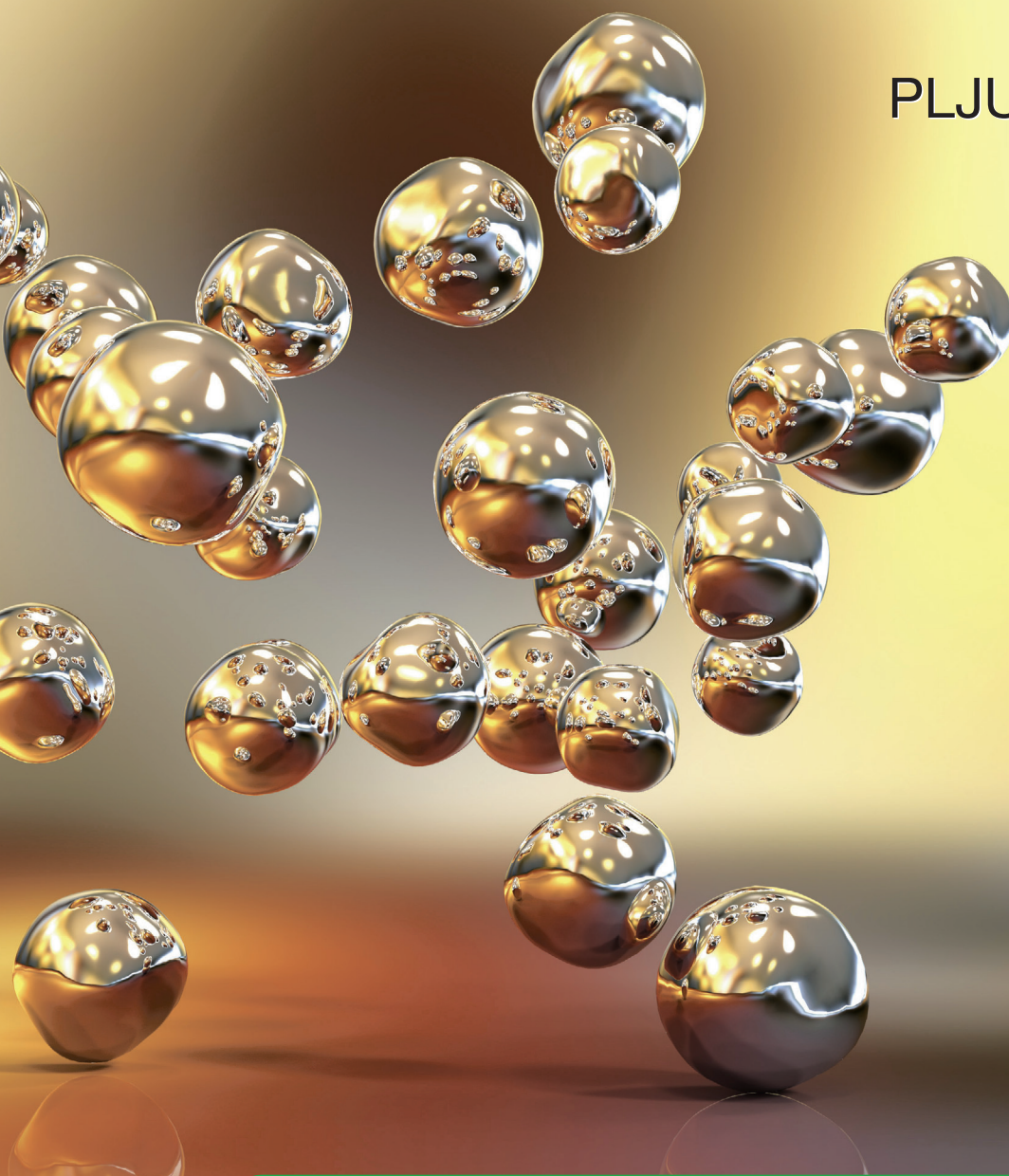


FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJI TEMI:
PLJUČNE BOLEZNI
MENOPAVZA





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2025 | letnik 76

ODGOVORNA UREDNICA:
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:
Dunja Urbančič

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Lea Knez
Tomaž Vovk

UREDNIŠKI ODBOR:

Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Anja Pišlar
Andrea Šetina
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:

Matejka Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Sara Kenda
Smiljana Milošev Tuševljak
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Aljaž Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Prispevki v Farmacevtskem vestniku so odprto
dostopni v skladu z licenco CC BY-NC 4.0.



Izhaja petkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Fotografija na naslovnici: Shutterstock

Naklada: 3.600 izvodov

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

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije
iz sredstev državnega proračuna
iz naslova razpisa za sofinanciranje
domaćih periodičnih znanstvenih publikacij.

Dragi člani Slovenskega farmacevtskega društva,

v letošnjem letu obeležujemo 75. obletnico ustanovitve društva, hkrati pa tudi 50. obletnico Simpozija ob redni skupščini, ki je največji dogodek društva. Čestitke vsem in zahvala, da s svojo podporo prispevate k rasti in ugledu Slovenskega farmacevtskega društva v slovenski družbi.

V tokratni številki Farmacevtskega vestnika se bomo uvodoma preselili v leto 1794 in prelistali materijo mediko v Avstrijski provincialni farmakopeji. Sledijo prispevki, ki opisujejo spoznanja, ki so postavila novo paradigmo zdravljenja pogostih in redkih bolezni pljuč. Najprej spoznamo, kako je poznavanje različnih endotipov astme spodbudilo razvoj novih bioloških zdravil in udejanjanje principov personaliziranega zdravljenja astme, ki še posebej pomembno izboljša izide zdravljenja bolnikov s hudo astmo. Navdušujoča je tudi zgodba o uvedbi tarčnega zdravljenja cistične fibroze z modulatorji regulatorja transmembranske prevodnosti v rutinsko klinično prakso, ki je značilno podaljšala starost oseb s cistično fibrozo. Iz cistične fibroze nato prehajamo na obravnavo hormonskih sprememb pri ženskah. Predstavljene so faze hormonskih sprememb od menarhe do pomenovnega obdobja, nato pa se srečamo s pojavnostjo metabolnega sindroma v menopavzi, ki naj bi bil posledica izgube proaktivne vloge estrogenov in povečanih koncentracij androgenov v obtoku. Tokratna številka prinaša tudi zanimivo branje strokovnih vsebin. Ponujamo vam branje prispevka o elektronskih informacijah o zdravilu, kjer informacije temeljijo na elektronskem standardu in prinašajo ključen napredek za izboljšanje dostopnosti najnovejših informacij o zdravilih. Nadaljujemo s prispevkom o homeopatiji, ki povzema njeno vključenost v zdravstvene sisteme v svetu in Sloveniji. Pomemben poudarek številke je tudi na vlogi farmacevta pri izboljšanju izidov zdravljenja na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti. To potrjuje tudi prispevek o oceni sodelovanja pri zdravljenju z zdravili za vdihovanje, saj tovrstno zdravljenje zahteva dobro razumevanje bolezni, zdravil in potreb posameznega bolnika. Za vsakodnevno delo v lekarništvu so izrednega pomena primeri iz klinične prakse. V tokratni številki boste našli nekaj primerov za kakovostno obravnavo bolnikov z astmo, kronično obstruktivno boleznijo in menopavzo. Rdeča nit opisanih primerov, ki je enostavno prenosljiva tudi v širši kontekst, je spoznanje, da moramo v obravnavi bolnikov spodbujati sodelovanje med zdravstvenimi delavci, podobno kot dopolnjujemo farmakološke ukrepe z nefarmakološkimi, da bi bolnikom zagotovili najboljšo možno obravnavo. Farmacevti imamo pri tem pomembno vlogo.

Uredniški odbor vam želi prijetno branje pestrih vsebin majske številke Farmacevtskega vestnika.

doc. dr. Lea Knez in prof. dr. Tomaž Vovk, gostujoča urednika

prof. dr. Mojca Kerec Kos, odgovorna urednica



VSEBINA / CONTENT

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 67** Aleš Obreza
Materija medika v Avstrijski provincialni farmakopeji iz leta 1794
Materia medica in Austrian provincial pharmacopoeia from year 1794

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 74** Sabina Škrgat
Endotipi astme, povezani z nepovratno okvaro dihalne poti
Asthma endotypes linked with airway damage
- 78** Peter Kopač
Biološka zdravila pri zdravljenju hude astme
Biologics in the pharmacologic treatment of severe asthma
- 85** Barbara Salobir, Katja Kalan, Uroš Krivec
Sodobno zdravljenje cistične fibroze
Modern treatment of cystic fibrosis
- 92** Ksenija Geršak
Hormonske spremembe in vstop v pomenopavzo
Hormonal changes and the entering postmenopause
- 99** Kristina Groti Antonić
Menopavza in metabolni sindrom
Menopause and metabolic syndrome

STROKOVNI ČLANKI / PROFESSIONAL ARTICLES

- 109** Katja Pečjak Reven
Elektronske informacije o zdravilu
Electronic product information
- 115** Maruša Hribar
Integrativni pristop k zdravljenju: odkrijte celostno homeopatijo
An integrative approach of healing: discover holistic homeopathy
- 123** Tina Morgan
Kako izboljšati zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni
How to improve the pharmacologic management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

KRATKI STROKOVNI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT PROFESSIONAL ARTICLES – CLINICAL CASES

- 130** Nataša Pišek
Obravnava bolnice z astmo v zunanji lekarni
Management of an asthma patient in a community pharmacy
- 135** Nina Kukenberger
Primer bolnice s kronično obstruktivno pljučno boleznijo v ambulantni farmacevta svetovalca
Clinical case with chronic obstructive pulmonary disease in a clinical pharmacist's consultation practice
- 140** Melita Stopar Zame
Izzivi zdravljenja menopavzalnih težav v zunanji lekarni
Challenges of treating menopausal issues in community pharmacies

MATERIJA MEDIKA V AVSTRIJSKI PROVINCIALNI FARMAKOPEJI IZ LETA 1794

MATERIA MEDICA IN AUSTRIAN PROVINCIAL PHARMACOPOEIA FROM YEAR 1794

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

Sodobne farmakopeje, ki so v uporabi od vpeljave Ameriške farmakopeje leta 1820, so naslednice podobnih del, v katerih so bile predstavljene zdravilne učinkovine in zelo

POVZETEK

Avstrijska provincialna farmakopeja je bila izdana na Dunaju leta 1794 in je po vsebini podobna drugim farmacevtsko-medicinskim besedilom istega obdobja. Prvi del farmakopeje, materija medika, je predstavljen na primeru petih zdravilnih snovi različnega izvora, ki nam omogočajo vpogled v nabor sestavin, ki so bile lekarnarjem na voljo za izdelavo zdravil, zdravnikom pa za zdravljenje različnih bolezni. Pri analizi dela smo ugotovili, da so se največ uporabljali deli svežih ali posušenih zdravilnih rastlin in organskih molekul, pridobljenih iz rastlinskega materiala, nekaj je bilo snovi živalskega in anorganskega izvora. Približno tretjina snovi, zlasti rastlinskih in anorganskih ima podobno vlogo v farmaciji tudi danes.

KLJUČNE BESEDE:

18. stoletje, farmakopeja, izrazoslovje, zgodovina farmacije

ABSTRACT

The Austrian Provincial Pharmacopoeia, published in Vienna in 1794, shares similarities in content with other pharmaceutical-medical texts of the period. The first section, Materia Medica, is represented by five medicinal substances of different origins, offering insight into the range of ingredients available to pharmacists. The analysis of the text reveals that the pharmacopoeia primarily features fresh or dried medicinal plants and organic compounds derived from them; however, it also includes substances of animal and inorganic origin. Notably, approximately one-third of these substances, particularly plant-based and inorganics, continue to play a similar role in modern pharmaceutical practice.

KEY WORDS:

18th century, history of pharmacy, pharmacopoeia, terminology

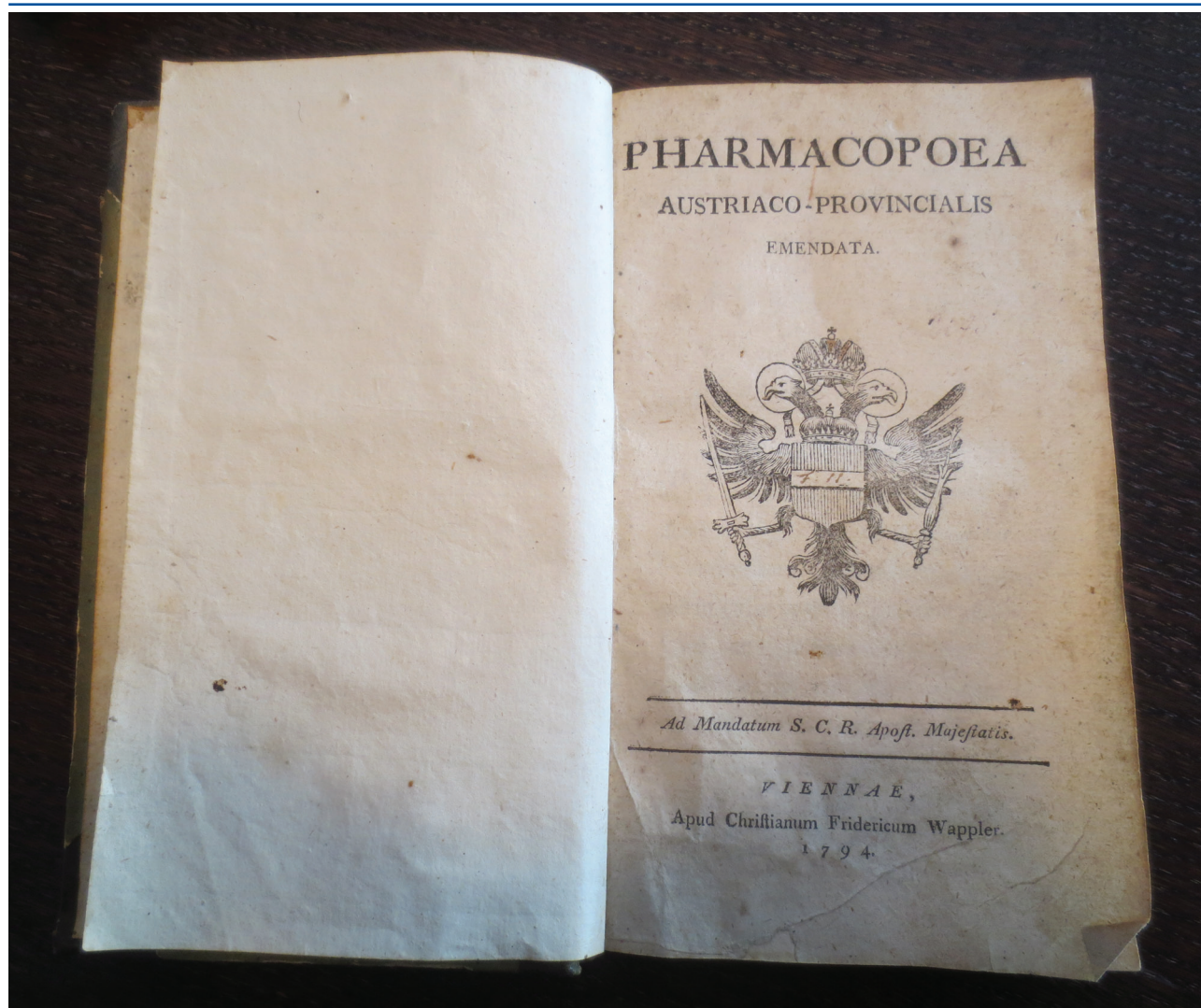
pogosto tudi natančna navodila za izdelavo zdravil. Tudi beseda farmakopeja je zloženka iz dveh grških besed φαρμακον (farmakon; zdravilo) in πολειν (polein; narediti). Najpomembnejše in najboljše vsebinsko sorodno antično besedilo je *De materia medica*, delo Dioskorida iz 1. stoletja, ki so ga v Evropi uporabljali vse do 18. sto-



letja (1). Od 11. stoletja dalje so zlasti v južni Italiji in Španiji, ki sta bili v neposrednem stiku z arabskim svetom, nastajali antidotariji (iz latinskega izraza antidotum; protistrup) in dispenzatoriji (iz latinskega izraza dispensare; oddati, izdati, porazdeliti), npr. Veliki antidotarij (*Antidotarium magnum*) in Nikolajev antidotarij (*Antidotarium Nicolai*). Gre za zbirke večjega števila navodil za izdelavo zdravil, navadno urejenih po abecednem redu. Poseben pomen za razvoj lekarništva je imel Nikolajev antidotarij, ki naj bi ga v drugi polovici 12. stoletja napisal Nikolaj iz Salerna. V nasprotju z drugimi podobnimi deli, kot je Veliki antidotarij, ki vsebuje skoraj 1200 receptur, se je število vključenih receptur zmanjšalo na 150, s čimer je bila

knjiga primerna tudi za praktično uporabo pri izdelavi zdravil (2).

Prva uradna farmakopeja, za katero obstajajo neposredni zgodovinski viri, je *Nuovo receptario* iz leta 1498, napisana v Firencah v vulgarnem jeziku. Vsebina je bila obvezna za vse člane ceha *Arte dei Medici e Speziali*, kamor so spadali tudi lekarnarji (3). V naslednjih dveh stoletjih je sledilo več podobnih knjig, ki so imele predvsem lokalno veljavo. V nemško govorečih predelih Evrope je bil najpomembnejši Dispenzatorij Valeriusa Cordusa (1515–1544), natisnjen dobro leto po avtorjevi smrti, leta 1546 v Nürnbergu. Z izborom zdravil s kratkimi navodili za njihovo izdelavo in terapevtsko uporabo je v veliki meri zadostil potrebam le-



Slika 1: Naslovnica Avstrijske provincialne farmakopeje, *Pharmacopoeia Austriaco-provincialis emendata* (7) (foto: Aleš Obreza).
Figure 1: Cover page of *Pharmacopoeia Austriaco-provincialis emendata* (7) (photo: Aleš Obreza).

ALI STE VEDELI?

- *Pharmacopoeia Austriaco-provincialis emendata* je kljub prvi izdaji Avstrijske farmakopeje leta 1812 ostala v uporabi vse do leta 1820, torej več kot 25 let.
- V drugi polovici 18. in v 19. stoletju je bil opij panacea in so ga uporabljali za zdravljenje širokega spektra bolezni. Za takratni čas so zelo dobro opisali njegovo sestavo.
- Od obdobja renesanse do 19. stoletja je bilo razširjeno mnenje, da se lahko bolezni zdravijo z zdravili, ki imajo enak geografski izvor kot bolezen. Sifilis je prišel v Evropo po Kolumbovem odkritju Amerike, zato se je za zdravljenje pogosto priporočal gvajak.
- Zastrupitve s svinčom so bile zaradi priprave hrane v posodah, emajliranih s svinčevim karbonatom ali sulfatom, zelo pogoste v obdobju rimskega cesarstva in v viktorijanski Veliki Britaniji.

karnarjev, zato so ga do konca 17. stoletja vedno znova prepisovali in večkrat ponatisnili (4).

Soroden razvoj je značilen tudi za avstrijske dežele. Dunajski dispensatorij (*Dispensatorium Vienensium*) iz začetka 16. stoletja je bil v primerjavi s Kordovim slabše kakovosti in verjetno nikoli ni imel uradne veljave. Zadeve so se spremenile za časa cesarja Ferdinanda I (vladal 1531–1564), ki je v letu svoje smrti uvedel prvi dunajski lekarnarski red in v njem zahteval pripravo dokumenta, ki bi predpisoval način priprave zdravil v lekarnah. Po nekaj bolj ali manj uspešnih poskusih uvedbe uradnega besedila je cesar Rudolf II leta 1616 odločil, da bo tudi v Avstriji veljaven Augsburški dispensatorij. Stoletje kasneje, leta 1729, ga je nadomestil nov Dunajski dispensatorij, ki je bil po strukturi in vsebini podoben augsburškemu in je hkrati prva obvezujoča farmakopeja za območje Dunaja, v drugih predelih Avstrije pa je bila njegova uporaba priporočena (5). Leta 1774 ga je zamenjala Avstrijska provincialna farmakopeja, *Pharmacopoeia Austriaco-provincialis*, ki je veljala in bila obvezna za zdravnike in lekarnarje v vseh provincih Habsburškega cesarstva. Znanih je sedem latinskih (1774, 1775, 1778, 1780, 1784, 1787 in 1790) in šest nemških (1776, 1778, 1783, 1785, 1787 in 1790) izdaj (6). Leta 1794 je na Dunaju v latinščini izšla posodobljena in popravljena farmakopeja: *Pharmacopoeia Austriaco-provincialis emendata*, leto kasneje pa še njen nemški prevod. Izvod iz leta 1794 hranimo v muzejski zbirki Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo. Bila je del knjižnice Slovenskega farmacevtskega društva, vendar zaradi iz-

gubljenih podatkov o gradivu ne moremo določiti, kdaj je knjiga prišla v omenjeno knjižnico, niti kdo je bil njen prejšnji lastnik.

V farmakopeji je v prvem delu, imenovanem materija medika, po abecednem vrstnem redu navedenih 275 zdravilnih snovi, kar predstavlja le dobro polovico snovi v farmakopeji iz leta 1774. Drugi del je vseboval zmanjšano število receptur, le še 264 (leta 1774 jih je bilo 500), pri čemer je treba upoštevati, da je pogosto navedeno, da se enak postopek uporablja za različne zdravilne pripravke. Odpravljeni so bili zastareli recepti, izpuščena navodila, kako pripraviti snovi za hrambo v lekarni in izdelati formulacije, ostala pa je tabela utežnih enot. Farmakopeja je vsebovala dve prilogi in dve tabeli. V prilogah so našete zdravilne snovi in zdravilni pripravki, ki jih lekarna ni bila dolžna hraniti zaradi nejasnih terapevtskih učinkov ali ker so jih redko predpisovali. Prva tabela se je nanašala na topnost snovi v vodi, druga pa na količinsko sestavo zdravil z živim srebrom, antimonom in opijem. Kljub prvi izdaji Avstrijske farmakopeje leta 1812, je bila *Pharmacopoeia Austriaco-provincialis emendata* v uporabi vse do leta 1820 (7).

2 METODE

Prvi raziskavi pričujoče farmakopeje na fakulteti sta bili magistrski nalogi, zaključeni v letih 2021 in 2023 (8, 9). V tem članku se bomo osredotočili na prvi del farmakopeje iz leta 1794, materijo mediko, torej na seznam zdravilnih snovi, ki so jih takrat uporabljali v lekarništvu. Izbrali smo pet zdravilnih snovi, ki so se uporabljale v avstrijskem prostoru konec 18. stoletja. Pri izboru smo sledili načelu, da zaradi omejitev dolžine članka izberemo pet reprezentativnih snovi različnega izvora in različne vloge, ki so jih omenjene snovi imele konec 18. stoletja. Tako smo pri snoveh rastlinskega izvora izbrali panacejo, vrtni mak, snov, ki se je pretežno uporabljala v druge namene in je bila njena vloga v farmaciji drugotna, kadilo olibanum in primer eksotične rastline, s katero so se Evropejci srečali v obdobju velikih odkritij, gvajak. Izbrani sta še snov živalskega izvora spermacet in mineralnega izvora, svinčeve soli.

Pri razlagi nekdanje uporabe snovi v farmaciji smo si pomagali s starimi lekarniškimi in medicinskimi knjigami iz 18. in 19. stoletja ter članki v znanstvenih in strokovnih re-



vijah obravnavanega obdobja, ki smo jih našli na spletu. V Avstrijski provincialni farmakopeji so zdravilne snovi zgolj našteje, uporaba ni omenjena. Na osnovi večletnih izkušenj s študijami, kjer kot vire uporabljamo tudi dela iz omenjenega obdobja, smo ugotovili, da je najširši nabor kakovostnih besedil, ki so prosto dostopna vsem uporabnikom, možen z uporabo iskalnika Google scholar. Poleg tega je zelo uporabna spletna stran JSTOR, ki omogoča dostop do številnih del s področja zgodovine farmacije, omejitev pa predstavlja dostopnost zgolj za raziskovalne in neprofitne organizacije.

Veliko število dobljenih informacij smo nato uredili in jih kritično ovrednotili z dveh vidikov, takratnega znanja na področju farmacije, kemije in medicine, poleg tega pa tudi glede uporabe zdravilnih snovi v farmaciji danes. Za bralca prispevka sta pomembni še dve dodatni informaciji:

Terminološko pojasnilo: Pri pripravi članka smo imeli veliko težav z uporabo ustreznega farmacevtskega izrazoslovja, predstavljenega v *Formularium Slovenicum* in Farmacevtskem terminološkem slovarju, kjer so sodobni izrazi zelo natančno definirani. Pri več kot 200 let stari knjigi je uporaba današnjih izrazov pogosto neustrezna. Zaradi tega v članku ne uporabljamo sodobnih izrazov, kot so zdravilna učinkovina in zdravilo. Bolj primerna sta izraza zdravilna snov in zdravilni pripravek.

Pomembno opozorilo bralcem: V nadaljevanju je predstavljena uporaba različnih snovi v lekarništvu do sredine 19. stoletja, ki se zaradi različnega razumevanja nastanka bolezni, procesov zdravljenja in nepoznavanja neželenih, tudi toksičnih, učinkov lahko precej razlikuje od današnje. Nekritična uporaba navedenih snovi lahko predstavlja veliko tveganje za zdravje.

3 REZULTATI

V rezultatih predstavljamo materijo mediko z izbranimi petimi zdravilnimi snovmi, tremi rastlinskimi, eno živalsko in eno mineralno snovjo. Primeri so bili izbrani na način, da zagotovimo čim večjo raznolikost predstavljenih zdravilnih snovi. Pri vseh snoveh je v oklepaju navedeno latinsko ime iz obravnavane farmakopeje. Sodobna latinska imena vrst rastlin in živali so navedena v razlagi, če se od takratnih razlikujejo.

Prvi primer je rastlinska snov, ki jo najdemo v medicinskih in lekarniških besedilih od starega veka dalje. **Olibanum**

(*Olibanum*; *Juniperus lycia*) je gumirezina, pekočega okusa, ki se pridobiva iz dreves rodu *Boswellia*, zlasti iz vrste *Boswellia sacra*. Že v starem Egiptu in kasnejših kulturah so ga uporabljali kot kadilo pri religioznih in pogrebniških obredih. Poleg mire in galbanuma je veljal za eno izmed najpomembnejših dobrin, ki so jo v antičnem obdobju z južnega dela Arabskega polotoka v karavanah prenašali do Sredozemlja. Pri poimenovanju je treba biti pazljiv, saj so do 18. stoletja za olibanum uporabljali tudi ime elemi, ki je oleorezin (raztopina smole v eteričnem olju) blede rumene barve, ki izvira iz drevesa *Canarium luzonicum* na Filipinih, s konsistenco, podobno medu. Izkoriščali so šibko protimikrobno delovanje olibanuma, zlasti pri vnetjih dihalnega trakta, pri bronhitisu, astmi, za blaženje kašlja, pa tudi kot antidiaroi in pri vnetjih jajčnikov. V Evropi se še danes uporablja v tabletah in vaginalnih farmacevtskih oblikah ter v obliki protibolečinskih obližev za ledveni del hrbtenice zaradi protivnetnega delovanja. Uporablja se tudi v aromaterapiji in za izdelavo kozmetičnih izdelkov (10). Zanimivo je, da v obravnavani farmakopeji, kljub velikemu naboru smol in gumirezinov ni omenjena mira, ki se je podobno kot olibanum uporabljala od najstarejših časov.

