in dosledno očistimo vse zobe, kar v povprečju traja vsaj dve minuti. Zobe čistimo nežno, saj z uporabo prevelikih pritiskov in abrazivne zobne paste lahko poškodujemo zobe in dlesni. Pogoste so tudi težave zaradi prepogostega ščetkanja (npr. v sklopu obsesivno kompulzivne motnje) (31). Hkrati uporabljamo tudi zobno nitko ali medzobno krtačko za čiščenje medzobnih prostorov (32). Ko se oblika urejenosti ščetin na ščetki spremeni, poskrbimo za njeno zamenjavo. Po umivanju zob se izogibamo spiranju z vodo in samo izpljujemo višek paste. Poleg omenjenih pripomočkov se za čiščenje zob in obzobnih tkiv lahko uporabljajo tudi ustne prhe, ki z mehanski učinkom curka vode odstranjuje plak. Priporočajo jih pacientom s fiksnimi mostnimi konstrukcijami in ortodontskimi aparati.

Za zmanjšanje količine bakterij na jeziku in za odstranjevanje oblog se priporoča uporaba strgala za jezik. Količino bakterij na jeziku lahko zmanjšamo tudi s ščetkanjem jezika. Pomemben vpliv na zdravje ustne votline ima kajenje, ne le na potek napredovanja parodontalne bolezni, ampak tudi na pojav nekaterih predrakavih sprememb ustne sluznice in morebitnega kasnejšega razvoja rakavih obolenj.

Z zdravjem ustne votline je neločljivo povezana tudi prehrana, saj je nastanek kariesa poleg prisotnosti bakterij potrebna tudi prisotnosti sladkorjev ali ogljikovih hidratov. Prehranska priporočila z vidika zagotavljanja dobrega ustnega zdravja se ne razlikujejo od splošnih prehranskih priporočil. Upoštevamo torej priporočila o petih dnevni obrokih z dvo- do triurnim presledkom med posamezni obroki. Hrana naj bo pestra, raznolika in uravnotežena. Uživanje sadja in zelenjave ter izogibanje sladkim jedem in pijačam, še posebej v obliki vmesnih prigrizkov, je eden od osnovnih načel zdrave prehrane z vidika ustnega in tudi splošnega zdravja.

Redno se udeležujmo pregledov pri zobozdravniku, pri čemer naj poudarimo, da je potrebno tudi samopregledovanje ustne votline. Tako lahko posameznik zazna spremembe že v zelo zgodnji fazi in prepreči napredovanje bolezni. Pozorni bodimo na spremembe dlesni, kot so oteklost, krvavitve, spremembe barve, pri tem ne smemo izpustiti jezika, sluznice lic, ustnega dna in nebne sluznice. Pri samopregledovanju zob opazujemo spremembo barvne, morebitne poke sklenine in majavost. Zgodnje odkritje in zdravljenje težav v ustni votlini prispeva k ohranitvi ustnega in splošnega zdravja skozi vse življenje.

5 O ZOBNIH PASTAH

Za preprečevanje nastanka kariesa je pomembno mehansko odstranjevanje zobnih oblog in ne sama uporaba zobne paste. Velja poudariti, da ozdravljenje s kariesom prizadetih zob z zobno pasto ni mogoče. Tudi količina zdravilnih zelišč, ki so pogosto prikazane na embalaži, je premajhna, da bi lahko ugodno vplivale na dlesni in sluznico. Preprečevanje kariesa in nastajanja zobnega kamna je odvisno predvsem od nas samih, torej kako vestno ščetkamo zobe. Edina sestavina zobnih past, ki sodeluje pri preventivi kariesa, so fluoridi.

Ena izmed sestavin zobnih past so tudi abrazivi ali polirni delci, katerih naloga je učinkovitejše odstranjevanje zobnih oblog. Pri tem je potrebno paziti na abrazivnost posamezne paste, kajti abrazivna zobna pasta lahko v kombinaciji z intenzivnim ščetkanjem povzroči poškodbo trdnih zobnih tkiv, kar vodi v preobčutljivost na kemične in termične dražljaje, ob zobnih vratovih pa se lahko pojavijo tudi klinaste poškodbe sklenine (31). Vse zobne paste z belilnim učinkom (ang. whitening), so veliko bolj abrazivne in posledično

bolj škodljive za zobe, zato je potrebna previdnost pri njihovi uporabi (33).