Med najpogostejše uporabljane zdravilne rastline zadnjih vsaj 7000 let, kar potrjujejo arheološki dokazi, uvrščamo **vrtni mak** (*Papaver album*; *Papaver somniferum*), ki so ga v Sredozemlju in Mezopotamiji uporabljali za pridobivanje opija z zarezovanjem v glavice rastline. Opij je posušen mleček, ki na zraku tudi delno oksidira in zato postane temen. Skozi celotno zgodovino se je uporabljal v religiozne, terapevtske in rekreativne namene, s tem da sta v starejših obdobjih prevladovala prva dva. V starogrški mitologiji je bil vrtni mak povezan z bogovoma spanja Hipnosom, smrti Tanatosom in boginjo poljedelstva Demetro. Omenjen je v Argonavtiki Apolonija z Rodosa (3. stol. pr. Kr.), kjer naj bi Medea z njim uspavala zmaja, ki je varoval zlato runo. Opij je bil v antičnem obdobju pomemben analgetik in uspavalo, postal pa je tudi nujna sestavina terijaka (11), ki so ga po legendi najprej pripravili za pontskega kralja Mitridata (120–63 pr. Kr.), v 1. stoletju pa zdravnik Andromah za rimskega cesarja Nerona. Od takrat naprej je bil opij poleg kačjega mesa ali kože nujna sestavina pravega terijaka. Postopek izolacije opija je v svojem delu *De materia medica* opisal Dioskorid, kar je najstarejši ohranjeni pisni vir, ki omenja njegovo pripravo. O nevarnostih uporabe in zlorabe opija so pisali že antični avtorji, nenazadnje je bil opij v kombinaciji s pikastim mišjakom zmes, ki so jo uporabljali pri usmrčitvah. Paracelsus je v 16. stoletju pripravil približno 10-odstotno tinkturo z imenom lavdanum. Že v 17. stoletju se je začel uporabljati kot antidiaroi, tudi pri

griži in koleri, kasneje kot antitusik, za zdravljenje raznih bolezni dihal, npr. tuberkuloze, spazmolitik in v terapiji psihoz in takrat pogosto uporabljanega izraza, ženske histerije, kar je povzročilo, da je bil med odvisniki od opija zelo visok delež žensk (12, 13). Friedrich Wilhelm Adam Serturner (1783–1841) je v okviru intenzivnega raziskovalnega dela med leti 1803–1817 leta 1805 iz opija izoliral morfin, kar je pomembna prelomnica, saj gre za prvo izolacijo alkaloida iz rastlinskega materiala in dokaz, da so zdravilne učinkovine z močnim farmakološkim delovanjem v rastlinah praviloma baze in ne kisline, kot so domnevali do leta 1820 (14). Sledila je izolacija še preostalih alkaloidov. Lekarnar in kemik Martin Ehrmann (1795–1870) je leta 1834 v svojem delu naštel snovi, ki so jih do tedaj odkrili v opiju: morfin, mekonsko kislino, narkotin ali opian, mekonin, narcein, kodein, papaverin, rjavo kislino, povezano z ekstraktabilno snovjo, značilno smolo, oljno-maščobno kislino, kavčuk, gumi, basorin, vlaknine in hlapno snov, izolirano z vodno destilacijo (15). Opazimo lahko, da so bile separacijske tehnike analize kemije v prvih desetletjih 19. stoletja še v povojih, zato so bile težave zlasti pri izolaciji in čiščenju nevtrálnih spojin, ki so bile v vzorcu prisotne v manjših masnih deležih. Izolirani alkaloidi morfin, kodein in papaverin ter njihovi derivati imajo še vedno pomembno vlogo v farmaciji.

Sledi primer rastlinske snovi, ki so jo Evropejci spoznali v dobi velikih odkritij od 16. stoletja dalje. **Gvajak** (*Guaiaecum*, *Lignum sanctum*) je smola iz lesa vednozelenega srednjeameriškega drevesa *Guaiaecum officinale*. Ima stimulativne in diaforetične lastnosti ter deluje kot emenagog. Preizkusili so ga zlasti pri zdravljenju sifilisa, redkeje tudi artritisa in protina (16). Veljal je za čudežno zdravilo, ki zdravi vse bolezni, vendar je danes terapevtsko skoraj povsem nepomemben. Imenovali so ga tudi sveti les (*lignum sanctum*) in les življenja (*lignum vitae*). Gvajak je bil prvo zdravilo za zdravljenje sifilisa v Evropi, potem ko so ga uvozili iz Dominikanske republike že leta 1508, torej 15 let po pojavu sifilisa, ki so ga takoj povezali z odkritjem Amerike. Njegova uporaba je postala zelo razširjena zaradi domnevnih čudežnih učinkov, o katerih so veliko razpravljali zdravniki in drugi humanisti, npr. Ulrich von Hutten (1488–1523) v svojem delu O zdravilu gvajaku in francoski bolezni (*De guaiaci medicina et morbo gallico*). Takrat je bilo zelo razširjeno prepričanje, da je zdravila mogoče najti tam, kjer izvirajo bolezni, ki jih želimo pozdraviti. Klasičen režim zdravljenja z gvajakom je bilo štiridesetdnevno dajanje zdravila notranje v obliki raznih napitkov na tešče in zunanje v obliki mazil na prizadetih predelih kože, kar je spremljalo klistiranje in obilno znojenje. Sčasoma se je uvoz zaradi neuspehov pri

zdravljenju močno zmanjšal, prav tako njegova uporaba, čeprav je ostal v praktično vseh farmakopejah do konca 19. stoletja (17). Zanimivo je, da je gvajak pomemben tudi v zgodovini laboratorijske medicine. Leta 1864 je holandski zdravnik in naravoslovec Izaak Van Deen (1805–1869) odkril metodo za določanje prisotnosti krvi v urinu z gvajakom, ki se je kasneje modificirala in služila za odkrivanje okultnih krvavitev s preiskavo blata in posledično zgodnje odkrivanje kolorektalnega raka (18).

Med snovmi živalskega izvora omenjamo **spermacet** (*Ceti sperma*; *Physeter macrocephalus*), olju podobno snov, ki nastane v glavi kita glavača, v votlini, imenovani spermacetni organ. Kemijsko je zmes estrov maščobnih kislin in alkoholov, npr. cetilpalmitata, ki deluje emolientno in se je uporabljal kot podlaga za mazila ali sestavina obličev. Precej sodoben postopek priprave mazila v/o je opisan že leta 1800, kjer avtor priporoča segrevanje spermaceta do taljenja, dodatek jajčnega rumenjaka in nato vmešavanje vode za pripravo stabilne poltrdne farmacevtske oblike. Včasih so ga uporabljali pri otrocih za lajšanje kašlja, pri prehladu in draženju črevesne sluznice. Njegovo uporabo so prepovedali šele leta 1976, ko se je število kitov glavačev že zelo zmanjšalo (19).

Čeprav so že v Antiki vedeli, da so **svinčeve soli** strupene, o tem je pisal že Hipokrat, so se v razne namene uporabljale tekom zgodovine. Latinsko ime elementa je plumbum, alkimisti pa so ga pripisovali planetu Saturnu, zato se zastrupitev s svinčem imenuje plumbizem ali saturnizem. V medicinskih delih 18. in 19. stoletja se ime svinec uporablja za različne svinčeve soli, najpogostejše svinčev sulfat $PbSO_4$, svinčev oksid PbO , svinčev karbonat $PbCO_3$ in svinčev acetat $(CH_3COO)_2Pb$. Prvi trije so bili do začetka 20. stoletja med najpogostejše uporabljanimi belimi pigmenti, ki so jih pri svojem delu uporabljali tudi slikarji, in kot sestavina emajla za posode. Že stari Rimljani, za njimi pa zlasti Angleži v viktorijanski dobi, so vedeli, da vino pri segrevanju v posodah, ki so vsebovale svinčeve soli, dobi značilen rahlo sladek okus, ki je posledica nastalega svinčevega acetata. Svinčev acetat tudi kristalizira podobno kot saharoza, zato se imenuje svinčev sladkor. Elementarni svinec se je uporabljal tudi za izdelavo krogel za strelivo, svinčene cevi so se od rimskih časov dalje uporabljale za transport vode. V terapiji so se svinčeve soli manj pogosto uporabljale, ohranjeni so zapisi Plinija in Galena, ki sta jih zaradi adstringentnega delovanja priporočala pri opeklinah in hemoroidih. Za zgodovino farmacije so zanimive zlasti svinčeve soli maščobnih kislin, ki so jih pripravili s segrevanjem rastlinskih olj s svinčevim oksidom. Najbolj znan primer je svinčev oleat $Pb(C_{17}H_{33}COO)_2$, lepljiva snov, ki zelo težko kristalizira.



Nekoč so ga nanašali na robove tkanin, ki so jih nato kot obliže prilepili na kožo (20). Pretirana uporaba svinca in njegovih soli je pogosto vodila do zastrupitev, kar opisujejo že antični avtorji, npr. Svetonij. Pogosti so opisi značilne pepelnate barve kože, hudih bolečin v trebuhu (kolika), glavobola in raznih nevroloških motenj. Podobno so svinec opisovali avtorji v obdobju, ko je veljala Avstrijska provincialna farmakopeja. V zelo kakovostno pripravljeni knjigi iz srede 19. stoletja je avtor opisal pogostost »bolezni«, kot posledico zastrupitve s svincem. V 1217 primerih je opazil koliko, v 755 primerih artralgijsko, 127-krat je navedena paraliza, ob 72 primerih encefalopatije. Za takratni nivo medicine je zelo podrobno opisal primere bolnikov, znake in simptome zastrupitev, njihovo prognozo, predstavljene pa so tudi metode zdravljenja zastrupitev. Avtor ne priporoča več puščanja krvi, vsi predlogi za zdravljenje pa temeljijo na znanju kemije in razumevanju delovanja človeškega organizma sredi 19. stoletja. Priporočajo se snovi, ki tvorijo s svinčevimi ioni netopne produkte, npr. različni sulfidi, raztopine vodikovega sulfida in žveplove kisline, ki pa zaradi toksičnosti povzročijo še večjo škodo. Poleg tega najdemo emetike, živosrebrove spojine kot odvajala in diuretike, pa seveda za tisti čas skoraj nujno panacejo opij, ki naj bi blažil občutek krčev in pomiril zastrupljenca. Za zdravljenje nevroloških težav pa se poleg že prej opisanega priporoča elektroterapija, strihnin kot tonik in za konec nekaj uporabnega, umik osebe iz prostorov ali delovnih procesov, kjer bi lahko prišel v stik s svincem (21). Kolikor je bilo to v tistem obdobju sploh možno!

4 RAZPRAVA

Prvi del obravnavane farmakopeje, materija medika, vključuje 275 zdravilnih snovi, razvrščenih po abecednem vrstnem redu glede na njihova latinska imena. Močno prevladujejo snovi rastlinskega izvora – 230 (83 %), 32 (12 %) je snovi anorganskega, 13 (5 %) pa živalskega izvora. Deleži so povsem primerljivi z razporeditvijo pri Dioskoridu (1), kjer je opisanih skoraj 1000 zdravilnih snovi, kasneje v številnih antidotarijih, dispenzatorijih in farmakopejah do 30-ih let 19. stoletja, ko se zaradi napredka organske kemije in separacijskih metod močno poveča delež iz rastlinskega materiala izoliranih in sinteznih organskih spojin, zlasti kislin in alkaloidov. Izbrane snovi rastlinskega izvora predstavljajo tri različne skupine.

V prvo skupino sodi vrtni mak, ki je rastlina, značilna za evropski prostor, ki mu moramo zaradi kulturnih in trgovskih stikov priključiti še celotno Sredozemlje. Zdravilne snovi te skupine so se na podoben način uporabljale od pradavnine in so predstavljene v večini medicinskih in lekarniških del. Način uporabe in indikacije so se v zadnjih dveh tisočletjih le malo spreminjale, drugače pa je s priljubljenostjo določene snovi v različnih časovnih obdobjih. Vrtni mak je klasični primer, saj je od Paracelzove priprave laudanuma do konca 19. stoletja veljal za panacejo. Večino zdravilnih snovi te skupine, ki v farmakopeji predstavljajo približno polovico celotne materije medike, srečamo še danes, pogosto kot droge za pripravo zdravil rastlinskega izvora, nekaj pa se jih je ohranilo na področju zeliščarstva. Manjši delež se je zaradi novejšega razumevanja neželenih ali toksičnih učinkov, oziroma zaradi dokazane neučinkovitosti prenehal uporabljati.

V drugo skupino uvrščamo snovi rastlinskega izvora, ki so se na predstavljenem področju uporabljale vsaj od antičnih časov, vendar je bila njihova uporaba v terapiji drugotnega pomena. Sem sodijo po eni strani rastline, ki so se primarno uporabljale za prehrano, kot začimbnice ali pa v magičnih oziroma verskih obredih. V te namene se pogosto uporabljajo še danes, njihova vloga v lekarništvu pa se je v zadnjih stoletjih močno zmanjšala – primer je olibanum. Skoraj nobene izmed omenjenih snovi v modernih farmakopejah ne zasledimo, redke so se ohranile v zeliščarstvu. Nabor rastlinskih snovi zaključujejo rastline, ki so jih Evropejci spoznali v obdobju velikih odkritij, čeprav se lahko vsaj delno prekrivajo s prejšnjo skupino zaradi razvitih trgovskih stikov na področju Evrazije in Indijskega oceana. Eksotične rastline so se praviloma hitro pojavile v evropskih farmakopejah, vendar so se le redke, npr. skorja kininovca, obdržale do danes. Gvajak je klasičen primer rastline, ki je bila do konca 19. stoletja uporabljana kot panaceja, tudi z zvenečim imenom sveti les. Danes je v farmaciji povsem nepomemben.

Anorganske snovi so predstavljene v dveh sklopih farmakopeje. Med materijo mediko so zgolj tiste, ki jih najdemo v naravi, ali pa jih izoliramo z enostavnimi postopki, kot so kristalizacija, obarjanje iz raztopin. Produkti, ki nastanejo s segrevanjem z ali brez kisika ali s kombinacijo več sinteznih in/ali separacijskih stopenj, so navedeni med zdravilnimi pripravki. Slednje so v večji meri zastopane tudi v sodobni farmaciji kot zdravilne učinkovine, pomožne snovi ali reagenti. Najmanj je snovi živalskega izvora, kjer le redke primere iz obravnavane farmakopeje srečamo še danes, ostale, na primer spermacet, pa so večinoma predmet obravnave zgodovine farmacije.

5 SKLEP

Pharmacopoeia Austriaco-provincialis emendata je po vsebini zelo podobna ostalim farmakopejam tistega časa, v njej so predstavljene zdravilne snovi, ki so opisane v različnih medicinskih in lekarniških besedilih 18. in 19. stoletja. Prinaša zanimiv vpogled v snovi, ki so bile na voljo za zdravljenje najrazličnejših bolezni v obravnavanem obdobju in omogoča primerjavo takratnega lekarništva z današnjim časom. Vsebina bo precej obširneje predstavljena v znanstveni monografiji, ki bo v sodelovanju Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo in Slovenskega farmacevtskega društva izšla konec leta 2026.

6 LITERATURA

1. Obreza A. Na kratko o mineralih v Dioskoridovem delu *Materia medica*. *Farm Vestn*. 2019;70(2):93-97.
2. Keil G. Zur Datierung des „Antidotarium Nicolai“. *Sudhoffs Arch* 1978;62(2):190-196.
3. Urdang G. The development of pharmacopoeias, A review with special reference to the *Pharmacopoea internationalis*. *Bull World Health Org*. 1951;4:577-603.
4. Huguet-Hermes T. Standardising drug therapy in renaissance Europe? The Florence (1499) and Nuremberg pharmacopoeia (1546). *Med Stora*. 2008;15:77-101.
5. Kletter C. The civil pharmacopoeias of Austria. 28. 10. 2021, Dostopno na: <http://www.histpharm.org/ISHPWG%20Austria.pdf>. Datum dostopa: 28. 12. 2024.
6. Ganzinger K. Die österreichische Provinzialpharmakopöe (1774-1794) und ihre Bearbeiter. *Pharm Ztg*. 1962;14(3):17-24.
7. von Störck A, Schosulan JM, von Jacquin NJ, von Jacquin JF, de Czerny W, Basgetha J, et al. *Pharmacopoea Austriaco-Provincialis emendata*. Dunaj: Wappler; 1794: 196 str.
8. Gerič M. Kritično ovrednotenje avstrijske provincialne farmakopeje iz leta 1794. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, magistrska naloga; 2021: 66 str.
9. Šadl S. Kritični pregled zdravilnih pripravkov v Avstrijski provincialni farmakopeji iz leta 1794. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, magistrska naloga; 2023: 132 str.
10. Johnston JFW. On the constitution of the resins. Part III. *Philos Trans Royal Soc London*. 1839;129:293-305.
11. Kaberopoulos D, Karamanou M, Androustos G. The theriac in antiquity. *Lancet*. 2012;379(9830):1942-1943.
12. Rother R. Opium. *Chicago Med J*. 1871;28(8):477-486.
13. Weber MF. Observations on the effects of opium on the human body. *Med Phys J*. 1803;10(58):501-516.
14. Krbavčič A, Pečar S. Od prve objave odkritja morfina (1805) do njegovega mednarodnega priznanja (1817). *Farm Vestn*. 2017;68:315-325.
15. Pavlin M. Prevod in kritično ovrednotenje farmakognostičnega dela Ehrmannovega učbenika iz leta 1834 s pomočjo Hagerjeve podatkovne zbirke. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, magistrska naloga; 2012: 131 str.
16. Duncalfe H. Gonorrhœal and syphilitic rheumatism. *Br Med J*. 1860;1(180):432-434.
17. Munger RS. Guaiacum, the holy wood from the new world. *J Hist Med Allied Sci*. 1949;4(2):196-229.
18. Foulis D. On the guaiacum test in hæmaturia. *Glasgow Med J*. 1874;6(4):477-478.
19. Stenhouse J. Examination of cetine, ethal, oils of laurel turpentine, hyssop, and assafoetida. *London Edinburgh Dublin Philos Mag J Sci*. 1842;20(131), 271-278.
20. Semmes T. An essay on the effects of lead: comprising a few experiments on the Saccharum saturni, and its application in the cure of diseases, Philadelphia: Carr & Smith; 1801: 80 str.
21. des Planches LT. Lead Diseases. Boston: Daniel Bixby; 1848:441 str.



ENDOTIPI ASTME, POVEZANI Z NEPOVRATNO OKVARO DIHALNE POTI

ASTHMA ENDOTYPES LINKED WITH AIRWAY DAMAGE

AVTORICA / AUTHOR:

izr. prof. dr. Sabina Škrgat, dr. med., spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sabina.skrgat@kclj.si



1

UVOD

Astma je po svojem kliničnem poteku heterogena bolezen (1). Označujejo jo različni fenotipi, ki slonijo na specifičnih

POVZETEK

Astma je po svojem kliničnem poteku heterogena bolezen. Vnetje, ki na ravni dihalne poti vztraja, vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije. Astma z izraženo eozinofilijo v krvi in povišano koncentracijo dušikovega oksida v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni, zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti. Namen prispevka je predstavitev sodobnega pristopanja k bolniku z astmo. Ta vključuje temelje prepoznavanja perzistentnega vnetja na ravni dihalne poti, ki sicer predstavlja tveganje za pogosta poslabšanja bolezni in okvaro dihalne poti pri bolniku z astmo.

KLJUČNE BESEDE:

astma, dušikov oksid v izdihanem zraku, eozinofilija,

ABSTRACT

Asthma is heterogeneous disease. Airway inflammation that persists leads to an irreversible loss of pulmonary function. Asthma with pronounced eosinophilia in the blood and increased concentration of nitric oxide in exhaled air is associated with an uncontrolled clinical pattern, impaired lung function and frequent exacerbations. The purpose of this paper is to present the modern approach toward a patient with asthma. This includes the basics of recognizing persistent inflammation in the asthma airway, which otherwise poses a risk of frequent exacerbations of the disease and airway damage.

KEY WORDS:

asthma, eosinophilia, nitric oxide in exhaled air

kliničnih izražanjih ter različnih vnetnih profilov in poteh astme. Govorimo o endotipih bolezni, ki temeljijo na teh specifičnih molekularnih poteh. Globalne smernice za obravnavo bolnikov z astmo so že v letu 2020 priporočile oceno fenotipa bolezni in vnetnega profila bolezni. To je bilo priporočilo za hude oblike astme (2), saj nam tak pristop omogoča oceno tipa vnetja na ravni dihalne poti, pomaga pri izbiri zdravljenja in določitvi njene intenzivnosti ter je hkrati temelj pri oceni prognoze bolezni in odziva na zdravljenje. Eden od ključnih ciljev zdravljenja astme je namreč ohraniti pljučno funkcijo, vnetje, ki na ravni dihalne poti vztraja, pa vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije in preoblikovanje dihalne poti (1, 2).

ALI STE VEDELI?

- Astma je po svojem kliničnem poteku heterogena bolezen. Označujejo jo različni fenotipi, ki slonijo na specifičnih kliničnih izražanjih in različnih vnetnih profilih in poteh astme. Govorimo o endotipih bolezni, ki temeljijo na teh specifičnih molekularnih poteh.
- V klinični praksi uporabljamo dva pomembna posredna kazalca, na osnovi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: ocena eozinofilije v krvi in dušikov oksid (NO) v izdihanem zraku.
- Astma z izraženo eozinofilijo v krvi in povišano koncentracijo NO v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni, zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti.
- Pri oceni periferne eozinofilije je potrebno vselej preveriti, ali je bolnik predhodno prejemal sistemske glukokortikoide. Slednji v krvi namreč povsem zabrišejo eozinofilijo.

2 OSNOVE KLINIČNE SLIKE IN DIAGNOSTIKE ASTME

2.1 ANAMNEZA VARIABILNIH RESPIRATORNIH SIMPTOMOV

Značilni simptomi astme so: piskanje, dispneja, tiščanje v prsnem košu in kašelj, pri čemer:

- imajo bolniki z astmo običajno več kot enega od naštetih,
- so v času variabilni, variabilnost se kaže tudi v njihovi intenzivnosti,
- se pogosteje pojavljajo ali okrepijo ponoči oz. med telesnim naporom ali po njem,
- jih lahko sprožijo telesni napor, smeh, izpostavitve alergenom, dražljivci ali hladen zrak,
- se okrepijo med virusno okužbo,
- se lahko izražajo le sezonsko pri izpostavljenosti sezonskim alergenom (1, 3).

Telesni pregled je izven poslabšanja bolezni velikokrat normalen, ob poslabšanju pa so polifoni piski v izdihu najpogostejši znak. Ob hujši obstrukciji se pojavijo tudi med vdihom. Stopnja obstrukcije, izmerjena s spirometrijo, ni v korelaciji s stopnjo piskanja pri pregledu. Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje spirometrijo, ki mora biti opravljena kakovostno, sicer izvida ne upoštevamo.

Obstrukcija se pri astmi pojavlja občasno, zato se pogosto zgodi, da je med pregledom ne izmerimo, kar pa še ne pomeni, da bolnik nima astme. V tem primeru je treba narediti metaholinski test, vendar v stabilni (asimptomatski ali malo simptomatski) fazi bolezni. Alternativa metaholinskemu testu je, da si bolnik doma meri največji pretok zraka med izdihom (angl. *peak expiratory flow*; PEF) – merilnik dobi v lekarni. Meriti mora najmanj 2 tedna, vsaj zjutraj in zvečer, optimalno pa 3-krat na dan, nato izračunamo variabilnost PEF.

Ključno je določiti, ali gre za astmo z izraženim vnetjem T2 (astma T2) ali brez izraženega vnetja T2 (astma ne-T2; angl. *T2 high asthma* vs. *T2 low asthma*). V klinični praksi ne določamo specifičnih molekularnih poti. Uporabljamo pa nekatere preproste klinične in laboratorijske biološke označevalce (preglednica 1).

2.2 MERITVE DUŠIKOVEGA OKSIDA V IZDIHANEM ZRAKU

Dušikov oksid (NO) je endogeno nastali mediator, ki se bolj sprošča ob prisotnosti eozinofilnega vnetja v dihalih. Povečane vrednosti zato pričakujemo ob astmatskem vnetju, eozinofilnem bronhitisu, poslabšanjih kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in podobno. Vrednosti nad 35 ppb govorijo o aktivnem eozinofilnem vnetju, je pa ta meja za različne aparate različna. Meritev je v nekaterih primerih lahko v pomoč predvsem pri spremljanju zdravljenja bolezni. Velikokrat pa so vrednosti povišane tudi ob alergijskem vnetju v zgornjih dihalih, npr. ob alergijskem rinitisu ali faringitisu (1, 3, 4).

2.3 VREDNOST EOZINOFILCEV V INDUCIRANEM IZKAŠLJAJU

Za pridobivanje inducirane izkašljaja bolnik vdihava naraščajoče količine hipertonične raztopine natrijevega klorida (NaCl), zaradi kompleksnosti pa je izvedba preiskave vezana na redke diagnostične centre. Vrednost eozinofilcev v induciranjem izkašljaju spodnjih dihal, ki presega 3 % vseh celic, kaže na eozinofilno vnetje v dihalih (3, 5).

2.4 EOZINOFILIJA V KRV

Eozinofilno vnetje na nivoju dihalne poti je klasični element v patogenezi astme, ki pa ni čisto vedno prisoten (6). V sodobnem pristopu k bolniku z astmo se opredeljujemo



do fenotipov te bolezni, pri hudih oblikah pa skušamo vedno sklepati na dogajanje na molekularni oziroma celični ravni. Preverjanje stopnje periferne eozinofilije je enostaven način določanja prisotnosti astme T2. Ocena eozinofilije v periferni krvi je zelo dober posnetek vnetja na nivoju dihalne poti. Citokini iz profila T2 namreč stimulirajo preživetje in dozorevanje eozinofilcev. Stopnja periferne eozinofilije nad 150–300 celic/ μ L kaže na prag, ki ločuje med astmo z ali brez izraženega vnetja T2 (1, 7–10).

Pri oceni periferne eozinofilije je potrebno vselej preveriti, ali je bolnik predhodno prejemal sistemske glukokortikoide. Slednji v periferni krvi namreč povsem zabrišejo eozinofilijo. Pri najtežjih oblikah astme, ko bolnik prejema tudi sistemske glukokortikoide, je korelacija med periferno eozinofilijo in eozinofilijo na nivoju dihalne poti zato slaba. To pomeni, da ima bolnik na nivoju dihalne poti izraženo eozinofilijo, v periferni krvi pa hkrati ne izmerimo povečanih koncentracij eozinofilcev. Če nismo pozorni in bolnika ne opredelimo pravilno, ga prikradjamo za biološko zdravljenje. Ocena periferne eozinofilije za sedaj predstavlja enostaven način preverjanja prisotnosti vnetja T2 oz. ločevanja med astmo T2 in ne-T2.

3 ZNAČILNOSTI ASTME T2 IN NE-T2

Astma T2 je po nekaterih nedavnih ocenah (11) prisotna pri več kot 80 % bolnikov, ključni pri vzdrževanju tega vnetja so interleukini (IL): IL-5, IL-4 in IL-13 ter limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2 (angl. *type 2 innate lymph-*

hoid cells). Pri astmi brez izraženega vnetja T2 pomembne eozinofilije ne najdemo, prisotni so drugačni imunološki mehanizmi (2, 12). Citokinov, ki so vpleteni v patofiziologijo vnetja T2, v klinični praksi ne merimo. Biološki označevalci, ki jih merimo, morajo biti enostavno merljivi in dostopni. Ključno je, da potem iz prisotnosti bioloških označevalcev sklepamo na aktivnost določene patofiziološke poti in tako opredelimo endotip astme pri posameznem bolniku (preglednica 1). To je t. i. personaliziran pristop (angl. *precision medicine*) k bolniku z astmo, ki je temelj pravilne izbire zdravljenja za bolnika (13, 14).

4 PERZISTENTNO VNETJE NA RAVNI DIHALNE POTI – POMEN V KLINIČNI PRAKSI

Biološki označevalci, na osnovi katerih pri bolniku z astmo sklepamo na vnetje T2, so prikazani v preglednici 1. V klinični praksi uporabljamo dva pomembna posredna kazalca, na osnovi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: ocena eozinofilije v krvi in NO v izdihanem zraku. Astma z izraženo eozinofilijo v krvi in povišano koncentracijo NO v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni (15), zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti (2).

V nedavni raziskavi, ki je temeljila na preučevanju danske kohorte s 110.000 posamezniki, v sklopu *Copenhagen General Population Study* (z začetkom v letu 2003), so preverjali hipotezo, ali je prisotnost vnetja T2, opredeljeno s povišanimi koncentracijami eozinofilcev v krvi in povi-

Preglednica 1: Značilnosti astme T2 in ne-T2 (povzeto po (2)).

Table 1: Characteristics of T2 high and T2 low asthma (summarized from (2)).

Astma T2	Astma ne-T2
Eozinofilija v periferni krvi (>150 celic/ μ L)	Nizka stopnja eozinofilije v periferni krvi (<150 celic/ μ L)
Povišana koncentracija celokupnih IgE protiteles	Nevtrofiliya v izmečku (>40 %)
Povišana koncentracija NO v izdihanem zraku (>20 ppb)	Debelost
Eozinofilija v induciranem izkašljaju (>3 %)	Slab odziv na zdravljenje z glukokortikoidi
Prizadetost zgornje dihalne poti: alergijski rinitis, kronični rinosinusitis (z ali brez nosnih polipov)	
Druge komorbidnosti z vnetjem T: eozinofilni ezofagitis, atopijski dermatitis	
Dober odziv na zdravljenje z glukokortikoidi	

šanim NO v izdihanem zraku, povezano z upadom pljučne funkcije v splošni populaciji. Bolnike so spremljali 10 let. Pokazali so, da je prisotnost vnetja T2 pri bolnikih z obstruktivno boleznijo pljuč, merjena s preprostimi biološkimi označevalci, povezana s pospešenim upadom forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV1). Slednji je bil najbolj izrazit ravno pri bolnikih z astmo (2, 16).

V postopkih, ki jih v Sloveniji lahko izboljšamo pri prepoznavanju bolnikov z astmo, je možnosti seveda več. Na tem mestu ne izpostavljam že utečenih algoritmov in dogovorjenih načinov obravnav na primarni, sekundarni in terciarni ravni (3). Eden izmed teh postopkov je nedvomno konsenz v pulmološki stroki (pediatri in pulmologi za odraslo populacijo), ki opredeljuje enotno in dogovorjeno predajo bolnikov iz pediatrične v odraslo pulmologijo. Ta dokument je v času pisanja tega prispevka v pripravi in bo predvidoma sprejet v februarju 2025. Vseboval bo dogovorjen način predaje bolnika iz pediatrične v odraslo pulmologijo in tako omogočil kontinuiteto zdravljenja astme, ki se v tem ranljivem obdobju mladega odraslega nemalokrat prekine. Ali obstaja možnost in predvsem smisel presejanja v sklopu preventivnih in že utečenih zdravniških obravnav, pa moramo znotraj stroke še preučiti.

5 SKLEP

Astma je heterogena bolezen z različnimi profili vnetja na ravni dihalne poti. Izgleda, da imajo največje tveganje za poslabšanje bolniki, ki imajo povišan NO in hkrati visoko stopnjo eozinofilije v krvi. Odpira se veliko področje z izzivi identifikacije bolnikov z astmo s povečanim tveganjem za upad pljučne funkcije, ki bi lahko povežalo tako primarno, sekundarno in terciarno raven zdravstvenega sistema.

6 LITERATURA

1. Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and prevention*, 2024. Updated May 2024. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. Škrat S, Rink S. Kako preprečiti nepovratno okvaro dihalne poti pri bolniku z astmo. In Fras Z, Košnik M, ur: *Izbrana poglavja iz Interne medicine: Monografija. Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani-Katedra za Interno Medicino, Slovensko Zdravniško Društvo*; 2024. p. 25-29.
3. Škrat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidar M, Triller N, et al.. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in pulmološki specialistični ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2022;91(9-10):D47-D66. DOI:<https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3325>
4. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *BHR-Study Group. Respir Med.* 1999 Aug; 93(8): 552-556.
5. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *NEJM.* 2005; 352(21): 2163-2173.
6. Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:533-8.
7. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
8. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355-66.
9. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
10. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
11. Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J.* 2021 Aug 5;58(2):2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020. PMID: 33542055; PMCID: PMC8339540.
12. Rijavec M, Korošec P. Endotypes and Immune Cells in Severe Asthma. In: Škrat S, ur. *Severe asthma forum- Severe Asthma - Basic and Clinical Views: Monografija. Založba Univerze na Primorskem University of Primorska Press*; 2022.
13. Israel E, Reddel H. Evaluation of difficult-to-treat and severe asthma in adults. *Sev Asthma [Internet] Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society*; 2019 [cited 2019 Aug 3]. p. 265-84 Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.100245183>.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
15. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21. PMID: 29782217.
16. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. *Thorax.* 2024 Mar 15;79(4):349-358. doi: 10.1136/thorax-2023-220972. PMID: 38195642; PMCID: PMC10958305.



BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI ZDRAVLJENJU HUDE ASTME

BIOLOGICS IN THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMA

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Peter Kopač, dr. med., spec.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: peter.kopac@klinika-golnik.si



1 UVOD

Astma je kronična, neozdravljiva vnetna bolezen dihalnih poti, ki prizadene približno 10 % svetovnega prebivalstva. V Sloveniji je njena prevalenca med odraslimi relativno visoka in znaša okoli 16 % (1). Zaradi pogostosti bolezni so z astmo povezani tudi znatni stroški zdravstvene oskrbe. V ZDA so se med letoma 2007 in 2013 stroški zdravljenja povečali s 53 na 82 milijard dolarjev, pri čemer večino predstavljajo izdatki za nujno medicinsko pomoč in zdravljenje težjih oblik bolezni. Poleg neposrednih stroškov so

POVZETEK

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, ki prizadene velik delež prebivalstva in povzroča znatne zdravstvene stroške. Standardno zdravljenje temelji na inhalacijskih glukokortikoidih in bronhodilatatorjih, pri poslabšanjih pa tudi na sistemskih glukokortikoidih. Huda astma, ki prizadene 5–10 % bolnikov, kljub optimalnemu zdravljenju ostaja slabo nadzorovana in vodi v povečano smrtnost ter hospitalizacije. Zadnje desetletje je prineslo preboj z biološkimi zdravili, ki specifično delujejo na ključne vnetne mediatorje. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab in tezepelumab izboljšujejo nadzor bolezni ter zmanjšujejo potrebo po sistemskih glukokortikoidih. Pri izbiri terapije je ključno določanje fenotipa bolezni. Kljub napredku ostajajo izzivi pri zdravljenju nekaterih bolnikov, zato se razvijajo nove terapevtske možnosti.

KLJUČNE BESEDE:

astma, biološka zdravila, eozinofilija, huda astma, vnetje tipa 2

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that affects a large proportion of the population, leading to substantial healthcare costs. Standard treatment includes inhaled glucocorticoids and bronchodilators, while severe cases require systemic glucocorticoids. Severe asthma, affecting 5–10% of patients, remains poorly controlled despite optimal therapy, increasing mortality and hospitalizations. The past decade has brought breakthroughs with biologic drugs targeting key inflammatory mediators. Biologics such as omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab and tezepelumab offer better disease management, improve disease control and reduce the need for systemic glucocorticoids. Determining an asthma phenotype is crucial when selecting the most appropriate treatment for a patient. Despite these advancements, some patients remain difficult to treat, highlighting the need for ongoing development of new therapeutic strategies.

KEY WORDS:

asthma, biologic drugs, eosinophilia, severe asthma, type 2 inflammation

pomembni tudi posredni, kot so zmanjšana delovna sposobnost, pogoste bolniške odsotnosti in invalidske upokojitve (2).

Za astmo so značilni simptomi, kot so dispneja, kašelj, piskanje in občutek stiskanja v prsnem košu. Dihalne poti so pri bolnikih prekomerno odzivne na številne dražljaje, kar vodi v bronhospazem in prehodno obstrukcijo dihalnih poti. Zaradi cirkadiane variabilnosti je ta zapora izrazitejša v drugi polovici noči in zgodnjih jutranjih urah, vendar običajno popusti spontano ali po uporabi ustreznih zdravil. Simptomi pogosto postanejo izrazitejši ob telesnem naporu, izpostavljenosti alergenom, dražljivcem ali hladnemu zraku ter med virusnimi okužbami dihal. Pri večini bolnikov je astma povezana tudi s kroničnim rinitisom, kar dodatno poslabša njihovo stanje. Astma je zelo heterogena bolezen in se lahko razlikuje glede na starost ob pojavu, težo bolezni in klinično sliko (2).

2 ZDRAVLJENJE ASTME

Cilj zdravljenja astme je popoln nadzor nad boleznijo, kar pomeni odsotnost simptomov, nemoteno opravljanje vsakodnevnih aktivnosti, zmanjšano potrebo po olajševalcih, ohranjanje normalne pljučne funkcije ter preprečevanje poslabšanj. Urejenost astme je odvisna od rednega prejemanja protivnetnih zdravil ter številnih drugih dejavnikov, kot so intenzivnost vnetja v bronhijih, stopnja preoblikovanja dihalnih poti in individualni genetski odzivi na zdravljenje (3).

Osnovni pristop k zdravljenju astme temelji na uporabi inhalacijskih glukokortikoidov (IGK), ki so najučinkovitejša protivnetna terapija. Njihovo delovanje vključuje zaviranje

sinteze vnetnih mediatorjev, kot so citokini, provnetni encimi, adhezijske molekule in provnetni receptorji, ter povečanje izražanja protivnetnih mediatorjev. Poleg tega povečajo število adrenergičnih receptorjev beta-2 v pljučih, kar je ključno pri zdravljenju akutnih poslabšanj (4).

Poleg IGK se uporabljajo bronhodilatatorji, predvsem agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, ki sproščajo gladke mišice dihalnih poti in s tem olajšajo dihanje. Med njimi ločimo kratkodelujoče, kot sta salbutamol in fenoterol, ki delujejo od 2 do 6 ur, ter dolgodelujoče, kot sta formoterol in salmeterol, ki učinkujejo do 12 ur. Pomembna razlika med njima je, da formoterol deluje kot polni agonist, medtem ko je salmeterol delni agonist, pri čemer se učinek slednjega pojavi počasneje. Hitro delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 so prva izbira za lajšanje akutnih simptomov, medtem ko se dolgodelujoči uporabljajo le v kombinaciji z IGK, saj njihova monoterapija pri astmi povečuje tveganje za poslabšanja (4).

Pri težjih oblikah astme se poleg agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 uporabljajo tudi antiholinergiki, npr. tiotropijev bromid, ki zavirajo delovanje parasimpatičnega živčevja v pljučih in s tem zmanjšujejo bronhokonstrikcijo ter izločanje sluzi. Njihov učinek je počasnejši kot pri agonistih beta-2, vendar so posebej učinkoviti pri bronhospazmu, ki nastane zaradi povečanega holinergičnega tonusa (5, 6). Sistemske peroralne glukokortikoide (angl. *oral glucocorticoids*, OGK) uporabljamo predvsem pri akutnih poslabšanjih astme, kadar inhalacijsko zdravljenje ni zadostno za obvladovanje simptomov. Priporočen odmerek metilprednizolona ob poslabšanju znaša 32 mg dnevno za obdobje 3–5 dni, pri čemer je cilj čim hitrejša prekinitev zdravljenja, da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke. V redkih primerih hudih oblik astme, ki niso ustrezno nadzorovane z IGK in drugimi vzdrževalnimi zdravili, lahko bolniki prejemajo nizke dnevne odmerke OGK kot del vzdrževalne terapije (3, 4). Dolgotrajna ali pogosta uporaba OGK je povezana s številnimi resnimi neželenimi učinki, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Med najpogostejše sistemske neželene učinke spadajo osteoporoza, ki povečuje tveganje za zlome, in steroidno inducirana sladkorna bolezen. Prav tako lahko dolgotrajno zdravljenje povzroči arterijsko hipertenzijo, pridobivanje telesne mase in preazporeditev maščevja, kar se kaže s t. i. Cushingovim sindromom (zaobljen obraz, nabiranje maščobe v predelu vratu in trupa ter tanjšanje okončin). Kožne spremembe vključujejo tanjšanje kože, povečano nagnjenost k podplutbam, akne ter slabo celjenje ran. Dolgotrajna uporaba lahko povzroči tudi očesne zaplete, kot sta siva mrena in glavkom (7, 8). Endokrini neželeni učinki vključujejo zaviranje

ALI STE VEDELI?

- Tudi kratkotrajno zdravljenje s sistemski glukokortikoidi ima lahko dolgotrajne posledice.
- Bolnikova astma ni dobro urejena, če potrebuje peroralne glukokortikoide 2-krat ali večkrat na leto in če potrebuje več kot tri škatlice bronhodilatatorja na leto.
- Biološka zdravila so učinkovita in varna za zdravljenje hude astme in pomembno zmanjšajo potrebo po jemanju peroralnih glukokortikoidov.



osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, kar lahko vodi v sekundarno odpoved nadledvične žleze in posledično zmanjšano sposobnost telesa za obvladovanje stresa. Prav tako so pogoste mišične oslabelosti in miopatije, ki dodatno zmanjšujejo funkcionalno sposobnost bolnikov. Vpliv OGK na imunski sistem obsega povečano nagnjenost k okužbam, vključno z oportunističnimi infekcijami. Poleg telesnih sprememb se pogosto pojavljajo tudi psihiatrični neželeni učinki, kot so motnje razpoloženja, nespečnost, anksioznost in v hujših primerih celo steroidna psihoza (7, 8).

Za optimalno obvladovanje astme je ključno tudi izogibanje sprožilcem, kot so alergeni, onesnažen zrak in stres (5). V skladu s smernicami Globalne iniciative za astmo (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) obstaja več režimov zdravljenja, pri čemer se IGK lahko uporabljajo redno ali po potrebi v kombinaciji z agonisti beta-2. Če kljub ustreznemu začetnem farmakološkemu zdravljenju, ki je skladno s smernicami, astma ni urejena, je treba najprej izključiti nefarmakološke vzroke, kot so neustrezna tehnika inhalacije, slabo poznavanje bolezni, neupoštevanje drugih ukrepov, npr. opustitev kajenja, prilagoditev okolja, ali prisotnost pridruženih bolezni, kot so kronični rinitis, sinusitis ali gastroezofagealna refluksna bolezen (5).

3 RAZLIKA MED PROBLEMATIČNO ASTMO IN HUDO ASTMO

Dober nadzor nad astmo pomeni, da pacient nima simptomov, nima veliko poslabšanj, ki bi zahtevali OGK (manj kot 2 krat na leto), ne potrebuje veliko olajševalca in ga astma ne ovira pri vsakodnevnem življenju. Do 25 % bolnikov z astmo potrebuje za dober nadzor nad boleznijo visoke odmerke inhalacijskih zdravil (5, 9). Kadar je bolnik z astmo simptomatski kljub zdravljenju z visokimi odmerki inhalacijskih zdravil ali celo z OGK govorimo o problematični astmi. Možni vzroki problematične astme so različni (preglednica 1). Teh je do 17 % med bolniki z astmo. Najpogostejše gre za neredno ali nepravilno jemanje inhalacijskih zdravil. Astmo lahko poslabšajo kajenje, različne alergije, virusne okužbe, gastroezofagealna refluksna bolezen, jemanje določenih zdravil, kot so zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih antirevmatikov. Po presoji je potrebno opraviti dodatne preiskave: pletizmografijo (ob sumu na restriktivno pljučno obolenje, ujetje zraka), določanje difuzijske kapacitete za ogljikov dioksid (emfizem, pljučna fibroza), merjenje nivoja alfa-1-antitripsina (emfizem), genet-

sko testiranje (cistična fibroza), slikanje z računalniško tomografijo visoke ločljivosti (endobronhialni tumorji, pljučna fibroza, bronhiektazije, cistične bolezni pljuč) (5).

Kadar so pridružene bolezni maksimalno obvladovane in se stanje kljub temu hitro poslabša ob poskusu zmanjšanja zdravil ali kadar bolnik potrebuje stalno odmerjanje OGK, govorimo o hudi astmi. Približno 5–10 % vseh bolnikov z astmo ima hudo astmo (9). Čeprav huda astma zajema manjši delež med pacienti z astmo, pa je povezana s povečano smrtnostjo in hospitalizacijo, bolniki imajo pogostejša poslabšanja in zaradi tega tudi zmanjšano kvaliteto življenja in posledično večje stroške zdravstvenega varstva. Huda astma tako pomeni veliko breme za bolnike, družbo in zdravstveni sistem (2, 5).

4 ZDRAVLJENJE HUDE ASTME Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

V zadnjem desetletju je prišlo do pomembnega napredka v razumevanju patofizioloških mehanizmov astme, kar je omogočilo razvoj tarčnega zdravljenja z biološkimi zdravili. Ta monoklonska protitelesa specifično modulirajo imunske poti, ki so odgovorne za vnetje pri astmi, pri čemer ne vplivajo na preostali imunski sistem in ne povečujejo tveganja za okužbe.

Pri astmi gre za specifično imunsko vnetje, ki je pogojeno z aktivacijo specifičnih imunskih poti, povezanih z limfociti T pomagalkami podvrste Th2 (angl. *T helper cells, type 2*), zato ga imenujemo vnetje tipa 2. To vnetje ima ključno vlogo pri vzdrževanju simptomov in poslabšanj, zato je razumevanje celic in citokinov bistveno za izbiro ustreznega zdravljenja. Glavni imunski dejavniki vnetja tipa 2 so eozinofili, mastociti in citokini tipa 2 (IL-4, IL-5, IL-13), ki uravnavajo vnetni odziv in privabljajo druge efektorske celice na mesto vnetja. Eozinofili, kot glavni efektorski igralci, sproščajo beljakovine, kot sta glavna bazična beljakovina (angl. *major basic protein*, MBP) in eozinofilna kationska beljakovina (angl. *eosinophil cationic protein*, ECP), ki neposredno poškodujejo epitelij dihalnih poti in prispevajo k poslabšanju simptomov. Pomembno vlogo imajo tudi mastociti, ki ob aktivaciji sproščajo histamin, prostaglandine in levkotriene, kar povzroča bronhokonstrikcijo in dodatno vzdržuje vnetje. Poleg tega se v proces vključujejo tudi prirojene limfoidne celice tipa 2 (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2), ki lahko proizvajajo IL-5 in IL-13 tudi brez prisotnosti antigen-specifičnih celic T, kar omogoča ohranjanje

Preglednica 1: Možni odpravljivi vzroki neurejene astme (2, 5, 10).
Table 1: Potential modifiable causes of difficult to treat asthma (2, 5, 10).

Zdravila
Nepravilno jemanje zdravil
Neredno jemanje zdravil
Prevelika uporaba kratkodelujočih beta-2 agonistov
Sočasna uporaba beta-blokatorjev (v tabletah ali kapljicah za oko)
Uporaba acetilsalicilne kisline in nesteroidnih antirevmatikov
Vplivi iz okolja
Kajenje
Alergeni
Onesnaženost zraka
Poklicni alergeni ali dražljivci
Virusi
Pridružene bolezni
Debelost
Gastroezofagealna refluksna bolezen
Sinusitis in nosna polipoza
Kronična obstruktivna pljučna bolezen
Anksioznost, depresija
Disfunkcija glasilk
Bronhiektazije
Socialni vplivi
Zloraba drog

vnetja tudi v odsotnosti stalne izpostavljenosti alergenom. Epitelijske celice dihalnih poti dodatno ob poškodbi sproščajo alarminske molekule, kot so IL-33, IL-25 in timični stromalni limfopoietin (TSLP), ki aktivirajo limfocite Th2 in celice ILC2 ter s tem sprožijo ali okrepijo vnetni odziv (3, 10, 11). Citokini imajo osrednjo vlogo pri ohranjanju in stopnjevanju vnetja tipa 2. Citokin IL-4 spodbuja diferenciacijo celic Th2 in preklapljanje celic B v proizvodnjo protiteles tipa IgE, kar povečuje občutljivost na alergene. Citokin IL-5 je ključen za rast, preživetje in aktivacijo eozinofilcev, ki so neposredno odgovorni za poškodbe tkiva. Citokin IL-13 vpliva na hiperprodukcijo sluzi, remodeliranje dihalnih poti in prispeva k bronhialni hiperreaktivnosti. Dodatno poškodovane epitelijske celice sproščajo IL-33, IL-25 in TSLP, ki delujejo kot alarmini in zgodaj v imunskem odzivu aktivirajo celice, vključene v vnetje tipa 2, kar prispeva k vztrajnemu in težko obvladljivemu poteku bolezni. Astma brez izraženega vnetja

T2 pogosto vključuje nevtrofilno ali mešano vnetje, ki je običajno manj odzivno na glukokortikoide (3, 10, 11). Pri vseh bolnikih s hudo astmo je zato ključno določiti fenotip bolezni, saj le tako lahko izberemo optimalno biološko zdravljenje. Biološka zdravila ciljajo na specifične imunske poti, zmanjšujejo vnetje in izboljšujejo simptome. Terapija proti IgE (omalizumab) blokira alergijske sprožilce, medtem ko zdravila proti IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) zmanjšajo število eozinofilcev. Dupilumab (anti-IL-4/IL-13) zmanjšuje preoblikovanje dihalnih poti in proizvodnjo sluzi. Tezepelumab blokira TSLP, citokin, ki na začetni točki stopnjuje več vnetnih poti. Poznavanje bioloških označevalcev, kot so število eozinofilcev, dušikov oksid v izdihanem zraku in serumski IgE, pomaga pri izbiri biološkega zdravila. Ta personalizirani pristop izboljša nadzor nad astmo, zmanjša poslabšanja in minimizira odvisnost od glukokortikoidov (2, 4, 6, 10). Bolniki, ki se najbolj odzovejo na biološka zdravila so bolniki s t. i. fenotipom astme tipa 2, ki ga zaznamujejo eozinofilija, povišane vrednosti frakcijskega izdihanega dušikovega oksida in atopijski status (3, 10, 11). V Sloveniji so trenutno vsa dostopna biološka zdravila usmerjena proti različnim ključnim mediatorjem vnetja tipa 2. Biološka zdravila za hudo astmo in značilnosti zdravil so povzeti v preglednici 2 (5, 10, 11). Biološka zdravila se uporabljajo kot del vzdrževalnega zdravljenja hude astme in niso primerna za akutno obvladovanje simptomov. Bolnika s sumom na hudo astmo obravnava specialist pulmolog v centru za hudo astmo. Po sklepu konzilija se biološka terapija aplicira ambulantno, nato pa si pacienti lahko aplicirajo zdravila sami doma z avtoinjektorjem. Prvih 6 mesecev se pacienti vodijo v terciarnem centru za hudo astmo, kasneje pa jih lahko prevzamejo tudi področni pulmologi (3). Cilj zdravljenja je doseganje ustreznega nadzora nad boleznijo, zmanjšanje potrebe po OGK ter zmanjšanje pogostosti in teže poslabšanj. Rezultati kliničnih študij in tudi podatkov iz vsakdanje prakse kažejo, da zdravljenje z biološkimi zdravili zmanjša pogostost poslabšanj za 70–80 %, omogoča ukinitvev vzdrževalnega zdravljenja z OGK pri 57 % bolnikov, izboljša nadzor nad astmo in delno izboljša tudi pljučno funkcijo (porast forsiranega ekspiratornega volumna v prvi minuti za 140–300 ml) (12–17). Glede na to, da so biološka zdravila za zdravljenje astme zelo tarčna zdravila, imajo malo neželenih učinkov sploh, če jih primerjamo z znanimi neželenimi učinki OGK. Kljub uporabi bioloških zdravil pa bolniki še vedno potrebujejo inhalacijsko terapijo za vzdrževanje stabilnega stanja in je ne smejo opuščati. Žal pa kljub napredku zdravljenja pri nekaterih bolnikih še vedno ne dosežemo popolne norma-

lizacije pljučne funkcije, kar nakazuje na potrebo po nadaljnjem razvoju novih terapevtskih možnosti (10).

5 SKLEP

Zdravljenje hude astme se je z uvedbo bioloških zdravil bistveno izboljšalo, saj ta ciljno zavirajo ključne vnetne

poti, hkrati pa zmanjšujejo sistemske neželene učinke glukokortikoidov. Zdravljenje z biološkimi zdravili bistveno zmanjša število poslabšanj, izboljša urejenost bolezni in zmanjša potrebo po glukokortikoidih. Ključnega pomena ostaja individualiziran pristop k zdravljenju, ki temelji na fenotipizaciji bolezni in prilagoditvi terapije posameznemu bolniku. Z nadaljnjim razvojem in boljším razumevanjem patofiziologije astme lahko v prihodnosti pričakujemo še bolj učinkovite in ciljno usmerjene oblike zdravljenja, ki bodo bolnikom omogočile višjo kakovost življenja.

Preglednica 2: Značilnosti bioloških zdravil za zdravljenje hude astme (10).
Table 2: Characteristics of biologicals used for the treatment of severe asthma (10).

Biološko zdravilo (terapevtska tarča: mehanizem delovanja)	Način odmerjanja; odmerek pri hudi astmi	Farmacevtska oblika	Indikacija	Starost bolnika (leta)	Učinkovitost	Možni neželeni učinki
Benralizumab (IL-5Ra: veže IL-5Ra na eozinofilnih in bazofilnih ter povzroči apoptozo)	SC; 30 mg vsake 4 tedne (1.–3. odmerek) oz. 8 tednov (≥ 4. odmerki)	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda eozinofilna astma, EGPA, hipereozinofilni sindrom	≥ 12	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen ali zmeren učinek na FEV1, zmanjšanje ali prenehanje uporabe OGK (če so krvni eozinofili >150/μl), izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, preobčutljivostne reakcije
Dupilumab (IL-4Ra: veže IL-4Ra in zavira signalizacijo IL-4 in IL-13 v hematopoetskih celicah)	SC; odrasli in adolescenti: 400 mg (1. odmerek) oz. 200 mg na 2 tedna (≥ 2. odmerek); če OGK-odvisni ali z zmernim/hudim atopijskim dermatitisom: 600 mg (1. odmerek) oz. 300 mg na 2 tedna (≥ 2. odmerek); otroci (6–11 let): odmerjanje na telesno maso	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda eozinofilna astma, nosna polipoza, atopijski dermatitis	≥ 6	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, zmanjšanje ali prenehanje uporabe OGK (ne glede na začetno število krvnih eozinofilcev), izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, preobčutljivostne reakcije, eozinofilija, konjunktivitis



Mepolizumab (IL-5: veže krožeči interlevkin IL-5)	SC; odrasli in adolescenti: 100 mg na 4 tedne; otroci (6–11 let): 40 mg na 4 tedne	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda eozinofilna astma, EGPA, hipereozinofilni sindrom	≥6	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen ali zmeren učinek na FEV1, zmanjšanje ali prenehanje uporabe OGK (če so krvni eozinofili >150/μl), izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, preobčutljivostne reakcije, okužbe s herpes zoster (redko)
Reslizumab (IL-5: veže krožeči interlevkin IL-5)	IV; 3 mg/kg na 4 tedne	Koncentrat za raztopino za infundiranje	Huda eozinofilna astma	≥18	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen ali zmeren učinek na FEV1, izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, anafilaksija
Omalizumab (IgE: veže Fc-del prostega IgE in zavira njegovo vezavo na FcεRI na mastocitih in bazofilcih ter FcεRII na dendritičnih celicah in eozinofilcih)	SC; odmerjanje odvisno od začetne ravni serumskega skupnega IgE (75 do 375 mg na 2 do 4 tedne)	Prednapolnjena brizga	Huda alergijska astma, kronična idiopatska urtikarija	≥6	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen učinek na FEV1, izboljšanje kakovosti življenja	Serumna bolezen, hipereozinofilni sindromi (npr. EGPA), anafilaksija (±0,2 % bolnikov)
Tezepelumab (TSLP: veže TSLP in prepreči njegovo interakcijo s heterodimernim receptorjem za TSLP)	SC; 210 mg na 4 tedne	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda astma	≥12	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, izboljšanje kakovosti življenja	Faringitis, artralgijske bolečine v hrbtu

Legenda: IL: interlevkin; IL-5Ra: podenota receptorja α za interlevkin 5; IL-4Ra: podenota receptorja α za interlevkin 4; IgE: imunoglobulin E; FcεR: receptor za regijo Fc imunoglobulina IgE; TSLP: timični stromalni limfopoietin; IV: intravensko; SC: subkutano; EGPA: eozinofilna granulomatoza z poliangiitisom; FEV1: forsiran ekspiratorni volumen v prvi minuti; OGK: peroralni glukokortikoid.

6 LITERATURA

1. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, Koterle M, Terzin Krajinović L, Mežnar B SA. Prevalence of asthma in adults in Slovenia | ZdravVestn 2011-06-01. Slovenian Medical Journal.
2. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. Vol. 401, The Lancet. Elsevier B.V.; 2023. p. 858–73.
3. Škrbat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidarn M, Triller N, et al. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in pulmološki specialistični ravni v Sloveniji. Slovenian Medical Journal [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2025 Feb 22];91(9–10):1–20. Available from: <https://vestnik.sz.d.si/index.php/ZdravVest/article/view/3325>
4. 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>
5. 2024 Severe Asthma Guide - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2025 Feb 2]. Available from: <https://ginasthma.org/severe-asthma/>
6. Mosnaim G. Asthma in Adults. O'Malley PG, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2023 Sep 14;389(11):1023–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2304871>
7. Lee H, Ryu J, Nam E, Chung SJ, Yeo Y, Park DW, et al. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. European Respiratory Journal [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Aug 24];54(5):1900804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515404/>
8. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Aug 24];203(7):871–81. Available from: <https://osf.io/>
9. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Feb 22];135(4):896–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441637/>
10. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. New England Journal of Medicine. 2022 Jan 13;386(2):157–71.
11. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy [Internet]. 2021 Jan 10;76(1):14–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14425>
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G Della, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2001 [cited 2025 Feb 22];108(2):184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11496232/>
13. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2025 Feb 22];377(10):936–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877011/>
14. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016 Jul 1;4(7):549–56.
15. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2016 Oct 29 [cited 2025 Feb 22];388(10056):2128–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609406/>
16. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 22];380(9842):651–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901886/>
17. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2025 Feb 22];378(26):2486–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782217/>

SODOBNO ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE

MODERN TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

AVTORJI / AUTHORS:

doc. dr. Barbara Salobir, dr. med., spec.^{1,2}

Katja Kalan, mag. farm., spec.³

doc. dr. Uroš Krivec, dr. med., spec.^{2,4}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika,
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije,
Zaloška 7, Ljubljana

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

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška 7, Ljubljana

⁴ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Pediatrska klinika, Služba za pljučne bolezni,
Bohoričeva ulica 20, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.salobir.pulmo@kclj.si



1 UVOD

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, avtosomno recesivna dedna bolezen belcev v Evropi in tudi v Sloveniji (1, 2). Nastane zaradi napake v enem samem genu za

POVZETEK

Cistična fibroza je najpogostejša redka, dedna, avtosomno recesivna, monogenska bolezen belcev. Povzroča jo napaka v genu za regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi. Prizadene vse organske sisteme z izločevalnimi membranami. Najbolj so prizadeta dihalna in prebavila, kar se kaže predvsem s pogostimi okužbami dihal in malabsorpcijskim sindromom. Sodobno zdravljenje temelji na sedmih stebrih obravnave: 1) zagotavljanje ustrezne energijske in beljakovinske prehrane in nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K; 2) nadomeščanje encimov trebušne slinavke; 3) podpora mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti; 4) preprečevanje in zdravljenje okužb dihal; 5) zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze; 6) multidisciplinarna obravnava v specializiranih centrih za cistično fibrozo, ki vključuje tudi kliničnega farmacevta; 7) preprečevanje prenosa okužb. Skupaj s prihodom zdravil iz skupine modulatorjev regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi nekoč usodna bolezen otrok postaja kronična bolezen odraslih. Vloga farmacevtov pa ob kompleksnosti zdravljenja postaja vedno pomembnejša.