6 BELJENJE ZOB

Vzroki zabarvanja zoba so zunanji, notranji ali kombinacija obojih. Kava, čaj, rdeče vino in tobak povzročijo zunanje zabarvanje. Notranje zabarvanje nastane zaradi vgraditve kromatogenih snovi v sklenino in dentin v času razvoja zoba ali po njegovi izrasti v ustno votlino. V primeru zabarvanja zobnih oblog na površini zob, le-te lahko do določene mere odstranimo s ščetkanjem ali profesionalnim čiščenjem pri zobozdravniku. Za profesionalno beljenje zabarvanih vitalnih in avitalnih zob pa uporabljamo vodikov peroksid ali karbamid peroksid v različnih koncentracijah. Pri prekomernem beljenju lahko pride do razpada in izgube skleninskega matriksa, kar naj bi se zgodilo pri kontinuirani uporabi belilnih sredstev dlje od šestih mesecev. Po beljenju zobje lahko postanejo preobčutljivi, neustrezna zaščita dlesni pa vodi v njihovo poškodbo. Pomembno je poudariti, da belilna sredstva ne bodo pobelila zalivk ali zob s prevlekami (34) (35).

V zadnjem času se velikokrat srečamo z vprašanji glede uporabe natrijevega bikarbonata ali aktivnega oglja v procesu beljenja zob. Delovanje natrijevega bikarbonata in tudi aktivnega oglja temelji na abrazivnem učinku. Težave lahko nastopijo v primeru kombiniranja natrijevega bikarbonata z limoninim sokom, kar lahko vodi do večjih poškodb sklenine. V primeru uporabe aktivnega oglja pa je potrebno paziti na abrazivnost uporabljenega pripravka. Aktivno oglje naj bi zaradi svoje velike specifične površine omogočalo vezavo barvil zabarvanih zob, za kar pa ni znanstveno potrjenega dokaza. Velja, da je pri uporabi omenjenih snovi potrebna previdnost, pri ščetkanju pa naj se uporabljajo mehke zobne ščetke v kombinaciji z nežnim ščetkanjem (36).

7 OBČUTLJIVI ZOBJE

Zobje so v ustni votlini izpostavljeni številnim dražljajem, pri čemer lahko hladna ali vroča hrana in pijača, sladko,

kislo, slano ali dotikanje zob z jezikom izzove neprijetne občutke ali celo bolečino. Bolečina se navadno pojavi zaradi razgaljenega dentina, ki je normalno prekrit s sklenino ali s koreninskim cementom in dlesnijo. Do razgaljenja dentina vodi več dejavnikov, med pogostejše pa sodijo grobo ščetkanje, pogosto uživanje kisle hrane in pijače, obraba zob, poki zalivk, karies, beljenje zob in nočno škrtanje (bruksizem). V izogib občutljivim zobem se priporoča dosledno izvajanje ustne higijene, izogibanje ustnim vodam z alkoholom in uporaba zobnih past za občutljive zobe, ki vsebujejo snovi (kalijev nitrat, kositrov fluorid), ki obarjajo snovi znotraj dentinskih kanalčkov in tako omejijo draženje živčnih končičev. Občutljivost zmanjša tudi uporaba zobnih past, ki vsebujejo arginin, kalcijev karbonat in natrijev monofluorofosfat (37).

Pri tem velja omeniti, da z uporabo tovrstnih past le zmanjšamo občutenje bolečine, ne odpravimo pa vzroka, kar dolgoročno lahko vodi do še večjih težav, zato je v primeru dlje časa trajajoče občutljivosti zob potreben obisk zobozdravnika.

8 ZAKLJUČEK

Dosledno izvajanje ustne higijene v kombinaciji z uporabo zobne paste s fluoridi, redno samopregledovanje trdih in mehkih tkiv ustne votline in redni obiski zobozdravnika bodo pripomogli k ohranjanju in krepitvi ustnega zdravja. Prispevek pa zaključujem z mislijo neznanega avtorja, ki pravi da ni potrebno umivati vseh zob, ampak le tiste, ki jih želimo obdržati.