KLJUČNE BESEDE:

cistična fibroza, farmacevti, modulatorji CFTR, standardno celovito zdravljenje

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common rare, inherited, autosomal recessive, monogenic disease of Caucasians. Caused by a defect in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, it affects all organs with secretory membranes. The respiratory and gastrointestinal tracts are most affected, manifesting mainly as frequent respiratory infections and malabsorption. Seven pillars of modern management are: 1) provision of adequate energy and protein nutrition, supplementation of fat-soluble vitamins A, D, E and K; 2) supplementation of pancreatic enzymes; 3) support of mucociliary clearance of the airways; 4) prevention and treatment of respiratory tract infections; 5) treatment of diabetes mellitus and osteoporosis; 6) multidisciplinary management in specialised centres for cystic fibrosis, with the participation of clinical pharmacists; 7) prevention of transmission of infections. Together



with new drugs modulating cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, a once fatal disease of children is becoming a chronic disease of adults. The role of pharmacists is becoming increasingly important given the complexity of treatment.

KEY WORDS:

CFTR modulators, cystic fibrosis, pharmacists, standard comprehensive treatment

klorov kanalček, imenovanem regulator transmembranske prevodnosti pri CF (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), ki se nahaja na dolgem kraku kromosoma 7 (1). Zaradi sodobnega načina zdravljenja, ki vključuje tudi najnovejša zdravila, modulatorje CFTR, nekoč usodna bolezen otrok postopoma postaja kronična bolezen odraslih (3).

Obravnava oseb s CF je najučinkovitejša, če jo vodi multidisciplinarni tim, ki vključuje tudi kliničnega farmacevta (4). Poleg njih so za učinkovito obravnavo ključni tudi farmacevti, ki prihajajo v neposreden stik z ljudmi s CF v zunanjih lekarnah. Z zagotavljanjem neprekinjenega izdajanja zdravil in svetovanjem ob izdaji dodatno doprinesejo k boljšemu izidu zdravljenja in preprečevanju zapletov, povezanih z boleznijo in zdravili (5). Zato je pomembno, da farmacevti dobro poznajo to najpogostejšo redko bolezen.

2^O CISTIČNI FIBROZI

Cistična fibroza povprečno prizadene 1 od 4.500 novorojenih otrok. Na svetu živi približno 100.000 ljudi s CF, v Evropi okoli 54.000 (1). Ker sodoben pristop k zdravljenju že sedaj pomembno podaljšuje življenjsko dobo, pričakujemo pomemben porast incidence in prevalence bolezni (3). Uvedba prebojnih zdravil, modulatorjev CFTR, ki so v Sloveniji razpoložljiva od leta 2015, pa povzroča tudi populacijsko širjenje mutacije. Novejši modulatorji CFTR, ki so razpoložljivi zadnjih pet let in so učinkoviti pri visokem deležu obolelih, namreč tako izboljšajo kakovost življenja, da mladi ljudje s CF povsem normalno zaživijo in imajo tudi otroke, kar je nekoč bila izjemna redkost.

Vzročnih različic v genu *CFTR* je danes že več kot 1.085 (6, 7). Najpogostejša med njimi je različica F508del. Vsaj en alel s to genetsko okvaro ima kar 81 % ljudi s CF.

Klorov kanalček CFTR se nahaja na apikalnih membranah epitelijskih celic v zgornjih in spodnjih dihalih, prebavilih, trebušni slinavki, jetrih, reproduktivnih organih ter v žlezah znojnicah. Skrbi za normalno elektrolitsko ravnovesje epitelijskih površin in eksokrinih žlez. S tem zagotavlja, da izločki niso preveč viskozni in se lahko normalno pretakajo. Ob moteni sintezi in motenem delovanju klorovega kanalčka pride do nepravilnega delovanja v vseh teh organskih sistemih (1).

Najizrazitejše so spremembe v pljučih, kjer neravnovesje povzroči, da sluz v dihalnih poteh postane gosta in lepljiva. Težko se jo izkašlja, kar povzroča okvare spodaj ležečih migetalk, sluz onemogoča njihovo premikanje in tako ovira čiščenje dihalnih poti. Ustvarijo se pogoji za dobro uspevanje mikroorganizmov, predvsem bakterij in gliv, ki kolonizirajo človeka s CF. V otroštvu se najprej naseli *Staphylococcus aureus*, v odrasli dobi pa se pridruži *Pseudomonas aeruginosa*, naselijo se tudi druge redkejšje bakterije ter atipične mikobakterije, med katerimi je najnevarnejša za slab potek *Mycobacterium abscessus*. Kronična vnetja dihalnih poti vodijo v nastajanje bronhiaktzij, zaporo malih dihalnih poti in kronično dihalno odpoved. Prizadeti so tudi drugi organski sistemi, med drugim zgornja dihalna (nosni polipi, rinosinusitis), predvsem pa prebavila. Moteni sta eksokrina in endokrina funkcija trebušne slinavke, prizadeta so žolčna izvodila, pojavi se malabsorpcija hranil s posledicami, kot so zastoj rasti in telesnega razvoja, sekundarne endokrinološke spremembe, vključno z osteoporozo, ter zmanjšanje imunske odpornosti, ki doprinese k pogostejšim zagonom vnetja v brohiektazijah. V prebavilih se zaradi neprebavljene hrane lahko v tankem črevesju prekomerno razraščajo bakterije (angl. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO), lahko pa pride tudi do obstrukcije distalnega dela tankega črevesja (angl. *distal intestinal obstruction syndrome*, DIOS). Prizadete so tudi znojne žleze (pičel, slan znoj, nevarnost hiponatremične hipokloremične dehidracije) ter pri moških odsotnost semenovodov (lat. *vas deferens*), kar povzroča neplodnost (1).

3 ZGODOVINSKI RAZVOJ PREPOZNAVANJA IN ZDRAVLJENJA CISTIČNE FIBROZE

CF so posredno poznali že v srednjem veku. Na Irskem, kjer je CF najpogostejša, je vladal strah, da bo poljub otroka slan. Verjeli so, da je tak otrok uročen in vedeli, da

bo kmalu umrl. V strokovni literaturi so se od tedaj pojavljali posamični opisi otrok s simptomi in znaki CF (8).

Do napredka v zdravljenju CF je prišlo šele po letu 1938, ko sta ameriška patologinja in klinična zdravnica Dorothy Hansine Andersen ter švicarski pediater Guido Fanconi ločeno prvič opisala bolezen (9). Pri zahiranih dojenčkih in podhranjenih otrocih sta pri obdukcijah odkrila z gosto in viskozno vsebino zamašena izvodila fibrotično in cistično spremenjenih trebušnih slinavk. Sklepala sta, da je razlog bolezni pomanjkanje encimov trebušne slinavke. Dr. Andersen je tudi prva začela otroke zdraviti z encimi trebušne slinavke (8, 9).

Od takrat naprej je znanje o CF hitro naraščalo in postavili so se temelji sodobnega načina zdravljenja, organizirani znotraj centrov za multidisciplinarno obravnavo CF, kjer je možno zdraviti vse zaplete bolezni (10, 11). Takšna celovita obravnava, skupaj z možnostjo presaditve pljuč in redkeje jeter ob odpovedi organa kljub optimalnemu zdravljenju, je dajala vedno boljše izide zdravljenja povsod, kjer je bila dostopna. Vedno več otrok je postalo mladostnikov in mladih odraslih. Življenjska doba je začela postajati primerljiva splošni populaciji (1–3).

Ob soočanju s čedalje več odraslimi s CF so raziskovalci pri bolnikih opazili neobičajno zgodnjo pojavnost kroničnih bolezni sodobnega časa. Večina odraslih dobi s CF povezano sladkorno bolezen, ko odpove endokrini del pankreasa. Pogostejše so kardiovaskularne bolezni, med rakavimi boleznimi pa rak debelega črevesja. Pogostejša je tudi depresija (4, 11, 13). Vse to je postalo nov izziv sodobne obravnave ljudi s CF, da bo življenjska doba oseb s CF postala popolnoma primerljiva splošni populaciji.

4 SODOBNO ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE

Sodobno zdravljenje CF je sestavljeno iz sedmih temeljnih stebrov zdravljenja, ki zajemajo farmakološke in nefarmakološke ukrepe (4, 11, 14):

1. zagotavljanje ustrezne energijske in beljakovinske prehrane; pri osebah brez zdravljenja z modulatorji CFTR tudi z dodajanjem visoko kaloričnih in beljakovinskih dodatkov, da se pokrije 120 % potreb po energiji, ter nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K;
2. nadomeščanje encimov trebušne slinavke;
3. podpora mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične 3 % do celo 10 % NaCl in rekombinantne DNAze ter z redno respiratorno fizioterapijo;

4. preprečevanje, zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje okužb dihal, ki so v odrasli dobi zaradi napredovanja bolezni pogostejše, uporaba inhalacijskih antibiotikov za obvladovanje kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, s katero je koloniziranih večina odraslih bolnikov in je povezana s slabšo prognozo;
5. zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze;
6. organiziranje obravnave bolnikov s CF znotraj specializiranih centrov za CF, kjer se z multidisciplinarnim pristopom, ki vključuje tudi kliničnega farmacevta, lahko obvladuje vse zaplete CF;
7. preprečevanje prenosa okužb tako med zdravstvenimi delavci in bolniki, kakor tudi med bolniki, z upoštevanjem nošnje zaščitnih mask, rednim razkuževanjem in upoštevanjem distance ter s segregacijo bolnikov znotraj zdravstvene ustanove, kar pomeni, da se bolniki med seboj ne srečujejo.

Čeprav se je zdelo, da bo z uvedbo modulatorjev CFTR možno opustiti oz. zmanjšati inhalacijsko terapijo in nadomeščanje encimov trebušne slinavke, se vedno bolj kaže, da to le deloma drži (4, 15, 16). Zato je potrebno s še večjo skrbnostjo ozavestiti osebe s CF, da zmanjšanje ali celo opustitev ostalega zdravljenja lahko bolezen poslabša. Tu je vloga farmacevtov ob izdaji zdravil nepogrešljiva.

5 ZDRAVILA, KI JIH OSEBE S CISTIČNO FIBROZO NAJPOGOSTEJE POTREBUJEJO

Protokoli obravnave in sodobnega zdravljenja oseb s CF so zbrani v knjigi »Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo« (18). Publikacija je namenjena

ALI STE VEDELI?

- S prihodom zdravil iz skupine modulatorjev CFTR se je osebam s cistično fibrozo (CF) bistveno izboljšala kvaliteta življenja.
- S prihodom modulatorjev CFTR je nekoč usodna bolezen otrok postala kronična bolezen odraslih.
- Osebe s CF se zaradi preprečevanja prenosa okužb ne smejo družiti med seboj.
- Pri osebah s CF so poleg pljuč prizadeta tudi prebavila, trebušna slinavka, jetra in reproduktivni organi.
- Za urejeno CF je poleg ustreznega zdravljenja pomemben tudi zdrav življenjski slog.

strokovni javnosti in je prosto dostopna na spletni strani Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. V nadaljevanju so predstavljeni kratki povzetki zdravil, ki jih pri osebah s CF najpogosteje uporabljajo, pripravljeni s pomočjo povzetkov glavnih značilnosti zdravil, priporočil Evropskega združenja za cistično fibrozo (angl. *European Cystic Fibrosis Society*, ECFS), podatkov lastnih evidenc in našega praktičnega priročnika za obravnavo otrok in mladostnikov s CF (4, 11, 14, 17, 18).

5.1 ENCIMI TREBUŠNE SLINAVKE – AMILAZA, LIPAZA, PROTEAZA

Pogosto je eden prvih kliničnih znakov CF pri otrocih odsotno ali zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke in posledična podhranjenost. Zato je potrebno nadomeščanje encimov trebušne slinavke in velikokrat so to ena prvih zdravil, ki jih prejme oseba z diagnozo CF. Odmerek encimov je prilagojen stopnji malabsorpcije in hitrosti praznjenja želodca. Določi ga specialist gastroenterolog. Odvisen je od količine zaužitih maščob v obroku, zato je odmerjanje na tak način običajno tudi predpisano (npr. 2000 E / g maščob). Dietetik nauči bolnike pravilnega preračunavanja količine maščob v različnih živilih in jim s tem pomaga pri ustreznem odmerjanju. Zdravilo je treba vzeti ob vsakem obroku, ki vsebuje maščobe, tik pred ali takoj na začetku obroka. Neustrezen odmerek se kaže v spremembah konsistence blata in števila odvajanj (4, 11, 17, 18).

5.2 HIPERTONIČNE RAZTOPINE NaCl ZA INHALIRANJE

Hipertonične raztopine NaCl za inhaliranje se uporabljajo za redčenje sluzi v dihalnih poteh. Tako se dihalne poti lahko učinkovito čistijo in odstranjujejo patogene. Redne inhalacije so eden izmed temeljnih ukrepov za zmanjšanje zapletov in preprečevanje okužb. Običajno jih bolniki s CF izvajajo 2-krat dnevno, ob poslabšanjih tudi 3-krat dnevno neposredno pred respiratorno fizioterapijo. Včasih so se hipertonične raztopine pripravljale v lekarnah kot magistralno zdravilo. Od leta 2023 je na voljo medicinski pripomoček in ga osebe s CF dobijo na naročilnico (4, 11, 17, 18).

5.3 ENCIM, KI CEPI ZUNAJCELIČNO DNA – DORNAZA ALFA, DEOKSIRIBONUKLEAZA

Rekombinantna humana DNAza je sintetični encim, ki razgrajuje DNA, ki nastane pri razpadu nevtrofilcev v dihalnih

poteh. Tako postane izmeček manj viskozen in ga oseba lažje izkašlja. Zastajanje goste gnojne sluzi v dihalnih poteh zmanjšuje pljučno funkcijo in povečuje tveganje za nastanek okužb dihal. Zdravilo bolniki inhalirajo enkrat dnevno vsaj pol ure pred respiratorno fizioterapijo in pred raztopino NaCl. Če ima bolnik predpisan inhalacijski antibiotik, ga mora vzeti vsaj eno uro po končani inhalaciji dornaze alfa, ker lahko antibiotik spremeni beljakovinsko strukturo dornaze alfa in posledično zmanjša njeno učinkovitost. Inhaliranje zdravila dornaza alfa se ne priporoča neposredno pred spanjem, ker se po inhalaciji poveča verjetnost kašljanja (4, 11, 17, 18).

5.4 INHALACIJSKI ANTIBIOTIKI – TOBRAMICIN, KOLISTIN, AZTREONAM, LEVOFLOKSACIN, AMIKACIN

Vdihovano antibiotično zdravljenje je sestavni del standardnih eradikacijskih protokolov bakterije *Pseudomonas aeruginosa* iz dihal oseb s CF, pri zmanjševanju bremena okužbe pri kronično koloniziranih bolnikih in akutnemu zdravljenju pljučnih poslabšanj, povzročenih z občutljivimi bakterijami. Inhalacijski antibiotiki zmanjšajo količino bakterij v izmečku in tveganje za ponovno pljučno poslabšanje ter izboljšajo respiratorne simptome, kakovost življenja in pljučno funkcijo. V primerjavi s peroralnimi in intravenskimi antibiotiki inhalacijski dosežejo večjo koncentracijo učinkovine v pljučih ter zmanjšajo sistemsko toksičnost. Žal ni vsak antibiotik primeren za inhalacijsko uporabo. Glede na vrsto antibiotika ga inhalirajo bodisi 2- ali 3-krat dnevno vedno po respiratorni fizioterapiji in vsaj eno uro po DNAazi. Čas trajanja zdravljenja je od bolnika do bolnika različen. Običajno en krog zdravljenja z inhalacijskimi antibiotiki traja štiri tedne tako pri otrocih kot pri odraslih.

Izbor inhalacijskega antibiotika in shema jemanja sta odvisna od številnih dejavnikov, kot so med drugim občutljivost bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, pogostost poslabšanj vnetja v bronhiektazijah, napredovalost bolezni, pa tudi bolnikove preference. Čas za jemanje zdravila v obliki prašnih delcev je precej krajši od inhalacije raztopine zdravila z nebulatorjem. Vendar za to potrebujejo dobro pljučno funkcijo, ki je bolniki z akutnim poslabšanjem pogosto nimajo. Zato so pri otrocih pogosteje predpisana zdravila v obliki inhalacijske raztopine za nebulator. Kadar ta ni na voljo, ustrezno inhalacijsko raztopino pripravimo iz praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje, pri čemer se priprava raztopine za inhaliranje razlikuje od priprave raztopine za injiciranje.

Zdravljenje z inhalacijskimi zdravili predstavlja dodatno obremenitev v napornem vsakodnevem režimu jemanja zdravil, zato je potrebna ustrezna pomoč za zagotavljanje nujno potrebnega sodelovanja bolnika z zdravljenjem, kjer je tudi vloga farmacevta v lekarni nepogrešljiva (4, 11, 17, 18).

5.5 ŽOLČNE KISLINE – URSODEOKSIHOLNA KISLINA

Ursodeoksiholna kislina spremeni razmerje med vodotopnimi in lipidotopnimi žolčnimi kislinami in domnevno zmanjša okvaro žolčevodov tako, da zmanjšuje viskoznost žolča. Zdravljenje žal vedno ne upočasni napredovanja jetrne okvare. Priporočen dnevni odmerek je 20 mg/kg telesne mase, razdeljen v 2 dnevna odmerka. Hrana ne vpliva na absorpcijo učinkovine (4, 11, 17, 18).

5.6 V MAŠČOBAH TOPNI VITAMINI – VITAMINI D, E, K IN A

Osebe s CF in insuficienco trebušne slinavke potrebujejo večji vnos v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K), zato vsem dodajamo te vitamine v velikih odmerkih. Začetne odmerke se kasneje prilagaja glede na serumske koncentracije vitaminov. Vitamine je treba jemati ob obrokih. Po začetku zdravljenja z modulatorji CFTR opazamo višje serumske koncentracije vitamina A, zato je potrebno redno letno spremljanje in ustrezno prilagajanje odmerkov nadomestnega zdravljenja z lipidotopnimi vitamini. Za osebe s CF so registrirani kot živilo za posebne zdravstvene namene in so v celoti kriti v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja (4, 11, 17, 18, 19).

5.7 VISOKOKALORIČNI IN BELJAKOVINSKI NAPITKI

Za zagotavljanje ustrezne rasti in razvoja otroka s CF ter primerne prehranjenosti oseb s CF vseh starosti je pogosto potreben predpis visokokaloričnih enteralnih napitkov, kot jih priporočita klinični dietetik in gastroenterolog. Oseba lahko prejema več različnih enteralnih napitkov hkrati, ki se jih pogosto prilagaja glede na bolnikovo prehransko anamnezo, bolnikove preference (okus, tekstura), pridružene bolezni, npr. s CF povezana sladkorna bolezen ipd. Vsi enteralni napitki se lahko aplicirajo tudi skozi nazogastrične sonde ali perkutane endoskopske gastrostome (4, 11, 14, 17, 18).

5.8 MODULATORJI CFTR – IVAKAFTOR, TEZAKAFTOR, ELEKSAKAFOR, LUMAKAFTOR

Zdravila z učinkom na delovanje ionskega kanala CFTR, t. i. modulatorji CFTR, so zelo učinkovita in relativno nova zdravila, ki predstavljajo preboj v zdravljenju oseb s CF. Taka zdravila so v Sloveniji dostopna od leta 2015. Vplivajo na CFTR, katerega okvara je vzrok bolezni. Z rednim jemanjem se zmanjša število poslabšanj bolezni, izboljša pljučna funkcija, prehranjenost, telesna zmogljivost in kakovost življenja. Razlikujemo dve glavni skupini modulatorjev: korektorje in potenciatorje. Korektorji (lumakaftor, tezakaftor in eleksakaftor) vplivajo na beljakovino CFTR tako, da izboljšajo sintezo in transport kanalčka na površino celične membrane. Potenciatorji (ivakaftor) pa izboljšajo delovanje kanalčka CFTR, ki je že prispel na celično površino, tako da izboljšajo odpiranje in s tem prehajanje kloridnih ionov.

Izbor učinkovin in odmerjanje zdravil je prilagojeno starosti bolnika. Absorpcija učinkovin je boljša, če jih zaužijemo z mastno hrano. Njihovi najpogostejši neželeni učinki so glavobol, driska, okužba zgornjih dihal, bolečine v trebuhu in zvišanje aminotransferaz ter bilirubina. Opažajo tudi prekomerno pridobivanje telesne mase na račun maščobnega tkiva. Med resnimi neželenimi učinki lahko pride do izbruha izpuščaja, okvare jeter ali mentalnih težav, kot je depresija. Dokazano učinkoviti so samo pri določenih različicah sprememb v genu *CFTR*, med katere sodi tudi najpogostejša F508del. Okrog 20 % oseb s CF nosi genetske različice, pri katerih navedena zdravila niso odobrena. Zato še naprej potekajo raziskave, da bi lahko bili vse osebe s CF deležne tako učinkovitega zdravljenja (4, 11, 17, 18).

5.8.1 Interakcije modulatorjev CFTR z drugimi zdravili in s hrano

Modulatorji CFTR eleksakaftor, tezakaftor in ivakaftor se v pomembnem deležu presnavljajo z encimi citokromi P450 (CYP) 3A. Sočasna uporaba močnih induktorjev encimov CYP3A torej zmanjša njihovo sistemsko izpostavljenost. Pri kliničnem preizkušanju sočasne uporabe induktorja rifampicina in ivakaftorja, se je površina pod krivuljo ivakaftorja zmanjšala za 89 %. Zmanjšanje izpostavljenosti pričakujemo tudi pri eleksakaftorju in tezakaftorju, zato se sočasna uporaba močnih induktorjev encimov CYP3A in modulatorjev CFTR odsvetuje. Šentjanževka je znan induktor CYP3A, zato je potrebno bolnike opozoriti, naj med jemanjem modulatorjev CFTR ne uživajo pripravkov iz šentjanževke (17).

Pri sočasni uporabi zaviralcev encimov CYP3A pa se serumske koncentracije zgoraj naštetih modulatorjev CFTR pomembno povečajo. Itrakonazol, močan zaviralec CYP3A, poveča sistemsko izpostavljenost eleksakaftorju za 2,8-krat, tezakaftorju za 4,0-krat in ivakaftorju kar za 15,6-krat. Povzetki glavnih značilnostih posameznih modulatorjev CFTR navajajo natančna navodila za prilagajanje odmerjanja pri sočasni uporabi tako močnih kot zmernih zaviralcev CYP3A. Bolniki, ki prejemajo modulatorjev CFTR, se morajo izogibati uživanju grenivke ter hrani in pijači, ki vsebuje njen sok. Furanokumarini, prisotni v grenivki, so namreč znani zaviralec encimov CYP3A in lahko povečajo sistemsko izpostavljenost modulatorjev CFTR (17).

Lumakaftor se večinoma izloča v nespremenjeni obliki z blatom, zato inhibitorji in induktorji encimov iz skupine ciklosporinov ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost lumakaftorja. Je pa sam lumakaftor močan induktor CYP3A, kar je potrebno upoštevati pri sočasni uporabi substratov CYP3A z ozkim terapevtskim oknom (npr. midazolam, ciklosporin, takrolimus), s katerimi se sočasna uporaba odsvetuje. Kljub velikemu številu zdravil, ki jih osebe s CF prejemajo poleg modulatorjev CFTR, te na srečo večina ne vplivajo na presnovne encime CYP3A. Tako interakcije med zdravili, ki jih običajno prejemajo bolniki s CF in modulatorji CFTR, niso pogoste (17).

Na serumsko koncentracijo modulatorjev CFTR vpliva tudi hrana. Sistemsko izpostavljenost eleksakaftorja se zveča približno 1,9- do 2,5-krat, ivakaftorja približno 2,5- do 4-krat ter lumakaftorja za približno 2-krat, če jih damo z maslnim obrokom hrane v primerjavi s stanjem na tešče. Na izpostavljenost tezakaftorja hrana ne vpliva. Zato se priporoča jemanje modulatorjev CFTR skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe (17, 18).

6 PRIMER DOBRE KLINIČNE PRAKSE NA PULMOLOŠKEM ODDELKU PEDIATRIČNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI – VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA

Multidisciplinarni tim za obravnavo otrok s CF že več let vključuje tudi kliničnega farmacevta. Na mesečnih srečanjih se pogovorimo o osebah s CF, ki so bili v zadnjem mesecu na rednem letnem pregledu oziroma imajo redni letni pre-

gled napovedan v prihajajočem mesecu. Klinični farmacevt pred vsakim srečanjem preveri, katera zdravila je oseba dvignila v lekarni v zadnjem letu. Ugotovili smo, da se to, kar pove oseba in kar pokaže izpis kartice zdravstvenega zavarovanja, pogosto ne sklada. Najslabše sodelovanje z zdravljenjem imajo mladostniki, ko začnejo sami prevzemati odgovornost za jemanje zdravil. Z informacijami o količini dvignjenih zdravil klinični farmacevt opolnomoči zdravnike za nadaljnje pogovore z osebami s CF ter za lažje odločanje pri spremembah odmerjanja zdravil.

6.1 OSEBNA KARTICA ZDRAVIL

Otroci s CF v povprečju prejemajo 8 do 9 različnih zdravil dnevno. Večina izmed njih je namenjena peroralnemu jemanju. Pogosta so tudi zdravila za inhaliranje, pri katerih je aplikacija bolj zamudna od peroralne uporabe. Nekateri z jemanjem zdravil nimajo težav, drugi pa se s tem težje spopadejo. Izdelava osebne kartice zdravil (OKZ) je eden izmed korakov pri premagovanju teh težav. Naš namen je, da otroke in njihove starše spodbudimo k rednemu in pravilnemu jemanju zdravil, ki so pomembna za otrokovo zdravstveno stanje. Na OKZ je naveden namen uporabe določenega zdravila, kar jim pomaga ozavestiti, zakaj oseba s CF zdravilo jemlje in tako pripomore k njihovemu boljšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Z izdelavo OKZ smo pri otrocih s CF začeli že precej let pred uvedbo modula OKZ. Takrat je bila sicer v drugačni obliki, vendar ravno tako pripeta v dokumentacijo v elektronski temperaturni list. Odkar obstaja modul OKZ na portalu zVEM+, so postopno vsi otroci s CF dobili svojo OKZ tudi v Centralni register podatkov o pacientu. Ažurno posodobljena OKZ je v veliko pomoč zdravstvenemu osebju, ki se redko sooča z osebami s CF, posebno v primerih hospitalnega zdravljenja.

7 SKLEP

Sodobno zdravljenje CF, vključno z možnostjo uvedbe prebojnih zdravil, modulatorjev CFTR, ki korigirajo osnovno motnjo, je pripeljalo do takšnega napredka, da je nekoč usodna bolezen otrok postala kronična bolezen odraslih. Vloga vseh farmacevtov postaja zaradi kompleksnosti zdravljenja vedno bolj pomembna, tako znotraj centrov obravnave CF, kjer so del multidisciplinarnega tima, kot v lekar-

nah. Uvedba OKZ je zelo dobrodošla pomoč pri obravnavi ljudi s CF na vseh ravneh zdravstvene oskrbe, vključno z obravnavo v lekarni, kjer lahko farmacevti s pravočasno izdajo zdravil in svetovanjem še dodatno izboljšajo obravnavo vseh ljudi s CF.

8 LITERATURA

1. Grasmann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023. 2;389(18):1693-1707. doi: 10.1056/NEJMra2216474.
2. Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Res J, et al. ECFSPR 2022 Annual Data Report [Internet]. [Cytod 2025 February 27]. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020. 8(1): 65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
4. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. 2024. 23(1):12-28. doi: 10.1016/j.jcf.2023.12.002
5. Mooney K, Ryan C, Downey DG. Pharmacists' perspectives on monitoring adherence to treatment in Cystic Fibrosis. *Int J Clin Pharm*. 2016. 38(2):296-302. doi: 10.1007/s11096-015-0239-4
6. Bareil C, Bergougnot A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr*. 2020. 27 Suppl 1:eS8-eS12. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0
7. Clinical functional translation of CFTR. [Internet]. [Cytod 2025 February 27]. Available from: <https://cftr2.org/node/26>
8. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2016; 39: 36-42
9. Barben J. First description of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021. 20(1):183. doi: 10.1016/j.jcf.2020.08.008
10. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016. 388:2519-31
11. Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros*. 2024. 23(2):187-202. doi: 10.1016/j.jcf.2024.01.005
12. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS, on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *European Respiratory Journal*. 2015. 46:133-41
13. Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. *J Cyst Fibros*. 2024. 23(3):375-387. doi: 10.1016/j.jcf.2024.05.007
14. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2024. 43(2):413-445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017
15. Sathe M, Moshiree B, Alij E, Lee M, Hudson J, Gifford A, et al. Need to study simplification of gastrointestinal medication regimen in cystic fibrosis in the era of highly effective modulators. *Pediatr Pulmonol*. 2023. 58(3):811-818. doi: 10.1002/ppul.26257
16. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, et al. SIMPLIFY Study Group. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med*. 2023. 11(4):329-340. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00434-9
17. Centralna baza zdravil [Internet]. [Cytod 2025 February 23]. Available from: www.cbz.si
18. Krivec U, Praprotnik M, Breclj J, editors. PRIROČNIK ZA OBRAVNAVO OTROK IN MLADOSTNIKOV S CISTIČNO FIBROZO, 2nd edition. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika; 2022. [Internet]. [Cytod 2025 February 23]. Available from: https://www.kclj.si/dokumenti/prirocnik_cf.pdf
19. Fabricius D, Knieling T, Zurmuehl N, Makedon L, Freihorst J, Schmidt H, et al. Changes in vitamins and trace elements after initiation of highly effective CFTR modulator therapy in children and adults with cystic fibrosis - a real-life insight. *Bode S. Mol Cell Pediatr*. 2024. 8;11(1):4. doi: 10.1186/s40348-024-00178-6



HORMONSKESPREMEMBE IN VSTOP V POMENOPAVZO

HORMONAL CHANGES AND ENTERING POSTMENOPAUSE

AVTORICA / AUTHOR:

prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., spec.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,

Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,

Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ksenija.gersak@mf.uni-lj.si



1 UVOD

V življenju ženske obstajata enkratna fiziološka mejnika, ki sprožita velike telesne in duševne spremembe – to sta prva (menarha) in zadnja menstruacija (menopavza). V letu 2011 je Svetovna zdravstvena organizacija v treh delovnih skupinah povzela znanje na področju stadijev reproduktivnega staranja žensk (angl. *Stages of Reproductive Aging Workshop*, STRAW) in pripravila revizijo nomenklature (1).

POVZETEK

Menarha in menopavza sta ključna fiziološka mejnika v življenju ženske, ki sprožita številne telesne in duševne spremembe. Leta 2011 je Svetovna zdravstvena organizacija posodobila nomenklature reproduktivnega staranja, ga razdelila na različne stadije in uvedla pojem menopavznega prehoda. Menopavzni prehod običajno nastopi okoli 40. leta starosti in prinaša številne hormonske spremembe in vpliv na menstruacijske cikle. Zmanjša se tvorba anti-Müllerjevega hormona in estradiola, ki jima sledi naraščanje folikle stimulirajočega hormona. Zmanjšanje kakovosti jajčnih foliklov vodi v zmanjšanje plodnosti in odsotnost ovulacije, menstruacije pa postanejo neredne in podaljšane. Prehod v zgodnjo pomenopavzo opredeljuje zadnja menstruacija. Obdobje spremljajo težave s termoregulacijo, urogenitalne spremembe, večje tveganje za srčno-žilne bolezni in spremembe v psihičnem zdravju. V pozni pomenopavzi se hormonski nivoji stabilizirajo, a trajno vplivajo na splošno zdravje ženske.

KLJUČNE BESEDE:

hormonske spremembe, menopavza, menopavzni prehod, pomenopavza

ABSTRACT

Menarche and menopause are key physiological milestones in a woman's life, triggering many physical and mental changes. In 2011, the World Health Organization updated the nomenclature of reproductive aging, dividing it into different stages and introducing the concept of the menopausal transition. Menopausal transition usually occurs around the age of 40 and brings many hormonal changes and an impact on menstrual cycles. The formation of anti-Müllerian hormone and estradiol decreases, followed by an increase in follicle-stimulating hormone. A decrease in the quality of egg follicles leads to reduced fertility and the absence of ovulation, and periods become irregular and prolonged. The progression to early postmenopause is defined by the last menstrual period. The period is accompanied by problems with thermoregulation, urogenital changes, a higher risk of cardiovascular diseases and changes in psychological health. In late post-

menopause, hormone levels stabilize, but they have a lasting impact on a woman's overall health.

KEY WORDS:

hormonal changes, menopause, menopausal transition, perimenopause

Uvedla je novi pojem menopavzni prehod in numerične stadije reproduktivnega staranja od -5 do +2 (slika 1). Reproduktivno obdobje se prične z menarho in je razdeljeno v tri stadije: zgodnje reproduktivno obdobje, vrh in pozno reproduktivno obdobje. Sledi mu menopavzni prehod, ki se prične okoli 40. leta starosti in se v dveh stadijih zaključi z zadnjo menstruacijo. Pomenopavzno obdobje sestavljata zgodnja in pozna pomenopavza, zgodnja pa je še dodatno razdeljena v 3 stadije, ki skupaj obsegajo časovni interval 5 do 8 let. Obdobje pozne pomenopavze se fiziološko prekriva z obdobjem somatskega staranja (1). V strokovnem prispevku so opisane hormonske spremembe in novejši pogledi na perimenopavzo (slika 1) in zgodnji stadij pomenopavze, na obdobji, ko žensko telo preživlja največje telesne in duševne spremembe (1).

2 HORMONSKE SPREMEMBE V POZNEM REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Jajčnik izvaja dve osnovni dejavnosti: sintezo spolnih hormonov in zorenje jajčnih celic.

V poznem reproduktivnem obdobju se pokažejo prve spremembe v menstruacijskem ciklusu. Ker so blaga odstopanja v endokrinih kazalnikih merljiva že pred očitnimi spremembami v ciklusu, je STRAW razdelil pozno reproduktivno obdobje v dva stadija, -3b in -3a.

2.1 STADIJ -3B REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V stadiju -3b je menstruacijski cikel še reden, brez sprememb v štirih osnovnih značilnostih: frekvenci, rednosti, trajanju krvavitve in količini krvi. Prav tako so serumske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH) v zgodnji folikularni fazi (2. do 5. dan ciklusa) v normalnem referenčnem območju. Zato se kot dodatni kriterij za opredelitev stadija -3b uporablja serumska koncentracija anti-Müllerjevega hormona (AMH) (slika 2). Ta nastaja v granuloznih celicah preantralnih in majhnih antralnih foliklih in zato bolj kot serumska koncentracija FSH izraža jajčnikovo rezervo (2, 5). V STRAW je koncentracija AMH opredeljena samo kvalitativno, kot »nizka«, predvsem zaradi pomanjkanja standardiziranih testov, različnih metodologij in proizvajalcev. Najpogosteje se za mejo nizke koncentracije uporablja vrednost <5,4 pmol/l oz. <0,9 ng/ml, ki jo določajo smernice angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje (angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (3).

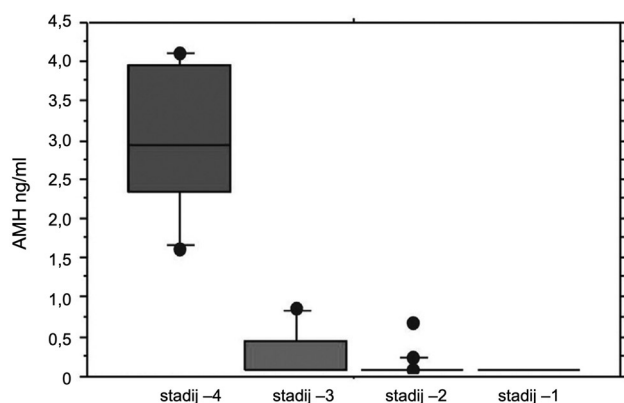
2.2 STADIJ -3A REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V stadiju -3a se manjšemu nastajanju AMH pridruži povečano sproščanje FSH. V zgodnji folikularni fazi se povprečne serumske koncentracije FSH počasi dvigujejo, lahko

	Menarha				Menopavza(0)					
Stadij	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminologija	REPRODUKTIVNO OBDOBJE				MENOPAVZNI PREHOD		POMENOPAVZA			
	zgodnje	vrh	pozno		zgodnji	pozni	zgodnja		pozna	
					Perimenopavza					
Trajanje	spremenljivo				spremenljivo	1-3 leta	2 leti (1+1)	3-6 let	do konca življenja	
Menstruacijski cikel	nereden/ reden	reden	reden	spremembe frekvence	spremembe regularnosti/ variabilnost ciklusa ≥ 7 dni	obdobja amenoreje ≥ 60 dni				

Slika 1: Stadiji reproduktivnega staranja pri ženskah (povzeto po Harlow) (1).
Figure 1: Staging system for reproductive aging in women (adapted from Harlow) (1).

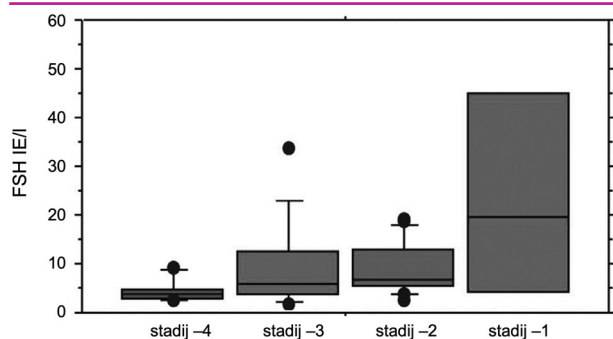
mesečno nihajo, dokler v poznem menopavznem prehodu (stadij -1) ne presežejo 25 IE/l (slika 3) (1, 2).



Slika 2: Serumske koncentracije anti-Müllerjevega hormona (AMH) v stadijih reproduktivnega staranja žensk od -4 do -1 (povzeto po Hale) (2).

Figure 2: Serum concentrations of anti-Müller hormone (AMH) in stages of reproductive aging -4 to -1 (adapted from Hale) (2).

Vzporedno se kaže tudi prve spremembe v lastnostih menstruacijskega ciklusa, frekvenca se večja oz. ciklusi se krajšajo. Vzrok je lahko v zmanjšanem nastajanju AMH, ki vpliva na občutljivost majhnih antralnih foliklov za FSH. Čeprav ni znano, kako nihajoči FSH v pozni folikularni fazi spremeni čas ali interval med rekrutacijskimi valovi folikularnih kohort, dokazano lahko vpliva na zgodnejši izbor dominantnega folikla in tako krajša folikularno fazo menstruacijskega ciklusa (4).

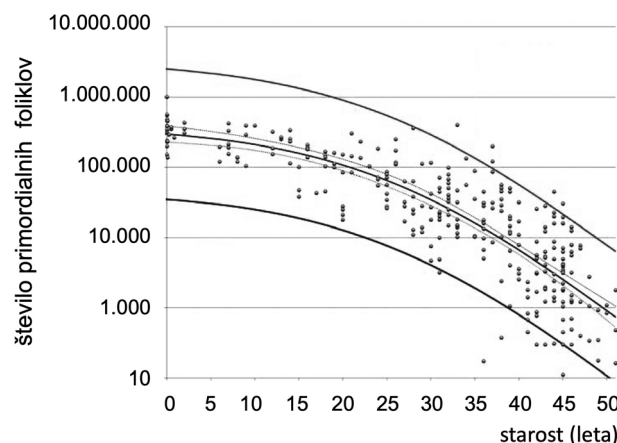


Slika 3: Serumske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH) v stadijih reproduktivnega staranja žensk od -4 do -1 (povzeto po Hale) (2).

Figure 3: Serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH) in stages of reproductive aging from -4 to -1 (adapted from Hale) (2).

2.3 DOZORENJE JAJČNIH CELIC IN PLODNOST V STADIJU -3

Dozorevanje jajčnih celic in plodnost je v poznem reproduktivnem obdobju povezana predvsem z ovarijsko rezervo, ki jo oblikuje populacija primordialnih foliklov. Iz rezultatov histoloških analiz vemo, da jajčniki novorojenke vsebujejo povprečno milijon primordialnih foliklov in ob menarhi 300.000–400.000 (5). Njihovo število stalno upada in pri 30 letih ima 95 % žensk v skorji samo še 12 % začetnega števila foliklov (slika 4) (6). Različne raziskave so pokazale, da nastopi postopno izčrpavanje in upad plodnosti vsaj 10 let pred menopavzo, v starosti okrog 37 let. Takrat število primordialnih foliklov pade pod 25.000.



Slika 4: S starostjo povezano upadanje števila primordialnih foliklov. Krivulje prikazujejo povprečno število foliklov in 95 % interval zaupanja (povzeto po Wallace) (6).

Figure 4: Age-related decline in the number of primordial follicles. Curves represent the mean number of follicles and 95 % confidence interval (adapted from Wallace) (6).

3 HORMONSKE SPREMEMBE V PERIMENOPAVZI

Perimenopavzno obdobje obsega menopavzni prehod z dvema stadijema -2 in -1 ter prvi del zgodnje pomenopavze, stadij +1a. Skupaj trajajo povprečno 5 let.

3.1 STADIJ -2 REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V zgodnji fazi menopavznega prehoda, stadij -2, se spremeni regularnost menstruacijskega ciklusa, variacije znotraj

10 zaporednih ciklusov so večje kot 7 dni (1, 7). Postopno se zmanjšujeta tako število in kot tudi kakovost jajčnih foliklov. Progresivno se zmanjšuje serumska koncentracija AMH (slika 2). Upad AMH sprosti inhibicijo za vstop zgodnjih antralnih foliklov v kohorto posameznega ciklusa, zato se aktivacija in rast foliklov vzdržujeta kljub upadanju skupnega števila foliklov (8).

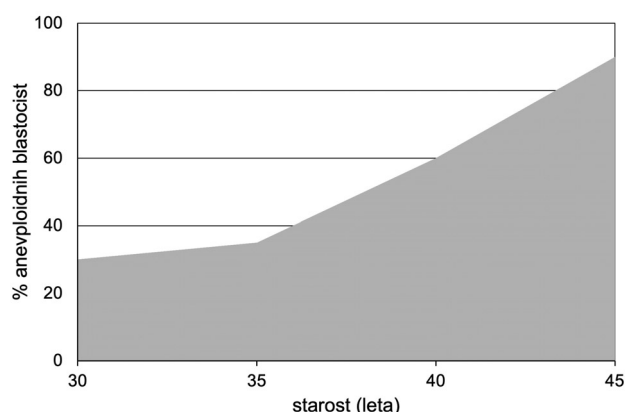
Dodatno se zmanjšuje tvorba inhibina B, zato se zmanjša tudi učinek negativne povratne zanke s FSH. V folikularni fazi se koncentracija FSH poveča prej in sproščene vrednosti so bistveno večje. Folikli se pospešeno razvijajo predvsem v zgodnji folikularni fazi menstruacijskega ciklusa in imajo počasnejšo rast v kasnejšem delu antralnega razvoja. Tako serumske vrednosti estradiola zelo nihajo glede na število in kvaliteto vključenih foliklov, v posameznih ciklihih lahko celo presežejo povprečne vrednosti iz reproduktivnega obdobja. Spremenjeni razvoj vodi v krajšo folikularno fazo in zgodnejšo ovulacijo jajčne celice.

3.2 DOZORENJE JAJČNIH CELIC IN PLODNOST V STADIJU -2

Po 40. letu starosti vodi spremenjeni razvoj antralnih foliklov v krajšo folikularno fazo in zgodnejšo ovulacijo jajčne celice. Vse več dominantnih foliklov ne doseže ovulacijske zrelosti. Pojavijo se ciklusi brez ovulacije, ki se podaljšujejo, menstruacije pa so manj pogoste in neredne (variacija >20 dni) (8, 9).

Zmanjšana kakovost dominantnih foliklov se odraža tudi v spremenljivem delovanju rumenega telesa. Zaradi nezadostnega delovanja se dolžina lutealne faze skrajša in serumske koncentracije progesterona se zmanjšajo. Poruši se razmerje med estradiolom in progesteronom v korist estradiola, presežki se klinično izražajo predvsem med anovulatornimi ciklihi z daljšanjem in zvečano količino krvavitve iz maternice. Po 40. letu starosti je delež dominantnih foliklov, ki ne dosežejo ovulacijske zrelosti, 20 %. Delež anovulatornih ciklusov pa naraste na 80 %, če je frekvenca menstrualne krvavitve daljša od 40 dni.

Jajčne celice mirujejo v diplotenskem stadiju večino svojega življenjskega časa. Ker se redukcijaska delitev nadaljuje šele v dominantnem foliklu, tudi oogeneza stoji 40 in več let. Kromosomi se končno razporedijo v drugo delitveno vreteno in jajčna celica vstopi v metafazo II. Med mejozo so napake pri ločevanju kromosomov pogostejše kot pri mitotizi in delež jajčnih celic z aneuploidijami zelo narašča (slika 5) (9, 10).



Slika 5: Naraščanje deleža aneuploidnih blastocistov s starostjo ženske (povzeto po Cimadomo) (10).

Figure 5: Increase of blastocyst aneuploidy rate with women age (adapted from Cimadomo) (10).

3.3 STADIJ -1 REPRODUKTIVNEGA STARANJA

Pozna faza menopavznega prehoda, stadij -1, traja od ena do treh let. Za stadij so značilna obdobja amenoreje, ki trajajo 60 dni ali več, regularnost ciklusa se poruši, postane zelo nereden, z variacijami med zaporednimi ciklihi več kot 20 dni (1, 7). Progresivno se manjša skupno število antralnih foliklov s premerom od 2 do 10 mm. Ko se zaloge primordialnih foliklov zmanjšajo pod 1000–1500, nastopi menopavza (slika 4). Starost ob menopavzi določajo začetno število primordialnih foliklov, stopnja njihove rekrutacije do zorenja (vključevanje skupine foliklov v tekoči menstruacijski cikel) oz. hitrost atrezije (fiziološka involucija prebitka jajčnikovih foliklov, ki niso dozoreli do ovulacije). Pri ženskah mlajših od 40 let je pojavnost menopavze 1:100, pri mlajših od 30 let 1:1000, izjemoma pa lahko nastopi tudi pred menarho (11). Po zadnjih podatkih iz leta 2003 je bila v Sloveniji povprečna starost žensk ob menopavzi 49,6 let (12).

3.4 STADIJ +1A REPRODUKTIVNEGA STARANJA

V zadnjem delu perimenopavze, ki se prekriva s prvim delom zgodnje pomenopavze, stadij +1a, prevladujejo fiziološki procesi prilagajanja na spremenjeno hormonsko ravnotežje v telesu. Serumska koncentracija estradiola postopno pada prvi dve leti po menopavzi do vrednosti, ki je 10-krat manjša kot med ovulacijo v reproduktivnem ob-

dobju. Zmanjša se tudi serumska koncentracija estrona, vendar je njegov relativni padec manjši kot pri estradiolu, samo 50 %. Obratno kot velja za estradiol, pa serumska koncentracija FSH prvi dve leti po menopavzi še vedno niha (13).

4 HORMONSKE SPREMEMBE V POMENOPAVZI

Pomenopavza je hormonsko opredeljena kot stanje hipergonadotropnega hipogonadizma, ki vodi v fiziološke spremembe termoregulacije, srčno žilnega sistema, urogenitalno atrofijo, zmanjševanje kostne in mišične mase ter psihične spremembe (13).

V zgodnji pomenopavzi, stadij +1, postane jajčnik neodziven na delovanje FSH. Serumska koncentracija FSH prvi dve leti po menopavzi še vedno niha. Največje vrednosti pa doseže v tretji fazi zgodnje pomenopavze (stadij +1c) oz. 5 do 8 let po menopavzi. Namesto estradiola postane primarni sistemski estrogen estron, ki večinoma nastaja z aromatizacijo androgenov. Serumske koncentracije testosterona se zmanjšujejo počasneje in bolj enakomerno kot estradiol. Del tega upadanja je tudi posledica zmanjševanja koncentracije globulina, ki veže spolne hormone in je v korelaciji s hipoestrogenizmom. Tvorba estradiola ni več zadostna, da bi prišlo do proliferacije endometrija, zaradi pomanjkanja progesterona pa izostane njegova sekretorna transformacija in posledica je amenoreja.

Postopno zniževanje serumske koncentracije estradiola spremeni termoregulacijski nadzor in poruši se razmerje z nevrokinini (14). Pokaže se vpliv na sluznico urogenitalnega trakta, zmanjša se elastičnost vezivnih tkiv in pretok krvi v submukozni plasti. Pomanjkanje estrogenov vodi v dispareunijo (boleči spolni odnosi), skupaj s pomanjkanjem testosterona se pokaže tudi vpliv na libido.

V pozni pomenopavzi, stadij +2, estrogeni ne varujejo več žilnih sten pred aterosklerotičnimi procesi. Zmanjšan je vpliv na delovanje jeter, ki ima pomembne presnovne učinke na lipoproteine in lipide. Poveča se koncentracija celokupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov, zmanjša pa se koncentracija holesterola HDL.

Kostna gostota se začne spreminjati že ob koncu zgodnje pomenopavze, prevladuje pa v celotnem obdobju pozne menopavze. Poveča se izločanje liganda za receptor-aktivator jedrnega faktorja κ B (RANKL) iz osteoblastov, ki aktivira svoj receptor na osteoklastih. Spodbujanje razvoja,

aktivnosti in življenjske dobe osteoklastov vodi v razgradnjo kosti, ki jo dodatno povečuje tudi direktni učinek FSH na RANKL (15).

5 SKLEP

Vstop v pomenopavzo je za mnoge ženske zelo pomembno življenjsko obdobje. Hormonske spremembe, predvsem pomanjkanje estrogena, vodijo do različnih simptomov in znakov, ki vključujejo številne telesne spremembe, spremembe v spolnem življenju in pomembno vplivajo tudi na splošno kakovost življenja. Spremembe se pojavijo v različnih stopnjah in z različno intenzivnostjo. Nekatere med njimi lahko rešujemo s spremembami življenjskega sloga, izrazite težave pa poslabšajo kakovost življenja in zdravje. Zato je pomembno, da vsaka ženska ve, kdaj naj poišče strokovno pomoč, ki jo izvajamo zdravniki, farmacevti in drugi zdravstveni strokovnjaki z ustreznim svetovanjem in zdravljenjem.

6 LITERATURA

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95.
2. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:121-31.
3. NICE Clinical guideline [CG156]. Fertility problems: assessment and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2017. 53 p.
4. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N. Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec;45(4):613-28.
5. Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WH. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod*. 2012 Feb;18(2):79-87.
6. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 Jan;5(1):e8772.
7. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan;106(1):1-15.
8. Geršak K. Definicija in značilnosti poznega reproduktivnega obdobja – plodnost v poznem reproduktivnem obdobju ženske. V: Kozar N, urednik. XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije

Andolšek-Jeras: Pozno reprodukativno obdobje. Ljubljana: Slovensko združenje za reproduktivno medicine SZD, 2023. p. 23-9.

9. Ferreira AF, Soares M, Almeida-Santos T, Ramalho-Santos J, Sousa AP. Aging and oocyte competence: A molecular cell perspective. *WIREs Mech Dis*. 2023 Sep-Oct;15(5):e1613.
10. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 29;9:327.
11. Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019 May;123:82-8.
12. Pinter B, Meden-Vrtovec H, Maček M, Verdenik I, Pretnar-Darovec A, et al. Menopavza v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2003;72, supl. 2:II-9-II12.
13. Motlani V, Motlani G, Pamnani S, Sahu A, Acharya N. Endocrine Changes in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus*. 2023 Dec 29;15(12):e51287.
14. Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res*. 2017 Jun;27(3):149-55.
15. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276-87.



MENOPAVZA IN METABOLNI SINDROM

MENOPAUSE AND METABOLIC SYNDROME

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Kristina Groti Antonić, dr. med. spec.

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

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: kristina.groti@kcjlj.si



1 UVOD

Menopavza ali prenehanje menstruacije je faza življenjskega cikla, ki se bo pojavila pri vseh ženskah, običajno pri starosti 45–55 let (1). Simptomi in znaki menopavze vključujejo presnovne spremembe, spremembe telesne teže, srčno-žilne in mišično-skeletne spremembe, genitourinarno atrofijo in atrofijo kože, spolno disfunkcijo in motnje, povezane s centralnim živčnim sistemom (2). Presnovne motnje, ki nastanejo v menopavzi, so tesno povezane, kronične in progresivne ter močno vplivajo na zdravje žensk (3).

POVZETEK

Metabolni sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov, ki napovedujejo tveganje za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 in srčno-žilne bolezni. Metabolni sindrom vključuje visceralno debelost, moteno presnovo glukoze, aterogeno dislipidemijo in arterijsko hipertenzijo. Povečana prevalenca metabolnega sindroma v menopavzi je posledica izgube proaktivne vloge estrogenov in povečanih koncentracij androgenov v obtoku, kar povzroči porazdelitev telesne maščobe in razvoj visceralne debelosti. Metabolni sindrom lahko vpliva tudi na tveganje za nastanek raka endometrija in dojke, osteoporoze, kronične ledvične bolezni, srčno-žilnih zapletov ter zmanjšanja kakovosti življenja v menopavzi. Načrtovano hujšanje, omejitev kalorij in telesna aktivnost so povezani z zmanjšanim tveganjem za bolezen endometrija. Poleg sprememb življenjskega sloga se lahko v primeru odsotnosti kontraindikacij predpiše zdravilo metformin, ki zmanjšuje metabolni sindrom, znižuje raven inzulina pri ženskah po menopavzi in je močan zaviralec proliferacije rakavih celic endometrija. Še vedno pa je pri obvladovanju simptomov in nekaterih posledic menopavze najučinkovitejše hormonsko nadomestno zdravljenje.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, menopavza, metabolni sindrom, metformin, sladkorna bolezen tipa 2

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of associated clinical and metabolic risk factors that predict the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Metabolic Syndrome includes visceral obesity, impaired glucose metabolism, atherogenic dyslipidemia, and arterial hypertension. The increased prevalence of metabolic syndrome in menopause is due to the loss of the proactive role of estrogens and increased androgens in the circulation, resulting in redistribution of body fat and development of visceral obesity. Metabolic syndrome can also affect the risk of breast and endometrial cancer, osteoporosis, chronic kidney disease, cardiovascular diseases and reduce quality of life during menopause. Intentional weight loss, calorie restric-



tion and physical activity are associated with reduced risk of the endometrial pathology. In addition to life-style modifications, the antidiabetic drug metformin may be prescribed when there are no contraindications. Metformin reduces metabolic syndrome, lowers insulin levels in postmenopausal women, and is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation. However, hormone replacement therapy is still the most effective therapy for management of symptoms and complications of menopause.

KEY WORDS:

menopause, metabolic syndrome, metformin, obesity, type 2 diabetes

Metabolni sindrom (MS) je skupek povezanih kliničnih, biokemičnih in presnovnih dejavnikov, ki napovedujejo tveganje za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) in umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov, kot sta npr. miokardni infarkt in možganska kap (4). Dosedanje raziskave so pokazale 60 % povečano tveganje za nastanek MS pri ženskah po menopavzi (5).