9 LITERATURA

1. Petersen PE. *The World Oral Health Report 2003, Continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol.* 31 (2008) 3–24.
2. *World Oral Health Day 2019 ‘Say Ahh: Act on Mouth Health’.* FDI World Dental Federation. (Internet) 2018 [citirano 19. marec 2019]. Dostopno na: <https://www.fdiworlddental.org/news/20181012/world-oral-health-day-2019-say-ahh-act-on-mouth-health-campaign-calls-for-concrete->



3. Glick M et.al. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 151 (2017) 229–231.
4. Petersen PE et.al. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ.* 83 (2005) 661–669.
5. Skalerič E, Petelin M, Kovač-Kavčič M, Skalerič U. Potrebe po parodontalnem zdravljenju pri prebivalcih Ljubljane 20 let po prvem pregledu. *Zobozdrav Vestn.* 63 (2008) 63–66.
6. Robinson PG, Gibson B, Khan FA, Birnbaum W. A comparison of OHIP 14 and OIDP as interviews and questionnaires. *Community Dent Health.* 18 (2001) 144–149.
7. Rener-Sitar K, Petričević N, Čelebić A, Marion L. Psychometric Properties of Croatian and Slovenian Short Form of Oral Health Impact Profile Questionnaires. *Croat Med J.* 49 (2008) 536–544.
8. Mariotti A. Dental Plaque-Induced Gingival Diseases. *Ann Periodontol.* 4 (1999) 7–17.
9. Ash MM, Gitlin BN, Smith WA. Correlation Between Plaque and Gingivitis. *J Periodontol.* 35 (1964) 424–429.
10. Holmstrup P. Non-Plaque-Induced Gingival Lesions. *Ann Periodontol.* 4 (1999) 20–29.
11. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 78 (2002) 455–459.
12. Matos T, Gašperšič R. Vloga gliv *Candida* spp. pri boleznih ustne sluznice. *Zobozdrav Vestn.* 65 (2010) 99–106.
13. Daniluk T et.al. Occurrence rate of oral *Candida albicans* in denture wearer patients. *Adv Med Sci.* 51 (2006) 77–80.
14. Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med.* 65 (1998) 383–387.
15. Bucci P et.al. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 95 (2006) 203–207.
16. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm.* 58 (2001) 41–50.
17. Porter SR, Scully C. Oral malodour (halitosis). *BMJ* 333 (2006) 632–635.
18. Jimson S, Rajesh E, Krupaa RJ, Kasthuri M. Burning mouth syndrome. *J Pharm Bioallied Sci.* 7 (2015) 194–196.
19. Petelin M, Gašperšič R, Skalerič U. Pekoča bolečina v ustni votlini. *Zobozdrav Vestn.* 59 (2004) 39–44.
20. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Clin Risk Manag* 11 (2014) 45–51.
21. Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res.* 59 (2015) 6–19.
22. DenBesten P, Li W. Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis. *Fluoride Oral Environ.* 22 (2011) 81–96.
23. Hočevnar L, Pavlič A. Zobna fluoroza. *Zobozdrav Vestn.* 67 (2012) 119–126.
24. Basha PM, Rai P, Begum S. Fluoride Toxicity and Status of Serum Thyroid Hormones, Brain Histopathology, and Learning Memory in Rats: A Multigenerational Assessment. *Biol Trace Elem Res.* 144 (2011) 1083–1094.
25. Whitford GM. Fluoride in Dental Products: Safety Considerations. *J Dent Res.* 66 (1987) 1056–1060.
26. Kanduti D, Šterbenk P, Artnik B. Uporaba fluorida in njegov voliv na zdravje. *Zdrav Vestn.* 85 (2016) 348–353.
27. Ren YF et.al. Effects of toothbrushes with tapered and cross angled soft bristle design on dental plaque and gingival inflammation: A randomized and controlled clinical trial. *J Dent.* 35 (2007) 614–622.
28. Ren YF et. al. Effects of toothbrushes with tapered and cross angled soft bristle design on dental plaque and gingival inflammation: A randomized and controlled clinical trial. *J Dent.* 35 (2007) 614–622.
29. Van F et. al. A comparison of the efficacy of a novel electric toothbrush and a manual toothbrush in the treatment of gingivitis. *Am J Dent.* 11 (1998) 23–28.
30. Zini A, Timm H, Barker ML, Gerlach RW. A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of an Oscillating-Rotating Electric Toothbrush, a Stannous Fluoride Dentifrice, and Floss on Gingivitis. *J Clin Dent.* 29 (2018) 64–68.
31. Ashcroft AT, Joiner A. Tooth cleaning and tooth wear: A review. *Proc Inst Mech Eng.* 224 (2010) 539–549.
32. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet.* 369 (2007) 51–59.
33. Joiner A. Whitening toothpastes: A review of the literature. *J Dent.* 38 (2010) 17–24.
34. Frank T. Beljenje zob-prednosti in slabosti. *Naša lekarna.* 62 (2012).
35. Goldberg M, Grootveld M, Lynch E. Undesirable and adverse effects of tooth-whitening products: a review. *Clin Oral Investig.* 14 (2010) 1–10.
36. Brooks JK, Bashirelahi N, Reynolds MA. Charcoal and charcoal-based dentifrices: A literature review. *J Am Dent Assoc.* 148 (2017) 661–670.
37. Cummins D. Dentin Hypersensitivity: from diagnosis to a breakthrough therapy for everyday sensitivity relief. *J Clin Dent* 20 (2009) 1–9.