2 OPREDELITEV MENOPAVZE IN PRESNOVNIH MOTENJ

2.1 MENOPAVZA

Menopavza je posledica staranja jajčnikov, ki ne ovulirajo več ali proizvajajo zelo malo spolnih hormonov (6). Klinično je naravna menopavza opredeljena kot 12 mesečno obdobje amenoreje, ki sledi zadnji menstruaciji brez drugega patološkega vzroka. Perimenopavza je obdobje, ki zajema čas menopavznega prehoda in prvo leto po menopavzi. Zgodnje pomenopavzno obdobje obsega prvih pet do osem let po menopavzi; sledi mu obdobje pozne pomenopavze, ki traja do konca življenja (7). Menopavzni prehod se začne okoli 40. leta starosti, lahko pa že prej, in ga delimo v zgodnjo in pozno fazo. V zgodnji fazi menopavznega prehoda se spremeni rednost menstrualnega cikla, variacije znotraj desetih zaporednih ciklov so večje kot sedem dni. Za pozno fazo menopavznega prehoda so značilna obdobja amenoreje, ki trajajo 60 dni ali več, cikel postane nereden z variacijami več kot 20 dni med zaporednimi cikli.

Spremembe so posledica postopnega zmanjševanja števila in tudi kakovosti jajčnih foliklov, upad plodnosti pa se pojavi že v starosti okrog 37 let. Manjša skupina foliklov izloča manj estradiola, zato se zaradi negativne povratne zveze okrepi delovanje hipofize. Spodbuda z blago povečanimi serumskimi koncentracijami folikle stimulirajočega hormona (FSH) lahko vzdržuje menstruacijski cikel še nekaj let in znižanje serumske koncentracije estradiola nastopi šele eno do dve leti pred menopavzo. Po 40. letu starosti vse več dominantnih foliklov ne doseže ovulacijske zrelosti. Pojavijo se cikli brez ovulacije, ki se podaljšujejo in vodijo v redke (> 38 dni) in neredne (variacija > 20 dni) menstruacije ali celo v obdobja amenoreje. Ko se zaloge primordialnih foliklov zmanjšajo pod 1000–1500, nastopi menopavza (8). V zgodnji pomenopavzi prevladujejo fiziološki procesi prilagajanja na spremenjeno hormonsko ravnotežje v telesu in na pomanjkanje estrogenov. Serumska koncentracija estradiola postopno pada prvi dve leti po menopavzi do vrednosti, ki je desetkrat manjša kot med ovulacijo. Zmanjša se tudi serumska koncentracija estrona, vendar je njegov relativni padec manjši kot pri estradiolu, samo 50 odstotkov. Obratno kot velja za estradiol, pa serumska koncentracija FSH prvi dve leti po menopavzi še vedno niha in doseže največje vrednosti 5 do 8 let po menopavzi (8).

Nenadna prekinitev proizvodnje hormonov, povezanih z menstrualnim ciklom, vpliva na več organskih sistemov, zlasti na mineralno kostno gostoto (MKG), srčno-žilni sistem, lahko pa celo poveča tveganje za nekatere vrste raka (9). Hormonske spremembe povzročijo simptome in klinične znake, ki jih s skupnim imenom opisujemo kot menopavzni sindrom. V zgodnjem pomenopavznem obdobju prevladujejo vazomotorni simptomi (vročinski oblivi in nočno potenje), motnje spanja, spremembe razpoloženja ter motnje koncentracije in spomina (10). V poznem pomenopavznem obdobju vse bolj izstopajo simptomi in znaki urogenitalne atrofije, ki zajamejo nožnico, zunanje spolovilo in vezivnomišične strukture medeničnega dna. Spremljajo jih tudi spolne motnje z dispareunijo (3). V pomenopavzi izzveni zaščitni učinek estrogenov na žilno steno, prav tako

ALI STE VEDELI?

- Pri ženskah po menopavzi je 60 % povečano tveganje za nastanek metabolnega sindroma.
- Razširjenost metabolnega sindroma pri ženskah po menopavzi se giblje med 32 in 58 %.
- Debelost poveča tveganje za nastanek ginekoloških rakov pri ženskah.

se spremenijo učinki na presnovo lipoproteinov in lipidov. Pospeši se ateroskleroza in z njo narašča delež srčno-žilnih bolezni (SŽB). Pridružijo se jim izgubljanje mišične mase (sarkopenija) in kostnine (osteoporoza) (8).

Prezgodnja menopavza je odpoved delovanja jajčnikov pred 40. letom in se pojavi pri približno 1 % žensk v splošni populaciji (11). Prezgodnja menopavza je lahko idiopatska (brez vzroka) ali pa jo povzročijo določeni vzroki. Nekateri primeri prezgodnje menopavze so povezani z avtoimunskimi ali genetskimi boleznimi, okužbami, pomanjkanjem encimov in MS. Vzroki za povzročeno prezgodnjo menopavzo vključujejo kemoterapijo in ginekološke kirurške posege. Prezgodnja menopavza je povezana s povečanim tveganjem za nastanek MS, SŽB, nealkoholne bolezni jeter (NAFLD) oz. s presnovo povezane maščobne bolezni jeter (MAFLD), možganske kapi, osteoporoze in prezgodnje smrti (12).

2.2 PRESNOVNE SPREMEMBE PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

S staranjem naraščajoča pojavnost SŽB, SB2, arterijske hipertenzije in možganske kapi je povezana z nastankom debelosti in bolje korelira z obsegom pasu kot s samim povečanjem indeksa telesne mase (ITM) (13). Absolutno povečanje telesne mase pri ženskah v perimenopavzi je povezano s staranjem samim in ne z menopavzo (14).

Glede na longitudinalne študije je za prehod v menopavzo značilen premik iz pretežno estrogenega stanja v androgeno stanje zaradi povečanih ravni biološko razpoložljivega testosterona (15). Jajčniki še nekaj let po menopavzi proizvajajo velike količine androgenov, povišane ravni gonadotropinov pa povzročijo izločanje androgenov ob zmanjšani ravni estrogena (16). Z zmanjšano koncentracijo estrogena se zmanjša raven globulina, ki veže spolne hormone (SHBG), poveča indeks prostega androgena in okrepi neravnovesje med estrogenom in androgeni. Povečanje biološko razpoložljivega testosterona lahko povzroči kopičenje maščobe v preadipocitih visceralne maščobe. Visceralni adipociti izražajo več androgenih receptorjev zaradi njihove znižane regulacije z estrogenom. Zaradi znižanja ravni estrogena je tako visceralna maščoba še bolj občutljiva na negativne učinke androgenov. Pojavnost debelosti je večja pri ženskah po menopavzi in je povezana s hitrejšim povečanjem ravni biološko razpoložljivega testosterona; v nasprotju pri ženskah s počasnejšim povečanjem ravni biološko razpoložljivega testosterona opazimo manjše povečanje maščobnega tkiva (17). K temu prispevajo tudi povišane vrednosti FSH, ker so receptorji za FSH izraženi

v visceralnih adipocitih. Študije na živalih so pokazale, da signalizacija teh receptorjev lahko poveča sintezo lipidov v adipocitih in ravni leptina, zmanjša adiponektin v serumu in spodbuja kopičenje maščob (18).

Pri kirurški menopavzi se ravni estrogena in progesterona nenadoma znižajo. Za razliko od spontane menopavze, pri kateri delovanje jajčnikov počasi upada več let, dokler menstruacija popolnoma ne preneha, je nenaden padec ravni estrogena po operaciji lahko povezan z disfunkcijo endotelija, povečanjem aterosklerotičnih lipoproteinov in povečanjem oksidacije lipidov (19). Ženske, ki so imele obojestransko odstranitev jajčnikov pred 50. letom starosti, imajo višjo prevalenco MS kot kontrolne skupine (20).

Glede na opisane patofiziološke mehanizme presnovnih sprememb med najpogostejše presnovne motnje v menopavzi sodijo dislipidemija, motena toleranca za glukozo, inzulinska rezistenca (IR), hiperinzulinemija in SB2, ki so dejavniki tveganja za SŽB. Lahko pride tudi do MS, NAFLD/MAFLD ter različnih karcinomov (21).

2.2.1 Metabolni sindrom

MS ni bolezen, temveč kombinacija dejavnikov, ki povečujejo tveganje za SŽB; obsega visceralno debelost, aterogeno dislipidemijo, hiperglikemijo, IR in arterijsko hipertenzijo (7). Absolutno povečanje telesne mase pri ženskah v perimenopavzi je povezano s staranjem in ne s samo menopavzo (22). Razširjenost MS pri ženskah po menopavzi se giblje med 32 in 58 %, kar je znatno višje kot pri ženskah pred menopavzo (23).

2.2.2 Diagnoza metabolnega sindroma

Na splošno je MS opredeljen na podlagi petih kriterijev: debelost, povečan obseg pasu, arterijska hipertenzija, aterogena dislipidemija, ki vključuje nizek holesterol lipoproteinov visoke gostote (HDL-holesterol) in visoke koncentracije trigliceridov (TG), in hiperglikemija. Po definiciji Mednarodne zveze diabetikov (*International Diabetes Federation*; IDF) so za diagnozo MS bistveni visceralna debelost in dva dodatna kriterija. Leta 2009 so bila merila IDF posodobljena in postala skladna s priporočili ameriškega združenja za srce (*American Heart Association*; AHA) in nacionalnega inštituta za srce, pljuča in kri (*National Heart, Lung and Blood Institution*; NHLBI) (21). Skupina IDF je predlagala dodatne parametre, povezane z MS, ki bi jih bilo treba raziskati. Ta dodatna merila vključujejo ne-normalno porazdelitev telesne maščobe, aterosklerotično dislipidemijo, moteno toleranco za glukozo, IR, vaskularno disregulacijo, provnetna stanja, protrombotična stanja in hormonske dejavnike. Visceralna debelost je nujen pogoj

za definicijo MS, poleg tega pa še dva od naslednjih dejavnikov: aterogena dislipidemija ali prejetje zdravil, ki vplivajo na lipidogram; arterijska hipertenzija ali prejetje antihipertenzivov; ali motena toleranca za glukozo (pri čemer zagovarjajo nižjo mejo kot dosedanje definicije – nivo glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/L).

2.2.3 Patofiziologija metabolnega sindroma

Patofiziologija MS je večfaktorska. Visceralna debelost in IR sta najbolj kritična dejavnika v patofiziologiji MS in njegovih posameznih komponent (24). Visceralna debelost pomeni presežek visceralnega maščobnega tkiva, ki pa ni zgolj zaloga energije, ampak tudi endokrini organ (23), ki izloča številne proteine s pomembno fiziološko oziroma patofiziološko vlogo. Ocenjujejo, da se v maščobnem tkivu tvori preko 1000 faktorjev, ki delujejo avtokrino, parakrino in endokrino. Njihova sinteza ne poteka samo v adipocitih, ampak tudi v drugih celicah – npr. v makrofagih, v prekursorjih adipocitov in v endotelijskih celicah. Visceralno maščobno tkivo sprošča adipocitokine, kot sta leptin in rezistin, vnetne citokine, kot sta interleukin-6 (IL-6) in faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), trombogene faktorje, kot je zaviralec aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1) in vazokonstriktorje, kot je angiotenzin II. Koncentracija leptina v krvi je sorazmerna masi maščobnega tkiva in se bistveno poveša po hranjenju in upade ob stradanju. Leptin ima več bioloških vlog (vpliva na reprodukcijo, na imunski sistem, MKG), vendar je predvsem pomemben pri uravnavanju apetita. Veže se namreč na leptinske receptorje v arkuatnem jedru hipotalamusa in s tem zavira apetit ter spodbuja porabo energije, zato se imenuje tudi anoreksin. Koncentracija leptina v serumu eksponentno narašča z večanjem mase maščobnega tkiva. Kljub temu pri debelih ne pride do zavore apetita, oziroma pride do razvoja selektivne neobčutljivosti na leptin (25). V adipocitih nastajata tudi rezistin in adiponektin. Rezistin povezujejo z nastankom motene tolerance za glukozo, saj njegove visoke koncentracije sovpadajo s povišanjem IR. Zato nekateri menijo, da je rezistin eden od faktorjev, ki povezuje debelost z IR in s SB2 (26). Za razliko od rezistina, je koncentracija adiponektina pri debelosti in IR znižana. Ob izgubi teže in zmanjšanju IR njegova koncentracija naraste (27).

V maščobnem tkivu je zelo aktiven encim aromataza, ki omogoča pretvorbo androstenediona v estron (28). V adipocitih se, kot že omenjeno, tvorijo tudi vnetni citokini, npr. TNF- α , IL-6 in monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1). TNF- α deluje predvsem parakrino, medtem ko ima IL-6 tudi pomemben sistemski vpliv. Njegove visoke koncentracije so povezane z višjimi vrednostmi glukoze

na tešče, kar je lahko posledica povišanega izločanja glukagona ali slabše občutljivosti tkiv na inzulin ali obojega. Zaradi MCP-1 se v maščobno tkivo infiltrirajo makrofagi in druge imunske celice, s čimer se vzpostavi kronično vnetje, ki je ena glavnih komponent z debelostjo povezane IR. Citokini, ki se tvorijo v adipocitih, namreč povzročajo IR v mišicah, jetrih in v drugih tkivih. Nekateri menijo, da do infiltracije maščobnega tkiva z vnetnimi celicami ne pride samo zaradi kemoatraktantov za monocite, ki se tvorijo v adipocitih, ampak tudi zaradi hipoksije maščobnega tkiva in posledične nekroze adipocitov (29). Maščobno tkivo vsebuje tudi nekatere zaščitne citokine, kot so adiponektin, interleukini (IL-10, IL-4, IL-13), antagonist receptorja IL-1 (IL-1Ra) in apelin. Slednji imajo protivnetne ali inzulinsko senzibilizirajoče učinke (30).

Pomembno vlogo v patofiziologiji centralne debelosti in IR ima tudi hiperaktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HHN). Pojav IR v perifernem ciljnim tkivu je sorazmeren s stopnjo povišanja ravni glukokortikoidov – kortizola. Te spremembe lahko povzročijo hiperinzulinemijo in povečano visceralno debelost, kar lahko povzroči dislipidemijo, hipertenzijo, SB2 in končno MS (31).

2.3 S PRESNOVO POVEZANE MAŠČOBNE BOLEZNI JETER

Kopičenje visceralne maščobe je ena od značilnosti NAFLD. NAFLD/MAFLD spremlja približno 30 % splošne populacije, 70 % bolnikov s SB2 in večino bolnikov z debelostjo (32). Prekomerna telesna teža, debelost, dislipidemija, IR, SB2 in sedeč življenjski slog, ki ga spremlja pomanjkanje telesne dejavnosti, ki so tesno povezani z dejavniki MS, so glavni vzroki za trend naraščanja NAFLD/MAFLD po vsem svetu (33). Stopnja NAFLD/MAFLD se pri ženskah v menopavzi poveča na račun debelosti ob spremenjeni porazdelitvi maščobe iz podkožnega v visceralno maščobno tkivo. Poleg tega je ob MS spremenjeno izražanje celičnih proteinov, povezanih z upravljanjem jetrnih lipidov, kar dodatno prispeva k patogenezi NAFLD. Jetrna steatoza pospeši napredovanje NAFLD, saj povzroči jetrno IR, oksidativni stres in vnetje (33). Z estradiolom posredovana genska ekspresija encimov, vključenih v presnovo lipidov, še dodatno poveča dovzetnost za NAFLD/MAFLD (32, 33).

Diagnozo NAFLD postavimo na podlagi prisotnosti jetrne steatoze, potrjene z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami ali histološkim pregledom, ob upoštevanju, da ni čezmernega uživanja alkohola (20 g/dan za ženske) in ob odsotnosti drugih sekundarnih vzrokov za jetrno steatozo

(34). Diagnozo MAFLD postavimo, ko radiološke znake jetrne steatoze spremlja vsaj eno od sledečih stanj: prekomerna telesna teža (debelost), SB2 ali MS (35).

2.4 SARKOPENIJA

Študije so dokazale, da je MS povezan s sarkopenijo. Sarkopenija je zmanjšanje količine in kakovosti skeletnih mišic in mišične funkcije ter je pogostejša pri starejših (36). Skeletne mišice so pomembne pri presnovi glukoze, ki jo uravnava inzulin, izguba mišične mase pa je povezana z IR in MS (36, 37). Izguba skeletnih mišic in intramuskularno kopičenje maščobe povzročata nenormalno krčenje mišic in presnovne nepravilnosti, kar naj bi bilo povezano z različnimi dejavniki, kot so oksidativni stres, vnetni citokini, mitohondrijska disfunkcija in IR (38).

Med sarkopenijo in debelostjo se pojavlja pozitivna povezava. Ko se pusta telesna masa zmanjša, se zmanjša tudi telesna aktivnost ter poveča tveganje za debelost. Povezanost statusa maščobnega tkiva in mišic je privedla do uvedbe novega in pomembnega koncepta, imenovanega sarkopenična debelost (39). Sarkopenična debelost je opredeljena kot stanje, ki ga spremlja zmanjšanje mase skeletnih mišic, mišična oslabelost in povečanje visceralnega maščobnega tkiva (40).

2.5 KARCINOMI, POVEZANI Z METABOLNIM SINDROMOM

Debelost, MS in SB2 so znani dejavniki tveganja za nastanek nekaterih vrst raka (41). Prevalenca MS je bila 40,0 % pri bolnicah z rakom dojke (najbolj pogosta vrsta raka pri ženskah) in zgolj 18,0 % pri tistih v kontrolni skupini (42). Rak endometrija je drugi ginekološki rak z največjo pojavnostjo v svetu (43). Populacijska študija, ki je ocenila globalno breme raka zaradi prekomerne teže in debelosti, je pokazala, da je 63,6 % vseh primerov raka endometrija, dojke in debelega črevesa mogoče pripisati visokemu ITM. Debelost poveča tveganje za nastanek ginekoloških rakov pri ženskah pred menopavzo z ustvarjanjem prokarcinogenega okolja zaradi hiperinzulinemije, IR, kroničnega vnetja in nenadzorovanega izločanja estrogena. To hiperestrogeno in hiperinzulinemično stanje v povezavi z IR poveča tudi biološko uporabnost inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1), ki neposredno vpliva na endometrij, spodbuja proliferacijo in aktivacijo proonkogenega Ras-Raf-z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (Ras-Raf-MAPK) in aktivacijo signalne poti PI3K-AKT-mTOR. Debelost je

povezana tudi s kroničnim vnetnim stanjem, ki ustvarja ugodno rakotvorno okolje preko provnetnih citokinov, kot sta IL-6 in IL-8, ki povečujeta oksidativni stres in povzročata poškodbe DNA znotraj endometrija (44). Za pojav rakavih tvorbo je neodvisno od debelosti pomemben tudi vpliv SB2 preko stimulacije različnih protoonkogenov in tumor supresorskih genov (45).

3 DIAGNOSTIKA PRESNOVNIH MOTENJ PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

3.1 ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED

Značilni simptomi, kot so vročinski oblivi, nespečnost in spremenljivo razpoloženje, vplivajo na kakovost življenja ženske v tem obdobju. Ob pregledu povprašamo bolnico o omenjenih težavah ter o morebitnih boleznih prebavil, ledvic in jeter. Pozorni smo na pojavnost ledvičnih kamnov, zlomov kosti ter uporabo zdravil, kot so glukokortikoidi, antikonvulzivi, ščitnični in spolni hormoni, ter morebitno uporabo zdravil, ki lahko prispevajo k porastu telesne mase. Preverimo uživanje alkohola in kajenje ter prehranske navade. Okvirno ocenimo povprečen dnevni vnos kalcija in obseg telesne aktivnosti. Pomemben je tudi zlom kolka pri starših, še zlasti pred osemdesetim letom, ter drugi osteoporozni zlomi in pojav osteoporoze v ožji družini. Klinični pregled poleg tehtanja vključuje merjenje telesne višine. Zmanjšanje telesne višine za več kot 4 cm od mladosti ali poudarjena torakalna kifoza sta lahko posledica klinično nemih osteoporoznih zlomov vretenc. Posebno pozornost namenimo okvirni oceni mišične moči. Za presejanje na sarkopenijo uporabimo vprašalnik SARC-F (46). Pri pregledu rutinsko ocenimo ITM, OP in krvni tlak (izključitev arterijske hipertenzije). Izmerjeni parametri lahko pomagajo pri zgodnji napovedi tveganja za MS (47).

3.2 LABORATORIJSKE IN SLIKOVNE PREISKAVE

S krvnimi testi v serumu določimo raven glukoze na tešče in lipidogram. Poleg tega opravimo še obremenitveni test z glukozo (OGTT) ali določimo HbA1c. Z uporabo homeostatskega modela inzulinske rezistence (HOMA-IR) ocenimo IR (4).

Slikovne preiskave niso ključnega pomena za diagnosticiranje MS. Lahko se uporabi rentgenska absorpcijometrija



za oceno porazdelitve telesne maščobe, računalniška tomografija ali slikanje z magnetno resonanco za določitev centralne porazdelitve maščobe in magnetno resonančno spektroskopijo za oceno vsebnosti maščobe v jetrih (4). Za oceno MKG uporabimo merjenje z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), ki predstavlja zlati standard za diagnozo osteoporoze pred prvim zlomom, služi pa lahko tudi za spremljanje učinkov zdravljenja. Z DXA izmerimo MKG v področju najpogostejših zlomov (na ledveni hrbtenici, kolku, včasih tudi na podlakti). Diagnozo osteoporoze z DXA po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije lahko postavimo, če pri preiskovanki izmerimo MKG, ki je za 2,5 SD ali več nižja od povprečne maksimalne vrednosti MKG pri mladih belkah. V primeru odklona MKG navzdol med 1 in 2,5 SD gre za osteopenijo (48).

4 PREPREČEVANJE PRESNOVNIH MOTENJ PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

Strategije za preprečevanje presnovnih bolezni pri ženskah po menopavzi vključujejo spremembe življenjskega sloga, kot so telesna dejavnost in prehrana z nadzorovanim vnosom kalorij, bariatrično kirurgijo in zdravila. Načrtovanje prehrane je ključni ukrep pri obvladovanju MS (49). Znano je, da visokokalorična prehrana, bogata z ogljikovimi hidrati in nasičenimi maščobami, povzroča debelost in povečuje pojav visceralne debelosti (50).

Več študij je pokazalo povezavo med prehranskimi vzorci in tveganjem za MS pri ženskah po menopavzi. Framingham-ska prehranska študija je pokazala, da so ženske, ki so zaužile več nasičenih maščob, mononenasičenih maščob in alkohola ter manj vlaknin in mikrohranil, kot so kalcij, selen, vitamin C, vitamin B-6, folat, vitamin E in β -karoten, imele v 12-letnem obdobju 2–3-krat večje tveganje za nastanek trebušne debelosti in MS (49). V presečni študiji 4984 Korejk, starih od 30 do 79 let, je uživanje tradicionalne zdrave prehrane, kot je večji vnos morske hrane, morskih alg, žitaric, mlečnih izdelkov, sveže zelenjave in sadja ter manjše uživanje hitre hrane, živalskih maščob, sladkarij in ocvrte hrane bilo povezano z zmanjšanim tveganjem za MS. Prevalenca MS pri ženskah po menopavzi je bila znatno nižja pri ženskah, ki so uživale tradicionalno zdravo prehrano, kot pri tistih, ki so posegale po zahodnjaški prehrani (51).

Prehrana z nizko vsebnostjo maščob je bila povezana z znižanim diastoličnim krvnim tlakom in zvišanimi ravnmi

HDL-holesterolu (52). Ti rezultati kažejo, da je prehrana pomembna pri preprečevanju MS pri ženskah po menopavzi (33). Dodatno se priporočajo živila, bogata z vitamini D, omega-3 maščobnimi kislinami, antioksidanti, in probiotiki, vendar so za jasnejše dokaze o potencialnih učinkih potrebne nadaljnje raziskave (53).

5 ZDRAVLJENJE PRESNOVNIH MOTENJ PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

Obravnavo posameznih komponent MS je potrebno izvajati v skladu z veljavnimi diagnostičnimi merili ter priporočili za zdravljenje hipertenzije, dislipidemije in motenj presnove glukoze, vključno s SB2.

Menopavzne simptome in znake zdravimo individualno. Pomembno je osveščanje o zdravem načinu življenja s spodbujanjem redne telesne aktivnosti in primerne uravnotežene prehrane. Še vedno pa je najučinkovitejše hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), zato je prvi izbor za srednje močne in zelo izrazite težave. Pod pogojem, da izbrani progestin ne antagonizira delovanja estrogena, lahko HNZ pozitivno vpliva na status maščobne mase in porazdelitev, dislipidemijo in občutljivost za inzulin pri ženskah po menopavzi (54). Predpisovanje HNZ je pod nadzorom ginekologa. HNZ je na trgu v različnih farmacevtskih oblikah (tablete, obliži, pršila, kreme in geli, injekcije, vaginalni obročki) in v različni sestavi. Bistvo zdravljenja je nadomeščanje estrogenov, dodatek progesterona ali ustreznega gestagena pa zaščiti endometrij pred hiperplazijo in karcinomom (kombinirano zdravljenje) (8).

Meta-analiza 107 študij, ki so vključevale 33.315 preiskovank, je pokazala, da ima HNZ ugoden učinek za MS (55). Ob HNZ se je povečala pusta telesna masa in zmanjšala visceralna maščoba, znižal se je HOMA-IR ter zmanjšala pojavnost SB2 pri ženskah po menopavzi, ki prej niso imele SB2. Poleg tega je HNZ znižalo raven glukoze v krvi na tešče in HOMA-IR pri ženskah v menopavzi s SB2 v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Izboljšale so se tudi presnovne funkcije, vključno s lipidogramom. Na splošno je bilo peroralno HNZ učinkovitejše od transdermalnega HNZ. V analizi podskupin je peroralno HNZ povzročilo znatno zmanjšanje PAI-1, medtem ko transdermalno HNZ ni imelo učinka zmanjšanja PAI-1 (55). Učinek HNZ na krvni tlak je bil zanemarljiv. Priporočila opozarjajo, da je potrebno menopavzno hormonsko terapijo (MHT) pri bolnicah z MS uporabljati previdno in da je treba pred začetkom MHT

opraviti temeljito oceno tveganja (55). Poleg tega je učinek MHT na bolezni srca in ožilja še vedno sporen. Glede na rezultate večine sistematičnih pregledov literature in metaanaliz HNZ ne vpliva na incidenco SŽB in ne poveča tveganja za srčno-žilne dogodke (56). Posledično so značilnosti bolnika in čas uvedbe zdravil pomembni dejavniki varnosti HNZ, zato ni priporočljivo uporabljati MHT za preprečevanje SŽB. Skratka, učinek MHT na srčno-žilne bolezni je povezan z individualnimi značilnostmi žensk v menopavzi, kot so starost, ITM in prisotnost MS, ter oblike HNZ, kot sta oralno in transdermalno. Z boljše zasnovanimi študijami je treba zagotoviti nadaljnje dokaze (57).

Kontraindikacije za HNZ so: rak dojke, hormonsko odvisni rak jajčnika, aktivno ali nedavno arterijsko tromboembolično obolenje (koronarna bolezen, možganska kap, tranzitorna ishemična ataka), hiperplazija ali rak endometrija, nepojasnjena krvavitev iz nožnice, predhodna ali obstoječa venska tromboembolija, aktivna bolezen jeter. Sama prisotnost dejavnikov tveganja za nastanek SŽB, kot sta arterijska hipertenzija in SB2, ne pomeni kontraindikacije za HNZ, če so ti dejavniki ustrezno zdravljeni. Tveganje za srčno-žilne bolezni se ne poveča, če HNZ uporabljajo ženske, stare od 50 do 59 let, in če pri začetku jemanja od menopavze ni minilo več kot deset let. Tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov je povečano, vendar manjše pri uporabi transdermalnih oblik HNZ. Pojavnost raka dojk je manjša kot 1/1000 na leto uporabe HNZ, kar je enako tveganju zaradi sedečega načina življenja, debelosti ali pitja ene enote alkohola na dan (8).

5.1 ZDRAVLJENJE Z METFORMINOM

Ženskam, pri katerih ni kontraindikacij, lahko predpišemo tudi metformin. Metformin je učinkovito zdravilo za zdravljenje SB2, ki zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, znižuje raven inzulina, hkrati pa poveča občutljivost za inzulin in pospešuje periferni privzem glukoze v celicah. Tradicionalno se metformin predpisuje tudi ženskam s hiperinzulinemijo in sindromom policističnih jajčnikov v rodni dobi. Pri ostalih stanjih se kljub dokazom zaenkrat metformin še vedno uporablja izven uradno odobrene indikacije (off-label) (58). Poleg antihiperглиkemičnih učinkov ima metformin ugodne pleiotropne učinke na srčno-žilni sistem, NAFLD/MAFLD in rakave bolezni, preučujejo pa tudi njegove ugodne učinke pri številnih drugih boleznih. Raziskave so pokazale, da ima metformin terapevtski potencial pri zmanjšanju velikosti tumorja dojke (59), zmanjšanju tveganja za nastanek debelosti, znižanju ravni testosterona in inzulina pri ženskah po menopavzi in pomaga pri preprečevanju rasti rakavih celic

endometrija (60). Metformin povzroči fosforilacijo endotelijske sintaze dušikovega oksida (angl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) tudi neodvisno od z AMP-aktivirane proteinske kinaze (angl. *AMP-activated protein kinase*, AMPK), in sicer preko povečane aktivnosti receptorja za inzulin in s tem aktiviranja signalne poti PI3K/AKT/mTOR. Povečana sinteza dušikovega oksida prepreči odprtje mitohondrijske prepustne prehodne pore (angl. *mitochondrial permeability transition pore*, mPTP) na mitohondrijski membrani in s tem sproščanja reaktivnih kisikovih spojin (angl. *reactive oxygen species*, ROS) v celico – antioksidativno delovanje (61). Metformin zavira tudi mehanistično tarčo za rapamicin (angl. *mechanistic target of rapamycin*, mTOR), ki je vpletena v proces celične rasti, in sicer preko dveh poti: 1) direktno preko AMPK ali 2) preko aktiviranja signalne poti PI3K/Akt, kar poteka neodvisno od AMPK (62). Eden najpomembnejših pleiotropnih učinkov metformina je zaščitno delovanje na srčno-žilni sistem, saj so ravno srčno-žilne bolezni najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti (v 52 %) pri bolnikih s SB2. V raziskavi »The UK Prospective Diabetes Study« (UKPDS) in nekaj drugih raziskavah so ugotovili, da metformin vpliva na znižanje tveganja za srčno-žilne bolezni in znižanje celokupne umrljivosti (63). Metformin deluje tudi protivnetno, saj zavre provnetne odzive preko neposrednega zaviranja jedrnega faktorja κ B (NF- κ B) (64). Poleg tega metformin deluje tudi antioksidativno. Metformin zmanjša nastajanje ROS v mitohondrijih in zavre nastanek neencimsko glikoziliranih končnih produktov v žilni steni (angl. *advanced glycosylation end product*, AGE) (65). Nekatere raziskave so pokazale, da se protirakavo delovanje metformina posreduje preko vpliva na mikro RNA (miRNA), ki igra pomembno vlogo pri uravnavanju številnih bioloških procesov, kot so celična delitev, diferenciacija, apoptoza, odziv na stres in angiogeneza. MiRNA lahko spodbuja ali zavira napredovanje malignih celic. Metformin lahko preko spodbujanja ali zaviranja izražanja posameznih podtipov miRNA deluje protirakavo (66).

6 SKLEP

Med menopavzo se lahko pojavijo različne presnovne bolezni, zlasti MS in NAFLD/MAFLD. Staranje ženske populacije in naraščajoči problem debelosti v razvitih državah povečujeta pomen MS pri ženskah po menopavzi. Razumevanje povezave med stanjem menopavze in pojavom

MS lahko izboljša diagnostične in terapevtske postopke. Interdisciplinarni pristop endokrinologa in ginekologa je ključnega pomena pri zagotavljanju kakovostne obravnave bolnic. Pri obravnavi bolnic je pomembno preprečevanje presnovnih bolezni, kar se lahko začne že pred nastankom menopavze. Za obvladovanje in preprečevanje MS so pomembne spremembe življenjskega sloga, kot sta dieta z omejenim vnosom kalorij in povečana aerobna telesna aktivnost. V primeru potrjenih bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in dislipidemija, se izvaja zdravljenje z zdravili po veljavnih priporočilih. Pri zdravljenju debelosti, SB2 in IR ima metformin pomembno vlogo. Metformin ima tudi ugodne pleiotropne učinke; najbolj raziskani so učinki na srčno-žilni sistem in protirakavo delovanje, dodatno obeta tudi kot zdravilo proti staranju. V raziskavah na predkliničnih modelih in pri ljudeh metformin zavira staranje in zmanjšuje pojavnost s staranjem povezanih bolezni, kot so nevrodegenerativne bolezni in rak.

7 LITERATURA

1. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022 Apr;158:70–7.
2. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause N Y N*. 2021 Feb 1;28(5):579–88.
3. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Apr;14(4):199–215.
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
5. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):427–36.
6. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009 Aug;30(5):465–93.
7. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1–75.
8. Pfeifer M, Košnik M, Mrevlje F, Štajer D. Modo. In: *Interna medicina*. 4th ed. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 938–47.
9. Gosden RG. Follicular status at the menopause. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1987 Oct;2(7):617–21.
10. Kim S, Lee SB, Hong YJ, Kim Y, Han K, Park JW. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia Int J Headache*. 2022 Apr;42(4–5):376–84.
11. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Jan;3(1):90–5.
12. Yang M, Jiang L, Yao NN. Management of cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: critical quality appraisal of clinical guidelines and algorithm development. *Menopause N Y N*. 2022 Jan 10;29(2):189–99.
13. Canning KL, Brown RE, Jamnik VK, Kuk JL. Relationship between obesity and obesity-related morbidities weakens with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jan;69(1):87–92.
14. Choi D, Choi S, Son JS, Oh SW, Park SM. Impact of Discrepancies in General and Abdominal Obesity on Major Adverse Cardiac Events. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 17;8(18):e013471.
15. Janssen I, Powell LH, Jasielec MS, Kazlauskaitė R. Covariation of change in bioavailable testosterone and adiposity in midlife women. *Obes Silver Spring Md*. 2015 Feb;23(2):488–94.
16. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2008 Jan 1;167(1):78–85.
17. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, et al. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79(6):1335–40.
18. Liu PY, Takahashi PY, Roebuck PD, Veldhuis JD. Age or Factors Associated with Aging Attenuate Testosterone's Concentration-Dependent Enhancement of the Regularity of Luteinizing Hormone Secretion in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct 1;91(10):4077–84.
19. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause N Y N*. 2007 Jun;14(3 Pt 2):562–6.
20. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):377–83.
21. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev*. 2015 Mar;14(1):59–64.
22. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2012 Oct;15(5):419–29.
23. Jouyandeh Z, Nayeibzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Jan 3;12(1):1.
24. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 Apr 20;62(4):362–5.
25. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 2000 Jul;21(3):263–307.
26. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Apr;19(2):81–7.

27. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1784–92.
28. Patel S. Disruption of aromatase homeostasis as the cause of a multiplicity of ailments: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Apr;168:19–25.
29. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):431–53.
30. McGown C, Biredinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):41–58.
31. Esteghamati A, Morteza A, Khalilzadeh O, Noshad S, Novin L, Nakhjavani M. Association of serum cortisol levels with parameters of metabolic syndrome in men and women. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2011 Jun 1;34(3):E131–137.
32. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):335–52.
33. Molina-Molina E, Furtado GE, Jones JG, Portincasa P, Vieira-Pedrosa A, Teixeira AM, et al. The advantages of physical exercise as a preventive strategy against NAFLD in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest*. 2022 Mar;52(3):e13731.
34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90.
35. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Sep;40(9):2082–9.
36. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Nishiguchi S, Higuchi K. Metabolic Syndrome and Sarcopenia. *Nutrients*. 2021 Oct 7;13(10).
37. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct;2(10):819–29.
38. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms Underlying Metabolic Syndrome-Related Sarcopenia and Possible Therapeutic Measures. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 2;20(3).
39. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996 Sep;64(3 Suppl):472S–477S.
40. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693–700.
41. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obes Silver Spring Md*. 2022 Jul;30(7):1323–34.
42. Wani B, Aziz SA, Ganaie MA, Mir MH. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2017 Dec;38(4):434–9.
43. Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, Velasco-Torres Y, Bahena-González A, Montes-Servín E, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Jul 29;22(4):499–510.
44. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–28.
45. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Aug 28;56(9):1413–25.
46. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol*. 2019;10:255.
47. Farahmand M, Bahri Khomamid M, Rahmati M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Aging and changes in adiposity indices: the impact of menopause. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jan;45(1):69–77.
48. Kocjan T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdr Vestn*. 2013;82(4):207–17.
49. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, et al. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):434–41.
50. Drewnowski A, Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1 Suppl):265S–273S.
51. Cho YA, Kim J, Cho ER, Shin A. Dietary patterns and the prevalence of metabolic syndrome in Korean women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2011 Nov;21(11):893–900.
52. Rodriguez-Cano A, Mier-Cabrera J, Balas-Nakash M, Muñoz-Manrique C, Legorreta-Legorreta J, Perichart-Perera O. Dietary changes associated with improvement of metabolic syndrome components in postmenopausal women receiving two different nutrition interventions. *Menopause N Y N*. 2015 Jul;22(7):758–64.
53. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020 Jan 13;12(1).
54. Zuo H, Shi Z, Hu X, Wu M, Guo Z, Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism*. 2009 Aug;58(8):1102–8.
55. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538–54.
56. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1227–31.
57. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022 Oct 8;12(10).
58. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2007 Mar;23(3):146–52.
59. Giles ED, Jindal S, Wellberg EA, Schedin T, Anderson SM, Thor AD, et al. Metformin inhibits stromal aromatase expression and tumor progression in a rodent model of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2018 Jun 14;20(1):50.
60. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Brucato T, Pisanisi P. Life-style and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Feb 1;29(2):119–24.
61. Bromage DI, Yellon DM. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug 14;14(1):109.



62. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):57.
63. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015 Nov 1;471(3):307–22.
64. Isoda K, Young JL, Zirlík A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Mar;26(3):611–7.
65. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 Feb 15;5(1):6.
66. Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):59.

ELEKTRONSKE INFORMACIJE O ZDRAVILU

ELECTRONIC PRODUCT INFORMATION

AVTORICA / AUTHOR:

Katja Pečjak Reven, mag. farm.

*Billeve farmacija vzhod, d. o. o.,
Tržaška cesta 202, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katja.pecjak@billeveast.com



1 UVOD

Informacije o zdravilu vključujejo Navodilo za uporabo za bolnike, Označevanje ter Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravstvene delavce. Ti dokumenti spremljajo vsako zdravilo v Evropski uniji (EU), ki je pridobilo dovoljenje za promet, in se uporabljajo za pravilno predpisovanje ter varno uporabo. Navodilo za uporabo je priloženo v papirni obliki v zunanji ovojni zdravila in ga lahko najdemo tudi v formatu PDF na spletni strani pristojnih organov za zdravila. Trenutni format ni interoperabilen z drugimi elektronskimi zdravstvenimi sistemi, kot so elektronski recept (e-Rx) in elektronski zdravstveni zapis (angl. *electronic health record*, EHR), medtem ko digitalne platforme odpirajo dodatne možnosti za posredovanje informacij o zdravilu v elektronski

POVZETEK

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo zdravila predstavljajo zaskonsko predpisane, znanstveno validirane informacije o zdravilu, ki jih zdravstveni delavci uporabljajo za predpisovanje ter izdajanje in informirajo bolnika ter uporabnika za varno uporabo zdravila. Elektronske informacije o zdravilu so prilagojene za obdelavo v elektronski obliki, ki temeljijo na skupnem elektronskem standardu. Prehod na elektronske informacije o zdravilu prinaša ključen napredek za izboljšanje dostopnosti najnovejših informacij o zdravilu.

KLJUČNE BESEDE:

digitalizacija, elektronske informacije o zdravilu, navodilo za uporabo

ABSTRACT

Summary of product characteristics, labelling and package leaflet represent a medicine's product information which is regulated, scientifically validated information that assists healthcare professionals in prescribing and dispensing and informs patients and consumers about their medicine and its safe use. Electronic product information is adapted for the use in electronic format, based on common electronic standard. Moving toward electronic product information (ePI) intends to improve access to up-to-date product information on medicines.

KEY WORDS:

digitalisation, electronic product information, package leaflet

obliki in zagotavljajo bolnikom ter zdravstvenim delavcem dostop do pravočasno posodobljenih informacij o zdravilu (1).

Elektronske informacije o zdravilu (ePI) so odobrene, zaskonsko predpisane informacije o zdravilu, ki poleg Povzetka glavnih značilnosti zdravila in Navodila za uporabo vključujejo tudi Označevanje. Prilagojene so za obdelavo v elektronski obliki in posredovanje preko spleta, e-platform in v tiskani obliki. Nanašajo se le na posredovanje informacij o zdravilu v elektronski obliki in ne spreminjajo vsebine informacij. Uporabljajo delno strukturiran format, ki temelji na skupnem elektronskem standardu za informacije o zdravilu (1).



Skupni standard temelji na tehničnem standardu (angl. *fast healthcare interoperability resources*, FHIR), ki opisuje obliko zapisa podatkov in elementov ter programski vmesnik za izmenjavo elektronskih zdravstvenih zapisov. Skupni standard je sprejela skupina evropskih regulatorjev za zdravila za zagotavljanje harmoniziranih elektronskih informacij o zdravilih v EU (2).

Pobuda se je začela v podporo digitalni preobrazbi zdravstvenega sistema po vsej EU in zavezi Evropske komisije, da daje prednost inovacijam, ki bodo opolnomočile državljanke in zgradile bolj zdravo družbo. Prav tako je ePI v skladu s trenutnimi prizadevanji Evropske agencije za zdravila (angl. *European medicines agency*, EMA) za digitalizacijo, katerih cilj je čim boljša uporaba razpoložljivih virov in priprava na prihodnje izzive (1).

Vodje pristojnih organov za zdravila (angl. *Heads of medicines agencies*, HMA), EMA in Evropska komisija so leta 2020 objavili ključne smernice za razvoj in uporabo Elektronskih informacij o zdravilu v EU (*Key principles for ePI in the EU*). Ključne smernice izhajajo iz obsežnih razprav in posvetovanj, ki so jih v letih 2018 in 2019 izvedle EMA, HMA in Evropska komisija s predstavniki vseh zadevnih skupin deležnikov: od bolnikov, zdravstvenih delavcev in regulatorjev do farmacevtske industrije (1).

Ključne smernice opisujejo prednosti, ki jih lahko ePI prinese za javno zdravje in s katerimi prispeva k večji učinkovitosti regulatornih postopkov. Pojasnjujejo, kako bo ePI skladen z obstoječim zakonodajnim okvirom: na voljo bo kot odprto dostopna informacija, ki dopolnjuje papirnato navodilo za uporabo. Opisujejo tudi fleksibilen, harmoniziran pristop k implementaciji po vsej EU, delovanje ePI v večjezičnem okolju EU in njegovo povezovanje z drugimi digitalnimi iniciativami na ravni EU in svetovni ravni (1).

Evropska komisija je 26. aprila 2023 predlagala revizijo farmacevtske zakonodaje v EU. Revizija vključuje predlog za novo direktivo in predlog za novo uredbo, ki posodabljata in nadomeščata obstoječo farmacevtsko zakonodajo, vključno z zakonodajo o zdravilih za otroke in redke bolezni. Gre za največjo reformo te zakonodaje v več kot 20 letih, ki obravnava temeljne izzive, saj zdravila, odobrena v EU, še vedno niso dovolj hitro na voljo bolnikom, poleg tega pa niso enako dostopna v vseh državah članicah. Obstajajo velike vrzeli pri obravnavanju neizpolnjenih zdravstvenih potreb redkih bolezni in protimikrobne odpornosti. Tudi visoke cene inovativnih zdravljenj in pomanjkanje zdravil so še vedno velik problem, ki vpliva tako na bolnike kot na sisteme zdravstvenega varstva. Poleg tega pa mora EU, da bi ostala privlačna za naložbe in vodilna v svetu pri razvoju zdravil, svoja pravila prilagoditi digitalni preobrazbi in novim tehnolo-

gijam, zmanjšati birokracijo ter poenostaviti postopke. Nenazadnje pa mora EU v skladu s cilji evropskega zelenega dogovora v novih pravilih upoštevati tudi vpliv proizvodnje zdravil na okolje (3). Tako bo okrepljena digitalizacija olajšala povezovanje regulatornih sistemov in platform po vsej EU ter nudila podporo za ponovno uporabo podatkov, pričakuje pa se tudi, da bo sčasoma zmanjšala stroške uprav (čeprav lahko povzroči enkratne investicijske stroške). Industrija bo na primer zaradi elektronskih predložitvev EMA in pristojnim organom držav članic prihranila stroške. Poleg tega bi morala predvidena uporaba elektronskih informacij o zdravilu (v nasprotju z navodili za uporabo na papirju) prav tako zmanjšati upravne stroške (4).

V reviziji je tudi upoštevano, da imajo države članice različne ravni digitalne pismenosti in dostopa do interneta. Poleg tega se lahko potrebe bolnikov in zdravstvenih delavcev razlikujejo. Zato je nujno, da imajo države članice diskrecijsko pravico pri sprejemanju ukrepov, ki omogočajo elektronsko zagotavljanje informacij o zdravilu, pri čemer je treba zagotoviti, da noben bolnik ni prezrt. Hkrati je potrebno upoštevati potrebe različnih starostnih kategorij in različnih ravni digitalne pismenosti prebivalstva ter poskrbeti, da so informacije o zdravilu zlahka dostopne vsem bolnikom. Države članice bi morale postopoma omogočiti uporabo elektronskih informacij o zdravilu, pri čemer bi morale zagotoviti popolno skladnost s pravili o varstvu osebnih podatkov in upoštevati harmonizirane standarde, razvite na ravni EU (4).

Če se države članice odločijo, da bo moralo biti navodilo za uporabo načeloma na voljo le v elektronski obliki, bi morale zagotoviti tudi, da je na zahtevo in brez dodatnih stroškov za bolnike na voljo tudi papirna različica navodila za uporabo. Prav tako bodo morale zagotoviti, da so informacije v digitalni obliki zlahka dostopne vsem bolnikom, npr. z vključitvijo digitalno berljive črtna kode na zunanjo ovojnino zdravila, ki bi bolnika usmerila na elektronsko različico navodila za uporabo (4).

2 PILOTNI PROJEKT

Farmacevtska industrija, EMA in skupina nacionalnih pristojnih organov so testirali uporabo ePI v enoletnem pilotnem projektu od julija 2023 do avgusta 2024 (2). Pilotni projekt je zajemal zdravila, registrirana po centraliziranem postopku in nacionalnem registracijskem postopku. So-

ALI STE VEDELI?

- Implementacija elektronskih informacij o zdravilih je v predlogu nove farmacevtske zakonodaje.

delujoče države so bile Danska, Nizozemska, Španija in Švedska (2). Za namen pilotnega projekta sta bila izbrana tudi dva področna strokovnjaka iz farmacevtske industrije, med njimi tudi avtorica tega prispevka, ki sta redno sodelovala z EMO – ekipo odgovorno za pilotni projekt ePI, z namenom reševanja sprotnih vprašanj ter rednega testiranja funkcionalnosti orodja za obvladovanje elektronskih informacij o zdravilih.

Cilji pilotnega projekta so bili:

- da se omogoči EMI in nacionalnim pristojnim organom uporabo elektronskih informacij o zdravilu v dejanskih regulatornih postopkih z namenom ocene orodja ePI in poslovnih procesov;
- da se pridobi povratne informacije farmacevtskih podjetij o izkušnjah priprave elektronskih informacij o zdravilih ter da se pridobi povratne informacije ponudnikov informacij o zdravilih z uporabo programskega vmesnika;
- podpora ekipi ePI pri določanju manjkajočih funkcionalnosti orodja in priprave načrta za implementacijo (2).

Projektni dosežki omogočajo:

- podjetjem pripravo in uporabo elektronskih informacij o zdravilu med regulatornimi postopki prek portala za upravljanje življenjskega cikla zdravila (Portal PLM) z orodjem ePI;
- javni dostop elektronskih informacij o zdravilu, ustvarjenih v pilotnem projektu, na portalu in prek programskega vmesnika (2).

Podrobno poročilo z rezultati pilotnega projekta, ki vključuje priporočila za vključitev elektronskih informacij o zdravilu v regulatorne postopke, je EMA objavila 16. decembra 2024 (2).

3 PREDNOSTI ELEKTRONSKIH INFORMACIJ O ZDRAVILU

Implementacija ePI in odstranitev papirnatega navodila za uporabo zagotavlja pomembne prednosti za bolnike, zdravstvene delavce, farmacevtsko industrijo, regulatorje ter za okolje na način, da zagotavlja zadnje posodobljene infor-

macije o zdravilu v dostopni digitalni obliki. Zagotavlja tudi prilagodljivost dobavne verige in je edinstvena priložnost za zmanjševanje in preprečevanje pomanjkanja zdravil, hkrati pa znatno prispeva k okoljski trajnosti (5).

Obstaja veliko različnih interpretacij "elektronskih informacij o zdravilu". Zato je pomembno pojasniti, da se ePI nanaša na informacije o zdravilu v obliki, ki je primerna za elektronsko rokovanje, opisano v Uvodu. Informacije ePI so delno strukturirane, kar pomeni, da vsebuje nekatere strukturirane elemente, npr. dosledne, fiksne naslove in glosar nadzorovanih izrazov kot tudi nestrukturirane elemente, npr. prosto besedilo in grafika. Format, kot so PDF, Word ali druge datoteke s prostim besedilom, se ne štejejo za elektronske informacije o zdravilu, ker ti deležnikom ne prinašajo prednosti, kot so izboljšana dostopnost, možnost iskanja in večjezična zmožljivost (1).

3.1 PREDNOSTI ZA BOLNIKE IN ZDRAVSTVENE DELAVCE

Uvedba ePI ponuja več različnih prednosti, ki neposredno vplivajo na varno uporabo zdravil.

Prvič, ePI zagotavlja, da so posredovane informacije vedno vsebinsko posodobljene in odražajo najnovejšo odobreno informacijo o zdravilu s strani pristojnih organov. Omogoča uporabo različnih formatov, kot so video posnetki in interaktivni elementi, podpira funkcionalnost iskanja in možnost prilagajanja velikosti pisave ali visokega kontrasta zaslona za slabovidne bolnike in zvočne oblike za slepe bolnike in bolnike z nizko stopnjo pismenosti, z namenom izboljšanja razumevanja in dostopnosti informacij o zdravilu glede na potrebe bolnikov (1). Prav tako ePI omogoča boljšo dostopnost navodila za uporabo v bolnišnicah, kjer bolnik največkrat nima možnosti takojšnjega vpogleda.

Poleg tega ePI omogoča učinkovitejšo predstavitev informacij in odpira možnost za personalizirano prilagoditev vsebine za bolnike in zdravstvene delavce ter obveščanje o novih varnostnih informacijah o zdravilu, ki zagotavljajo učinkovito zdravljenje, npr. novo opozorilo glede varne uporabe zdravila (5).

Razpoložljivost s strani pristojnih organov odobrenih ePI bo nadomestila nezanesljive in lažne trditve o zdravilih, ki so pogosto široko razširjene prek spletnih in drugih forumov, kar bo zagotavljalo verodostojni vir znanstvenih in na dokazih temelječih informacij o zdravilu (1).

Odstranjevanje papirnatega navodila za uporabo predstavlja več prednosti, ki neposredno prispevajo k učinkovitosti in trajnosti farmacevtske distribucije in uporabe:



- Prehod na ePI zmanjša tveganje, da se bolniki in zdravstveni delavci zanašajo na zastarele različice informacij o zdravilih, zlasti v primeru varnostnih posodobitev. Poleg tega se lahko poveča razpoložljivost zdravil, zlasti z omogočanjem večjezičnih škatel in lažjo prerazporeditvijo zaloga po državah članicah. Ta pristop omogoča bolj poenostavljene postopke pakiranja in zmanjša logistično obremenitev, povezano s proizvodnjo in distribucijo različnih navodil za uporabo za različne trge, pa tudi zagotavlja, da lahko bolniki dostopajo do informacij o zdravilu, tudi če je besedilo napisano v jeziku, ki ga ne obvladajo. Zato prehod na ePI predstavlja prednost v času izrednih zdravstvenih razmer ter pomanjkanju zdravil in učinkovitejšo preskrbo manjših trgov.
- Ker je ePI strojno berljiva oblika, se lahko te informacije povezujejo z drugimi sistemi, kot so elektronski zdravstveni zapisi in sistemi za elektronsko predpisovanje, kar olajša ciljno posredovanje pravih informacij pravemu bolniku/uporabniku, ko je to potrebno.
- Okoljske koristi so še ena ključna prednost, kot je neposredno zmanjšanje porabe papirja in črnih, ter prispeva k zmanjšanju količine odpadkov in porabe virov, kar je v skladu s širšimi cilji trajnosti (5).

3.2 PREDNOSTI ZA FARMACEVTSKO INDUSTRIJO IN REGULATORNE ORGANE

Iz regulatornega vidika bi lahko prehod na ePI racionaliziralo procese tako v farmacevtski industriji kot pri pristojnih organih za zdravila in bi vodilo do lažjega pregleda, ocenjevanja, odobritve ter posredovanja informacij o zdravilu.

Trenutno informacije o zdravilih vsebujejo isto besedilo, ki se nahaja na več mestih, od katerih je potrebno spremeniti vsako posebej v primeru posodobitve informacij. Po uvedbi ePI bi lahko avtomatizirani sistemi istočasno spremenili ali označili spremembo na vseh lokacijah, kjer se ta nahaja, kar vodi do hitrejših posodobitev in zmanjša tveganje vnosa napak, npr. sprememba naslova imetnika dovoljenja za promet z zdravilom bi lahko bila izvedena sočasno in samodejno (1).

Elektronske informacije o zdravilu bodo zagotovile možnost analize informacij in s tem omogočale študijo značilnosti zdravil za namen izboljšanja znanja o zdravilih (1).

Akademiki, farmacevtska industrija in drugi raziskovalci bodo lahko lažje dostopali do informacij o zdravilih za namen študij o zdravilnih učinkovinah, indikacijah, ciljnih populacijah, neželenih učinkih in številnih drugih. V prihod-

nosti bi bilo mogoče uporabiti ePI za analizo vseh sprememb v preteklosti ter za ugotavljanje, kako so se informacije posodabljele, s čimer bi lažje napovedovali prihodnje trende (1).

Pobuda trenutno poteka tudi v drugih državah sveta (ZDA, Avstralija, Japonska in druge), saj z digitalizacijo in standardizacijo informacij o zdravilih, ePI podpira varnost bolnikov, dostopnost zdravil, boljše usklajevanje regulatornih zahtev, prispeva k harmonizaciji na globalni ravni ter doprinese k javnemu zdravju.

4 IZZIVI IMPLEMENTACIJE ELEKTRONSKIH INFORMACIJ O ZDRAVILU

Za farmacevtsko industrijo eden izmed izzivov predstavlja morebitna neharmonizirana implementacija ePI (predvsem navodila za uporabo) po državah članicah, saj trenutni predlog revidirane farmacevtske zakonodaje, predvideva odločitev posamezne države članice glede časovnice za implementacijo (5).

Pripravljenost državljanov EU na uporabo elektronskih informacij o zdravilih podpira spodbudna statistika Eurostata, ki razkriva, da je dostop do interneta med državljani EU (vsaj enkrat na teden) leta 2023 znašal 90 % (72 % leta 2014) in še naprej narašča (6). Ta trend naj bi se znatno povečal v prihodnjih letih, pri čemer projekcije kažejo, da se bo do leta 2034 odstotek državljanov EU, ki bo imel redni dostop do interneta, na splošno povečal na 97 % in na 87 % med osebami, starimi od 65 do 74 let. Statistični podatki Eurostata poleg dostopa do interneta kažejo tudi, da je imelo leta 2023 skoraj 90 % državljanov EU osnovne digitalne spretnosti na vsaj dveh področjih (6). Takšne projekcije kažejo na zmanjševanje digitalnega razkoraka med državami članicami, s poudarkom na možni harmonizirani implementaciji elektronskega navodila za uporabo kot primarnega vira informacij o zdravilu (5).

Kljub pozitivnim projekcijam dostopa do interneta in digitalni pismenosti državljanov EU, farmacevtska industrija ostaja zavezana zagotavljanju dostopnosti navodil za uporabo za vse bolnike, zato meni, da je trenutno najboljša rešitev tiskanje navodila za uporabo ob izdaji zdravila v primeru, ko je navodilo za uporabo na voljo le v elektronski obliki. Farmacevtska industrija predlaga tri različne možnosti brezplačnega tiskanja navodila za uporabo, ki so lahko osnova za nadaljnje pogovore z drugimi deležniki:

1. tiskanje s strani strokovnega delavca, npr. v lekarni, zdravstveni ustanovi, ustanovi za nego bolnikov ali v domu starejših občanov,
2. tiskanje v samopostrežnem kiosku v sklopu lekarne, maloprodaje, zdravstvene ustanove ali bolnišnice ali
3. tiskanje v samopostrežnem kiosku na primerni javni lokaciji (5).

5 SKLEP

V primerjavi s tiskanim navodilom za uporabo lahko elektronsko navodilo bolnikom/uporabnikom prinese številne prednosti, in sicer:

- zagotavljanje najsodobnejših informacij o varnosti zdravila, učinkovitosti in načina uporabe,
- možnost izbire različnih jezikovnih različic,
- možnost branja informacij v različni velikosti pisave,
- boljšo dostopnost do nekaterih zdravil zaradi pomanjkanja v določenih državah članicah; ePI, ki so na voljo v več jezikih EU, bodo proizvajalcem omogočile enostavno premikanje zaloge zdravil iz ene države v drugo.