KLINIČNI PRIMER OSTEOPOROZNEGA ZLOMA PO KRONIČNI UPORABI GLUKOKORTIKOIDOV

CLINICAL CASE OF OSTEOPOROTIC FRACTURE FOLLOWING LONG-TERM GLUCOCORTICOID USE

AVTOR / AUTHOR:

dr. Katja Štrancar Fatur, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Izola
Zdravstveni dom Izola*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: katja.strancar@gmail.com

1 UVOD

Osteoporozni zlomi nastajajo že zaradi sile, enake ali manjše pri padcu s stojne višine. So izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnikov, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in povzročajo velike stroške (1). Če jih želimo učinkovito preprečiti, moramo zdraviti posameznike z visokim tveganjem za zlom (2). To so v prvi vrsti bolnice in bolniki po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka. Za preprečevanje (nadaljnjih) osteoporoznih zlomov so jim predpisana zdravila, ki zavirajo razgradnjo oz.

POVZETEK

V prispevku je predstavljen primer bolnice s sekundarno osteoporozo po kronični uporabi glukokortikoidov, ki je doživela osteoporozni zlom navkljub antiosteoporotičnemu profilaktičnemu zdravljenju ter njeno nadaljnje zdravljenje s ciljem, da se prepreči ponovni osteoporozni zlom. Opisan primer prikazuje, da je redno jemanje učinkovitih zdravil pomemben ukrep za zdravljenje osteoporoze, ni pa edini. Poleg uravnotežene zdrave prehrane in redne telesne vadbe so pomembni tudi ukrepi za varovanje pred padci. Farmacevt lahko družinskega zdravnika opozori na zdravila, ki slabo vplivajo na bolnikovo stanje zavesti in na ravnotežje ter s tem posredno prispeva k večji varnosti bolnika.

KLJUČNE BESEDE:

sekundarna osteoporozna, glukokortikoidi, osteoporozni zlom, antiosteoporotično zdravljenje

ABSTRACT

A patient with secondary osteoporosis induced by long-term glucocorticoid use has been presented in the article. The patient has experienced osteoporotic fracture despite antiosteoporotic prophylactic treatment. Her treatment aiming to prevent another osteoporotic fracture has been presented as well. Regular use of effective medicines is an important measure to treat osteoporosis, but not the only one. In addition to healthy balanced diet and regular physical activity, fall prevention control measures should be considered. A pharmacist can alert a medical doctor in a general practice setting on the drugs that are associated with a significant risk of falls, thereby playing an important role in fall prevention.

KEY WORDS:

secondary osteoporosis, glucocorticoids, osteoporotic fracture, anti-osteoporotic treatment

pospešujejo gradnjo kosti in vitamin D. Bolniki sami lahko z redno telesno vadbo prispevajo k preprečevanju padcev. Z uživanjem prehrane, bogate s kalcijem in beljakovinami, pripomorejo k zmanjšanju zapletov po osteoporoznih zlomih (3).

V prispevku je prikazan primer bolnice s sekundarno osteoporozo po kronični uporabi glukokortikoidov, ki je doživela



osteoporozni zlom navkljub antiosteoporotičnemu profilaktičnemu zdravljenju ter njeno nadaljnje zdravljenje s ciljem, da se prepreči ponovni osteoporozni zlom.

2 PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, ki je letos dopolnila 76 let, je nekadilka, alkohol uživa v mejah normale, fizično aktivna, menopavza je nastopila pri 54-ih letih. V okviru posveta v ambulanti farmacevta svetovalca se je izkazala za pogovornljivo, orientirano in bistro sogovornico. Do sedaj so ji bile postavljene naslednje diagnoze: revmatična polimialgija, neopredeljen artritis, gonartroza desnega kolena, kronična ishemična bolezen, esencialna (primarna) arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, hipotiroza in sekundarna osteoporozo. Pri bolnici je bilo opravljenih več operativnih posegov: koronarna angiografija s perkutano koronarno intervencijo (vstavljena žilna opornica), operacija hernije medvretenčnega diska L4-L5, operativni poseg varikoznih ven in karpalnega kanala.

V nadaljevanju je podan kronološki potek dogodkov do osteoporoznega zloma in po njem, relevantne klinične oz. laboratorijske podatke z navedbo uporabljenih zdravil, ki so vezani na bolnično diagnozo sekundarna osteoporozo.

- Med leti 2007 in 2012 je zdravnik specialist revmatolog pri bolnici ugotavljal znake osteoartroze; bolnica je redno prejela priporočljive odmerke peroralnih kapljic s holekalciferolom (4.000 i.e./ml).
- Leta 2013 je bolnica zbolela s stopnjujočimi bolečinami v predelu ramenskega obroča, nadlahti, spodnjega dela hrbta, medenice z jutranjo okorelostjo, ki je trajala 2 uri in več. S strani zdravnika specialista revmatologa je bila postavljena (delovna) diagnoza revmatična polimialgija, zato je bolnica pričela z glukokortikoidnim zdravljenjem po shemi za revmatično polimialgijo. Prve tri tedne je prejela metilprednizolon 16 mg / dan, nato pa postopoma nižje odmerke. Bolečine so popustile, jutranja okorelost je izvenela. Bolnica je 7 mesecev vsak dan prejela metilprednizolon *per os* v dnevni odmerkih višjih od 4 mg. Ob pričetku glukokortikoidnega zdravljenja leta 2013 je bila z metodo dvoenergijske rentgenske absorpcijometrije (DXA) izmerjena mineralna kostna gostota (MKG), ki je nakazovala na osteopenijo (T-vrednost (vrat stegenice): -2,4; T-vrednost (celoten kolk): -1,5) oz. na osteoporozo (T-vrednost (povprečje ledvenih vretenc): -2,5). Poleg tega

ALI STE VEDELI?

- Da kronična uporaba glukokortikoidov občutno zmanjša mineralno kostno gostoto, zlasti v začetnih mesecih uporabe.
- Z glukokortikoidi inducirano zmanjšano kostno gostoto je potrebno zdraviti čimprej, priporočljivo ob pričetku zdravljenja z glukokortikoidi, in sicer s kombinacijo učinkovitega bisfosfonata, kalcijevega karbonata in vitamina D.

je bilo s pomočjo računalniškega modela FRAX pri bolnici ugotovljeno 20% tveganje za večji osteoporotični zlom in 5,8% tveganje za zlom kolka v naslednjih desetih letih. V skladu s smernicami (4) so bila uvedena zdravila za antiosteoporotično profilakso: tablete z ibandronatom (150 mg, 1x / mesec), mehke kapsule z alfacalcidolom (0,5 µg, 1x / dan) in tablete kalcijevega karbonata (1 g, 1x / dan).

Iz izvidov rednih kontrol lahko razberemo, da so bile avgusta 2017 zaloge vitamina D zadostne (izmerjena serumna koncentracija 25-(OH)-vitamina D: 116 nmol / l (orientacijske referenčne vrednosti: 32 – 165 nmol/l).

- Oktobra 2017 je bolnica utrpela zlom vretenca L2 pri padcu s stojne višine v domačem okolju. V skladu z definicijo (1) je bil omenjeni zlom opredeljen kot osteoporotični zlom.
- Decembra 2017 je bila bolnična dokumentacija obravnavna na konziliju Endokrinološke klinike in predstavljena kot kandidatka za zdravljenje s teripatidom (podan in odobren »Predlog za zdravljenje z zdravilom Forsteo (teriparatid)«(5)).
- Januarja 2018 je bila bolnica obravnavana v specialistični endokrinološki ambulanti. Izmerjena MKG je nakazovala na osteopenijo (T-vrednost (ledvenih vretenc): -1,5; T-vrednost (vrat kolka): -2,4; T-vrednost (distalna tretjina radiusa): -1,5). S programom FRAX je bilo tveganje za osteoporozni zlom v naslednjih desetih letih ocenjeno na visoko (30/10%). Ker je bilo odobreno zdravljenje s teriparatidom, so bile pred tem opravljene razširjene preiskave. Med drugim so pokazale na zadostne zaloge vitamina D (S-25-OH vitamin D: 98,3 nmol/l (orientacijske referenčne vrednosti: 75 – 200 nmol/l) in na primerno zavrtost kostne resorpcije (vrednost razgradnih produktov C terminalnih telopeptidov kolagena tipa I v serumu (S-CTX): 1.165 pmol / l. (orientacijske referenčne vrednosti za ženske po menopavzi: 1.100 – 10.470 pmol/l).
- Maja 2018 je bolnica pričela z aplikacijo zdravila teriparatid, ob tem sta bili ukinjeni zdravili ibandronat in al-

fakalcidiol, uvedene peroralne kapljice s holekalciferolom (14.000 i.e. / teden). Teriparatid je bolnica slabo prenašala, imela je glavobole, slabost, vrtoglavico, zanašalo jo je. Po približno 2 tednih po aplikaciji se je pojavila rdečica in pekoč ter srbeč občutek po obrazu.

- V začetku junija 2018 je bilo bolnično zdravljenje s teriparatidom zaradi neprenašanja zdravila ukinjeno. Uvedeno ji je bilo zdravilo denosumab 60 mg / 6 mesecev, ki ga za sedaj dobro prenaša.

3 RAZPRAVA

MKG se je v prospektivnih raziskavah izkazala za najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom pred prvim zlomom in pričetkom zdravljenja (6). Obsežna analiza epidemioloških podatkov iz raziskav o osteoporoznih zlomih je pokazala, da sta najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom starost in spol, poleg tega pa še predhodni osteoporozni zlomi, indeks telesne mase, zlom kolka pri starših, kronična uporaba glukokortikoidov (metilprednizolon ali ekvivalent vsaj 4 mg dnevno vsaj tri mesece kadar koli v življenju), kajenje, pretirano uživanje alkohola, revmatoidni artritis in drugi sekundarni vzroki osteoporoze (2). Ocena najpomembnejših dejavnikov tveganja, ki so pripomogli k osteoporoznemu zlomu bolnice v opisanem primeru, vključuje: zmanjšanja mineralna kostna gostota (osteopenija), starost (74 let), spol (ženski), kronična uporaba glukokortikoidov.

Dolgotrajna uporaba glukokortikoidov povečuje tveganje za razvoj ali poslabšanje osteoporoze (7) in po slovenskih smernicah za zdravljenje osteoporoze predstavlja dejavnik tveganja, ki ob potrjeni zmanjšani kostni gostoti zahteva farmakološko zdravljenje (4). Najpogosteje se uporablja kombinacija bisfosfonata, kalcijevega karbonata in vitamina D (aktivna ali neaktivna oblika). Navedeno kombinacijo je izbral tudi zdravnik specialist revmatolog v opisanem primeru. Iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila bisfosfonata ibandronat, ki ga je bolnica uporabljala, lahko razberemo, da je ibandronat indiciran za »zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome« (8). V skladu z več smernicami (9, 10) je peroralne bisfosfonate zelo priporočljivo predpisati ob pričetku jemanja visokih odmerkov glukokortikoidov pri bolnikih z najvišjim tveganjem za osteoporozni zlom, poleg dodatka vitamina D in zagotovitve zadostnega vira kalcija ter spremembe ži-

vljenjskega sloga (9). Med peroralnimi bisfosfonati sta se alendronat in risedronat v študijah izkazala kot učinkovita za zdravljenje z glukokortikoidi inducirane osteoporoze (9). Bolnica je utrpela osteoporozni zlom vretenca navkljub redni terapiji z bisfosfonatom, dodatnim virom aktivne oblike vitamina D (laboratorijsko dokazane zadostne zaloge vitamina D) in ustrezni prehrani (vir kalcija zadosten). Opisan primer bolnice z neučinkovito profilakso lahko uvrstimo med tisti delež bolnikov v okviru velikih, kontroliranih, randomiziranih študij, pri katerih učinkovitost zdravil (konkretno bisfosfonatov) ni bila dokazana z vidika kliničnega tveganja za osteoporozne zlome. Nobeno zdravilo do sedaj ni dokazalo popolnega izničenja tveganja za zlome (2).

Strokovnjaki v primeru neuspešnega zdravljenja svetujejo ponoviti laboratorijske preiskave za izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze, preveriti adherenco, vnos vitamina D in kalcija ter oceniti tveganje za padce. Predlagajo tudi zamenjavo zdravila, in sicer po načelu, da šibkejši antiresorptiv (npr. alendronat) nadomestimo z močnejšim (npr. risedronat), peroralnega s parenteralnim, močan antiresorptiv (npr. zoledronska kislina *i.v.*) pa z zdravilom z drugačnim mehanizmom delovanja (11). V opisanem primeru je bila bolnica deležna učinkovitejšega zdravila, to je teriparatid-a (i.e. aktivni del molekule humanega rekombinantnega parathormona, ki v obliki dnevni podkožnih injekcij spodbuja tvorbo nove, kakovostne kosti (12)). Med neželenimi učinki so najpogostejši glavobol, slabost, omotica in mišični krči (12, 13). Pri opisanem primeru je bolnica utrpela vse navedene neželene učinke razen mišičnih krčev, zato je z zdravljenjem prekinila. Predpisan ji je bil denosumab, popolnoma humano monoklonsko protitelo proti ligandu RANK, ki deluje kot najmočnejši znani zaviralec kostne razgradnje (2). Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije vsakih 6 mesecev. V veliki klinični raziskavi je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšal tveganje za vse vrste zlomov (14). Zaradi višje cene in omejitev zavarovalnice ga družinski zdravniki in/ali specialisti v praksi lahko predpišejo le bolnicam, starim 70 let ali več, pri mlajših bolnicah oz. bolnikih pa le takrat, ko so bisfosfonati neučinkoviti in/ali povzročajo neželene učinke (15). Študija, ki bi neposredno primerjala učinkovitost teriparatida in denosumaba, sodeč po literaturi (9) ni na voljo. Iz randomizirane kontrolirane študije, ki je preučevala učinkovitost kombinacije obeh prej omenjenih učinkovin glede na učinkovitost posamezne učinkovine, lahko razberemo, da se je MKG ledvenih vretenc pri bolnikih, ki so prejeli teriparatid značilno bolj povečala kot pri bolnikih, ki so prejeli denosumab; medtem ko se je MKG kolka značilno bolj povečala pri bolnikih, ki so prejeli denosumab (16).

ALI STE VEDELI?

- Med peroralnimi bisfosfonati sta se alendronat in risedronat v študijah izkazala za najbolj učinkovita za zdravljenje z glukokortikoidi inducirane osteoporoze.
- Nobeno do sedaj preizkušano zdravilo za zdravljenje osteoporoze ni izkazalo popolnega izničenja tveganja za zlome.

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Farmacevt lahko svetuje tako bolniku kot zdravniku, ki se je odločil zdraviti osteoporozo. Bolniku z osteoporozo zna pojasniti pomen zadostnega vnosa kalcija in vitamina D ter ga podučiti o pravilnem jemanju peroralnih antiresorpcijskih zdravil, zlasti bisfosfonatov, ki jih moramo jemati na tešče v pokončnem položaju s kozarcem vode, da se izognemo neželenim učinkom v zgornjih prebavilih in optimiziramo absorpcijo. Farmacevt naj bolnika, ki redno uživa dodatne vire kalcija (npr. kalcijev karbonat) opozori na primerno uro jemanja kalcijevih dodatkov z namenom, da se bolnik izogne slabši absorpciji drugih zdravil. Kot zdravstveni delavec zna farmacevt bolnika vzpodbuditi k rednemu gibanju ter k uživanju prehrane, bogate z beljakovinami (1g / kg telesne teža na dan) in s kalcijem. Bolniku zna prislusniti in svetovati glede ukrepov za varovanje pred padci (npr. usmeriti na pregled vida, spomniti na ureditev domačega okolja, da bo bolj varno pred padci).

Farmacevt lahko svetuje tudi zdravniku, ki zdravi osteoporozo. Na primer, v katerih primerih je smiselna uporaba aktivne oblike vitamina D in v katerih ne; od 30.5.2018 dalje velja za aktivni obliki vitamina D (alfakalcidol, kalcitriol) namreč omejitev ZZZS in sicer se ju sme predpisovati za »zdravljenje ledvične osteodistrofije, hipoparatiroidizma in hipofosfatemičnega rahitisa neodzivnega na vitamin D«.

ALI STE VEDELI?

- De je potrebno pri bolnikih, ki jemljejo antiepileptike (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) ali pri bolnikih z indeksom telesne mase večjim od 30 kg/m² uporabljati dvakrat višje vzdrževalne odmerke vitamina D.

Farmacevt lahko zdravniku svetuje tudi o dvakrat višjih vzdrževalnih odmerkih vitamina D pri bolnikih, ki jemljejo antiepileptike (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) ali pri bolnikih z indeksom telesne mase večjim od 30 kg/m² (17). Z vidika ukrepov za varovanje pred padci lahko farmacevt bolnikovega družinskega zdravnika opozori na zdravila, ki slabo vplivajo na bolnikovo stanje zavesti in na ravnotežje (npr. benzodiazepini, vključujoč zolpidem, druga pomirjevala in uspavala, triciklični antidepresivi, klasični nevroleptiki, mišični relaksanti, antihipertenzivi (zlasti alfa blokatorji) in opioidni analgetiki).

5 SKLEP

Redno jemanje učinkovitih zdravil je pomemben ukrep za zdravljenje osteoporoze, ni pa edini. Poleg uravnotežene zdrave prehrane in redne telesne vadbe so pomembni tudi ukrepi za varovanje pred padci.

6 LITERATURA

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1-2):136.
2. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle Sever M, Čokolič M, Zavrtnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 207–17.
3. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 813–29.
4. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 571-3.
5. Diabetološko združenje Slovenije – DiabZS. Priporočila. Osteoporozna »Predlog za zdravljenje z zdravilom Forsteo (teriparatid)«. 20.3.2019. Dostopno na: <http://endodiab.si/wp-content/uploads/sites/2/2015/12/PredlogzazdravljenjeForsteo.pdf>
6. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J. Bone Miner Res*. 1996; 11: 707–30.
7. Solomon DH, Katz JN, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46 (12): 3136-42.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bonviva. 16.4.2019. Dostopno na:

- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180404140630/anx_140630_sl.pdf
9. UpToDate (Internet). Rosen HN, Kenneth G Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (Literature review current through: Mar 2019; This topic last updated: Apr 23, 2018). 16.4.2019. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis?search=glucocorticoid%20induced%20osteoporosis&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1
 10. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1521–1537.
 11. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2769–2774.
 12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Forsteo. 20.3.2019. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137058/anx_137058_sl.pdf
 13. Rizzoli R, Reginster J-Y. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4: 593-604.
 14. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756– 765.
 15. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Razvrstitev zdravila Prolia. 20.3.2019. Dostopno na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2DB91EA07A1FD5EAC12579EC00200145?opendocument>
 16. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013; 382: 50-56.
 17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911-1930.





Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