V kolikor bodo bolniki želeli tiskano obliko navodila za uporabo, bodo dostopali do najnovejših informacij v jeziku po lastni izbiri (v kolikor bo na voljo), saj bo vir tiskanja ePI o zdravilu. Odstranitev papirnatega navodila iz embalaže zdravila bo prav tako prinesla koristi za okolje in potencialno povečala razpoložljivosti zdravil.

Z razvojem tehnologij bodo lahko tudi bolniki/uporabniki izkoristili dodatne funkcije elektronskega navodila za uporabo, kot so:

- uporabniku prijazni vmesniki, ki podpirajo in motivirajo bolnike za branje in razumevanje informacij v navodilu za uporabo,
- iskalne funkcije za hiter dostop do določene vsebine,
- nadaljnje funkcije dostopnosti za uporabnike z različnimi sposobnostmi, npr. pretvorba besedila v slišno obliko, prilagodljiva velikost pisave/povečava,
- dodatno informativno gradivo, ki ga je potrdil pristojni organ za zdravila, npr. navodila za uporabo v video formatu,
- vgrajena elektronska obvestila o varnostnih opozorilih, npr. nove informacije o neželenih učinkih,
- prilagajanje informacij, relevantnih za posameznega bolnika.

Zato je pomembno, da vsi deležniki hkrati sodelujejo in se dogovarjajo glede načinov zagotavljanja tiskanih navodil

za uporabo pri reševanju vprašanj digitalne pismenosti in dostopa, tako da bodo lahko bolniki/uporabniki čez čas v celoti izkoristili prednosti elektronskih navodil za uporabo.

6 LITERATURA

1. *Electronic product information for human medicines in the EU: key principles. A joint EMA-HMA-EC collaboration [Internet]. European Medicines Agency: 29/01/2020. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/electronic-product-information-human-medicines-european-union-key-principles_en.pdf*
2. *European Medicines Agency. Electronic Product Information (ePI) [Internet]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements/electronic-product-information-epi>*
3. *European Commission. European Health Union: Commission proposes pharmaceuticals reform for more accessible, affordable and innovative medicines [Internet]. Bruselj: European Commission, 26. april 2023, Press release. Dostopno na: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_23_1843*
4. *European Union. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC [Internet]. Bruselj, 26.4.2023, COM/2023/192 final. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52023PC0192>*
5. *Inter-Association Task Force (IATF). Position Papers on Electronic Product Information (ePI). AESGP, Medicines for Europe, EFPIA: Januar 2025 [Internet]. Dostopno na: <https://www.efpia.eu/media/2sgl2zyh/iatf-position-papers-on-epi.pdf>*
6. *Eurostat Database. Digital economy and society (isoc) [Internet]. Dostopno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/explore/all/science?lang=en&subtheme=isoc&display=list&sort=category>*



JAZMP



POROČAJTE NEŽELENE UČINKE ALI RESNE ZAPLETE

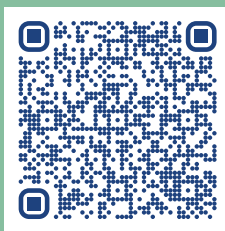
SKUPAJ ZA VARNO UPORABO

Enostavno preko spletnih obrazcev

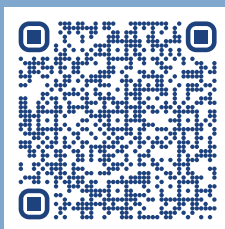
ZDRAVILA



MEDICINSKI PRIPOMOČKI



Vaše poročilo lahko pomaga izboljšati varnost bolnikov
in prispeva k učinkovitejšemu nadzoru nad tveganji.



BODITE OBVEŠČENI

FARMAKOVIGILANČNI BILTEN

Prejemajte pomembne
informacije o varnosti
zdravil neposredno
v svoj e-nabiralnik,
do 4-krat letno

NAROČITE SE



VEČ INFORMACIJ

www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/
www.jazmp.si/medicinski-pripomocki/vigilanca-medicinskih-pripomockov/

INTEGRATIVNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU: ODKRIJTE CELOSTNO HOMEOPATIJO

INTEGRATIVE APPROACH OF HEALING: DISCOVER HOLISTIC HOMEOPATHY

AVTORICA / AUTHOR:

dr. Maruša Hribar, mag. farm.

Baronesavital, Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marusa.hribar@baronesavital.com



1 UVOD

Integrativna medicina je za zdravstveni sistem izziv, saj priznava povezavo med telesnim zdravjem, duševnim blagostanjem in celostnim zdravljenjem (1, 2). Integrativna medicina vključuje tako konvencionalne kot komplementarne

POVZETEK

Homeopatija se zdravljenja loteva celostno in pacienta obravnava kot posameznika, zato pomembno prispeva h kakovostni zdravstveni obravnavi vseh skupin ljudi. Značilnost homeopatskih zdravil je, da se lahko predpišejo prilagojeno posamezniku. Homeopatsko zdravilo se izbere glede na telesne, čustvene in miselne simptome, ki jih pacient opiše homeopatu ali jih opazi njegova okolica. Homeopatsko zdravljenje je lahko primarno ali dopolnilno v sodelovanju s konvencionalno medicino. V tem članku podajamo stanje vključevanja homeopatije v javni zdravstveni sistem v Evropi in po svetu ter ga primerjamo s stanjem v Sloveniji. Homeopatija je strokovno podkrepljena s kliničnimi znanstvenimi študijami, ki potrjujejo, da gre za znanstveno dokazano kakovostno strokovno obravnavo.

KLJUČNE BESEDE:

homeopatija, integrativna medicina, individualizirana medicina, raziskave v homeopatiji, strategija Svetovne zdravstvene organizacije

ABSTRACT

Homeopathy represents a holistic approach to treatment and considers the patient as an individual, making a significant contribution to quality healthcare for all groups of people. A characteristic of homeopathic remedies is that they can be prescribed tailored to the individual. A homeopathic remedy is chosen that matches the person's physical, emotional, and mental symptoms solely based on the symptoms reported by the patient or observed by those around them, representing a personalized approach to treatment. It can serve as primary or complementary treatment in collaboration with conventional medicine. In this article, we present the state of integration of homeopathy into the public health space in Europe and worldwide, comparing it with the situation in Slovenia. Homeopathy is professionally supported by clinical scientific studies that confirm it as scientifically proven quality professional work.

KEY WORDS:

homeopathy, integrative medicine, personalized medicine, research in homeopathy, World Health Organization strategy



ALI STE VEDELI?

- Homeopatija je stara več kot dvesto let in jo uporablja več kot petsto milijonov ljudi po vsem svetu, zaradi česar je ena najbolj priljubljenih oblik komplementarne in integrativne medicine.
- V Indiji imajo več kot tristo homeopatskih medicinskih fakultet z več kot 250.000 zdravniki homeopati. Njihovo ministrstvo za zdravje sodeluje z ministrstvom za ajurvedo, jogo, unani, siddho in homeopatijo – AYUSH.
- Homeopatija se uporablja tudi za zdravljenje živali. Veterinarji in lastniki hišnih ljubljencev pogosto uporabljajo homeopatska zdravila za zdravljenje kožnih težav, prebavnih motenj, travmatskih poškodb, stresnih stanj in alergij.
- Homeopatska sekcija SFD vsako leto obeleži svetovni teden homeopatije (10.–16. april) v spomin na rojstvo ustanovitelja homeopatije dr. Samuela Hahnemanna.

terapije in ponuja celovit okvir za obravnavanje kompleksnih potreb posameznikov. Pomaga lahko tudi preventivno in nas hkrati uči zavedanja tega, kako se počutimo in kaj se nam dogaja. Ko nastopi kronična bolezen, je pogosto potrebna bolj kompleksna pomoč. Posledic ne doživlja le bolnik, temveč vsa družina in družba.

2 HOMEOPATIJA KOT DEL INTEGRATIVNE IN PERSONALIZIRANE MEDICINE

Homeopatija je holistična metoda zdravljenja, kar pomeni, da človeka obravnava celostno (3). Po definiciji je terapevtska metoda, ki uporablja razredčena in dinamizirana zdravila, upoštevajoč zakon podobnosti, ki ga je prvi opisal ustanovitelj dr. Samuel Hahnemann leta 1810 v svoji knjigi *Organon umetnost zdravljenja* (4). Zakon podobnosti pravi, da se lahko vsaka farmakološko aktivna spojina, ki pri zdravem človeku povzroča karakteristične bolezenske znake, uporablja v minimalnih odmerkih za zdravljenje bolnikov s podobnimi ali enakimi znaki. Homeopatska zdravila so izdelana iz rastlin, živali ter drugih organskih in anorganskih snovi. Za zdravljenje se uporabljajo enokomponentna zdravila ali homeopatske mešanice, ki ustrezajo telesnim, čustvenim in miselnim simptomom. Po šestem členu *Organona* se namreč homeopatsko zdravilo izbere

izključno na podlagi simptomov, ki jih opiše pacient ali jih opazi njegova okolica, kar pomeni individualen pristop k zdravljenju. Homeopatska zdravila dajo telesu informacijo za samozdravljenje in ta proces podprejo. Ne predpisujejo se na podlagi diagnoze, temveč so prilagojena celotnemu človekovemu zdravstvenemu stanju, konstituciji in miazmom (5). Miazmi označujejo nagnjenosti, ki vplivajo na posameznikovo zdravje in lahko vodijo do različnih bolezni. Izhajajo iz Hahnemannove teorije, da imajo ljudje prirojene ali pridobljene nagnjenosti, ki jih lahko zunanje okoliščine ali notranji dejavniki, kot so stres, čustveni pretresi ali slabe življenjske navade, okrepijo. Miazmi se uporabljajo kot pomemben dejavnik pri zdravljenju kroničnih bolezni (6).

Homeopatija ima lahko tudi preventivno vlogo ter se osredotoča na krepitev telesnih in duševnih sposobnosti, da se bolezen prepreči, še preden se pojavi (7). Homeopatska zdravila krepijo imunski sistem in okrepijo telo, da je bolj odporno proti okužbam in boleznim. Uporabljajo se tudi pri zmanjševanju stresa, tesnobe in pri težavah z nespečnostjo, kar lahko pripomore k splošnemu zdravju in preprečevanju številnih bolezni, povezanih s stresom (8). Nekatera homeopatska zdravila se uporabljajo preventivno za obvladovanje kroničnih bolezni, da se prepreči njihov napredek ali poslabšanje. Homeopatija nas hkrati tudi uči, da smo pozorni na to, kako se počutimo in kaj se nam dogaja. Ljudje najpogosteje poiščejo pomoč v homeopatiji takrat, ko jim konvencionalno zdravljenje ne da zadovoljivih rezultatov, poleg tega pa so zaskrbljeni zaradi neželenih učinkov nekaterih klasičnih zdravil. Nekateri se za homeopatsko zdravljenje odločijo tudi zaradi celostnega pristopa, cenovne ugodnosti in varnosti.

Homeopatija se uvršča med komplementarne in integrativne metode zdravljenja (9), ki vključujejo še akupunkturo, tradicionalno kitajsko medicino, aromaterapijo, naturopatijo, refleksoterapijo, jogo in drugo. Pacienta obravnavajo holistično in imajo nanj celovit pogled, ki vključuje telesno, miselno, čustveno in duhovno blagostanje. Holistični in integrativni pristopi, ki temeljijo na dokazih, spodbujajo in se zavzemajo za združevanje s konvencionalno medicino (10). Sodelovanje med ponudniki zdravstvenih storitev iz različnih disciplin je značilnost integrativne medicine, ki zagotavlja, da so načrti zdravljenja prilagojeni individualnim potrebam in željam vsakega posameznika. Literatura navaja, da lahko združevanje uradnega zdravljenja s komplementarnimi terapijami izboljša obvladovanje simptomov in kakovost življenja (11). Poleg tega daje integrativna medicina velik podarek spremembam življenjskega sloga, zmanjševanju stresa in tehnikam sproščanja, kar pripomore k preprečevanju kroničnih bolezni.

Kljub obetajočemu potencialu se integrativna medicina srečuje s številnimi izzivi, in sicer s standardizacijo praks, zagotavljanjem usposobljenosti zdravnikov in vzpostavitvijo baze študij, ki temeljijo na dokazih (angl. *evidence based studies*).

3 HOMEOPATIJA V EVROPI IN PO SVETU

V Evropi in po svetu deluje več strokovnih organizacij, ki podpirajo in promovirajo homeopatijo, tako v smislu izobraževanja in raziskav, ter si prizadevajo za vključitev homeopatije v državne zdravstvene sisteme.

3.1 SVETOVNA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA

Slovenija je članica Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Ta je leta 2002 izdala prvo strategijo za tradicionalno in komplementarno medicino za obdobje 2002–2005 (12) ter konec leta 2013 že drugo za obdobje 2014–2023 (13), v kateri je vključena tudi homeopatija. SZO ugotavlja, da uporaba nekonvencionalnih metod zdravljenja v razvitih državah strmo narašča, zato pripravlja že tretjo svetovno strategijo za tradicionalno medicino za obdobje 2025–2034 (14).

V Indiji imajo več kot tristo homeopatskih medicinskih fakultet z več kot 250.000 zdravniki homeopati in tudi ministrstvo za ajurvedo, jogo, unani, siddho in homeopatijo – AYUSH (angl. *Ayurveda, Yoga, Unani, Siddha, Homeopathy*), ki se zavzema za vpeljavo holističnih pristopov zdravljenja v javno zdravstvo (15). Z državno podporo AYUSH spodbuja raziskave in inovacije za okrepitev baze študij, ki temeljijo na dokazih, ima mednarodne programe izmenjave in podpisane sporazume o sodelovanju. V okviru ministrstva AYUSH deluje raziskovalna homeopatska organizacija CCHR (angl. *Central council homeopathy research*), ki opravlja zelo kakovostne raziskave na področju homeopatije (16).

3.2 EVROPSKI ODBOR ZA HOMEOPATIJO

Evropski odbor za homeopatijo (angl. *European comitee for homeopathy*, ECH) združuje zdravnike, zobozdravnike, farmacevte in veterinarje, ki so se specializirali s področja homeopatije, in deluje v 25 državah EU. Cilji ECH so promovirati znanstveni razvoj homeopatije, zagotavljati visoke

standarde izobraževanja s področja homeopatije, izmenjava homeopatskih praks, uskladitev poklicnih standardov in homeopatske prakse v državah EU, zagotavljanje visoke kakovosti homeopatske obravnave v medicinskem kontekstu in vpeljava homeopatije v evropski zdravstveni sistem (17). Končni cilj ECH je celostna vključitev homeopatije v evropski zdravstveni sistem, saj čedalje več prebivalcev EU zanima homeopatija znotraj uradne zdravstvene oskrbe. Odbor ECH promovira homeopatijo kot del komplementarne in integrativne medicine. Njegovi odbori vključujejo strokovnjake z različnih področij, ki pomagajo pri razvoju znanstvenih temeljev homeopatije.

Odbor ECH ima različne pododbore. Dokumentacijski je usmerjen k lažji dostopnosti do informacij o homeopatiji, ki so sicer dostopne v knjižnicah in dokumentacijskih centrih po Evropi. Izobraževalni pododbor je izdal priporočila o izobraževalnih smernicah za evropski program izobraževanja za zdravnike in farmacevte. Pododbor za farmacijo se zavzema za dostopnost homeopatskih zdravil, zakonodajo in uskladitev lokalne zakonodaje z evropsko ter za izobraževanje farmacevtov. V okviru ECH je aktiven tudi pododbor na področju sodelovanja z uporabniki in uporabnicami homeopatije (angl. *European federation of homeopathic patients' associations*), katerega delovanje je pomemben del ECH. Ključnega pomena je, da pri dialogu, razvoju in oza-veščanju o homeopatiji sodelujejo vsi dejavniki civilne družbe – tako stroka kot nevladne organizacije in zainteresirana javnost. Takšen način delovanja zajema množico različnih potreb in usmeritev znotraj celostnega homeopatskega zdravljenja. Raziskovalni pododbor se ukvarja z raziskovalnimi projekti in protokoli, zagotavlja, da so na voljo ustrezni protokoli in strokovna mnenja za raziskave, usmerjen je tudi k izboljšanju kakovosti raziskovalnih projektov v homeopatiji. Sodeluje z mednarodno skupino za raziskovanje učinkov zelo majhnih odmerkov in velikih razredčitev (angl. *International research group on very low dose and high dilution effects*, GIRI) (18). Novembra 2024 je bila v Ljubljani konferenca GIRI na temo znanosti v homeopatiji in emergentnih lastnosti vode ter razkrivanja novih perspektiv za svetovno zdravje (angl. *Science of homeopathy and emergent properties of water. Unveiling new perspectives for global health*). Seznanili smo se z najnovejšimi raziskavami.

3.3 MEDNARODNO ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV HOMEOPATOV

Mednarodno združenje zdravnikov homeopatov (lat. *Liga medicorum homeopathica internationalis*, LMHI) je ena izmed najstarejših in najprepoznavnejših organizacij, ki po-



vezuje homeopatske strokovnjake po svetu iz več kot sedemdesetih držav in je bila ustanovljena leta 1925 (19). Spodbuja in podpira uporabo homeopatije v medicini in veterini, organizira kongrese in izobraževalne aktivnosti ter spodbuja raziskave.

4 HOMEOPATIJA V SLOVENIJI

V Sloveniji je več institucij in društev, ki se posvečajo izobraževanju in razvoju homeopatije ter se zavzemajo za njeno integracijo v javni zdravstveni sistem.

4.1 LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE

Lekarniška zbornica Slovenije (LZS) se zavzema za izobraževanje ter daje pripombe in predloge na zakonodajo s področja homeopatije. Od leta 2006 neprekinjeno organizira osnovna izobraževanja iz homeopatije, ki jih je po podatkih LZS z izpitom uspešno končalo že 409 magistrov farmacije. Osnovno izobraževanje traja eno leto (12 modulov), nadaljevalno pa je organizirano enkrat na leto in je namenjeno poglobljanju znanja iz homeopatije. Zakon o lekarniški dejavnosti v petem odstavku 81. člena določa, da je »pooblaščen oseba za svetovanje in izdajo homeopatskih zdravil magister farmacije z dodatnimi specialnimi znanji homeopatije« (20).

4.2 HOMEOPATSKA SEKCIJA PRI SLOVENSKEM FARMACEVTSKEM DRUŠTVU

Homeopatska sekcija pri Slovenskem farmacevtskem društvu trenutno vključuje 125 magistrov farmacije z dodatnimi znanji iz homeopatije in se zavzema za njihovo izobraževanje. Homeopatska sekcija je vzpostavila register magistrov farmacije z dodatnimi znanji iz homeopatije in ga redno posodablja. Zavzema se tudi za ozaveščanje javnosti o homeopatiji. Vsako leto organizira enodnevni simpozij z različnimi tematikami in se povezuje s kolegi iz tujine. Prav tako vsako leto zaznamuje svetovni teden homeopatije kot spomin na rojstvo ustanovitelja homeopatije dr. Samuela Hahnemanna (21). Organizira tudi različne aktivnosti za ozaveščanje javnosti.

4.3 SLOVENSKO HOMEOPATSKO DRUŠTVO

Slovensko homeopatsko društvo združuje zdravnike in zobozdravnike, ki jih zanima homeopatija in bi si želeli pridobiti ali izpopolniti znanje o homeopatiji in homeopatskem načinu zdravljenja (22). Organizira osnovno in nadaljevalno izobraževanje za zdravnike, zobozdravnike in farmacevte po standardih ECH. Društvo ima akreditacijo ECH za izvajanje programov in preverjanje znanja iz homeopatije za zdravnike v Sloveniji. Triletno podiplomsko izobraževanje in usposabljanje potekata v obliki vikend seminarjev s teoretičnim in praktičnim delom. Na koncu triletnega izobraževanja zdravniki opravijo zaključni izpit in pridobijo evropsko diplomu iz homeopatije ECH. Društvo se zavzema za ureditev zakonskega statusa homeopatije v državi, da bi bila del institucionalne zdravstvene dejavnosti. Aktivno je tudi pri ohranjanju in razvijanju kulturne in zgodovinske dediščine homeopatije na Slovenskem. Je institucionalni član Mednarodnega združenja zdravnikov homeopatov in ECH.

Zakon o zdravilstvu kot pravni vir določa, da lahko homeopatsko zdravljenje ponujajo le osebe z diplomom medicinske fakultete, z znanjem iz homeopatije in veljavno licenco, pridobljeno po tem zakonu (23).

4.4 JAVNA AGENCIJA ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE PRIPOMOČKE

Registracijo homeopatskih zdravil ureja Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije. Predpisovanje, magistralno pripravo, izdajanje in prodajo homeopatskih zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini ureja Zakon o zdravilih (24). Registracija homeopatskih zdravil poteka skladno s slovensko in evropsko zakonodajo. Homeopatska zdravila za uporabo v humani medicini podrobneje ureja Pravilnik o homeopatskih zdravilih za uporabo v humani medicini (25). Homeopatska zdravila so del Evropske farmakopeje in urejena z Direktivo 2001/83/ES (26). Na slovenskem trgu ima leta 2025 dovoljenje za promet 117 homeopatskih zdravil.

4.5 SLOVENSKO VETERINARSKO HOMEOPATSKO DRUŠTVO

Slovensko veterinarsko homeopatsko društvo skrbi za ozaveščanje in izobraževanje veterinarjev ter lastnikov živali s področja veterinarske homeopatije (27).

5 RAZISKAVE V HOMEOPATIJ

Homeopatija je področje, ki vzbuja veliko zanimanja in je predmet številnih razprav. Število kakovostnih raziskav nenehno raste. Leta 2024 je bil v reviji *Homeopathy* objavljen članek *Vpogled v desetletje vrhunskih raziskav v homeopatiji* (angl. *Cutting edge in homeopathy*), v katerem so predstavljeni najnovejši dosežki in raziskave (28).

Druga raziskava je prikazala sistematičen pregled razširjenosti dvanajstmesečne uporabe homeopatije med splošno populacijo, izvedeno v enajstih državah (ZDA, Združeno kraljestvo, Avstralija, Izrael, Kanada, Švica, Norveška, Nemčija, Južna Koreja, Japonska in Singapur). Raziskava je pokazala, da je uporaba homeopatskih zdravil majhna, a zajema pomemben delež splošne populacije. To vključuje obiske pri homeopatih in nakup homeopatskih zdravil brez recepta (29).

Podatki iz ameriške nacionalne zdravstvene ankete (angl. *National health interview survey*), ki jih je analizirala ekipa na Harvardu, kažejo, da homeopatijo uporablja približno sedem milijonov Američanov na leto; predvsem pri okužbah zgornjih dihal in vnetju ušes (30).

5.1 KLINIČNE RAZISKAVE

Izsledki raziskav kažejo, da uporaba homeopatskih zdravil v medicinski praksi zmanjšuje uporabo nekaterih konvencionalnih zdravil. Največja do zdaj objavljena primerjalna študija učinkovitosti homeopatije je EPI3 (31). Nacionalno študijo v Franciji je koordiniral Oddelek za farmakoepidemiologijo na Univerzi v Bordeauxu in je vključevala 6379 bolnikov v 804 zdravstvenih ustanovah. Primerjali so rezultate zdravljenja bolnikov, ki so jih zdravili klasični zdravniki, homeopatski zdravniki ter zdravniki, ki so vključevali obe praksi pri boleznih mišično-skeletnega sistema, okužbah zgornjih dihalnih poti, motnjah spanja, anksioznosti in depresiji. Bolniki, ki so jih zdravili zdravniki homeopati, so imeli podobno klinično sliko bolezni, vendar so jemali približno polovico manj nesteroidnih protivnetnih zdravil v primerjavi s konvencionalno zdravljenimi bolniki. Homeopatsko zdravljeni bolniki so imeli manj neželenih učinkov, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (32).

Druga študija v nizu EPI3 je dala podoben rezultat in pokazala, da so bolniki, ki so se posvetovali z družinskimi zdravniki s homeopatsko licenco, uporabili veliko manj antibiotikov in antipiretikov/protivnetnih zdravil za okužbe

zgornjih dihalnih poti kot tisti, ki so obiskovali družinske zdravnike, ki predpisujejo konvencionalna zdravila (33). Ta ugotovitev je za javno zdravje pomembna, saj je protimikrobna odpornost velik svetovni problem in bi lahko strategija s homeopatskimi zdravili prispevala k njenemu zmanjšanju (34).

Študija EPI3 je homeopatsko učinkovitost pokazala tudi pri zdravljenju anksioznosti, depresije in motnjah spanja (35).

5.2 FARMAKOEKONOMSKE ŠTUDIJE

Trichard in sodelavci so primerjali antibiotični protokol zdravljenja s homeopatskim protokolom zdravljenja v medicinski praksi pri obvladovanju ponavljajočega se akutnega rinfaringitisa pri 499 otrocih, starih od 18 mesecev do štiri leta. Družinski zdravniki, ki so uporabljali homeopatijo, so dosegli podobne rezultate pri klinični učinkovitosti, manj je bilo zapletov pri zdravljenju, starši pa so imeli manj bolniških odsotnosti (36, 37).

5.3 MOLEKULARNE IN BIOLOŠKE RAZISKAVE

Literatura navaja biološko delovanje homeopatskega zdravila *Gelsemium sempervirens* na celični ravni nevrnske celice. *Gelsemium sempervirens* 5 CH je spodbujal nastanek alopregnanolona, ki je močan modulator receptorja γ -aminomaslene kisline (GABA) in povečuje učinke nevrotransmitorja GABA, kar vodi do anksiolitičnega in sedativnega učinka. Živčne celice so v prisotnosti *Gelsemium sempervirens* 5 CH sintetizirale petkrat več alopregnanolona. Raziskava je pokazala, da *Gelsemium sempervirens* učinkuje na celični ravni, farmakološko kot anksiolitik in analgetik ter da bi lahko kot modulator receptorja GABA zmanjševal tesnobo in bolečino (38).

5.4 BAZIČNE RAZISKAVE

Bazične raziskave se ukvarjajo z mehanizmom delovanja homeopatskih zdravil in uporabljajo fizikalno-kemične analize. V dvanajstih neodvisnih raziskovalnih laboratorijih v ZDA, Franciji, Italiji, Rusiji in Indiji so ugotovili, da homeopatska zdravila vsebujejo različne nanostrukture, vključno z izvorno substanco, nanodelce silicijevega dioksida in nanomehurčke (angl. *nanobubbles*) v heterogeno razpršeni raztopini. Postavljenih je bilo več hipotez mehanizma delovanja homeopatskih zdravil in prenosa informacij in so še predmet nadaljnjih raziskav (39–42).



6 SKLEP

Homeopatija je razširjena in čedalje bolj uporabljana po vsem svetu. Klinične raziskave kažejo, da je varna in učinkovita pri vrsti bolezenskih stanj ter da omogoča vključevanje različnih sprememb v celotnem spektru človekovega počutja, od fizičnih, miselnih do čustvenih nihanj. Magistri farmacije z dodatnim znanjem iz homeopatije se aktivno vključujemo v številne aktivnosti za prepoznavnost homeopatije kot holistične metode zdravljenja. Prepričani smo, da obstaja več kot le ena pot do dobrega zdravja in počutja. Homeopatija je pot, ki je naravna in brez neželenih učinkov ter nas spodbuja, da poslušamo svoje telo.

7 LITERATURA

1. Rakel L. *Integrative medicine*. Založba Elsevier 2017.
2. Wisneski L. A., Anderson A. *The Scientific Basis of Integrative Medicine, 2nd Edition*. Založba Routledge 2009.
3. Locki A., Geddes N. *Complete Guide to Homeopathy: The Principles and Practice of Treatment*. 2000. Založba Dorling Kindersley 2000.
4. Hahnemann S. *Organon of Medicine: Sixth Edition* 2004. Založba B Jain Publishers 2004.
5. Kayne S. *Homeopathic Practice 1st Edition*. 2008. Založba Pharmaceutical Pr, izdaja 2008.
6. Hahnemann S *The Chronic Diseases: Their Peculiar Nature and Their Homeopathic Cure*. Založba Kessinger Publishing 2007.
7. Campton F. *The Homeopathic Preventive Medicine*. Založba Gardeners VI books, izdaja 2009.
8. Cummings S., Ullman D. *Everybody's Guide to Homeopathic Medicines: Safe and Effective Remedies for You and Your Family* 1997. Založba Tarcher/Putnam US 1997.
9. Mathie R. T. *Homeopathy's Position in the Context of Integrative Medicine*. *Homeopathy* 2023; 112(04): 213.
10. Kotsirilos V., Vitetta L., Sali A. *A Guide to Evidence-based Integrative and Complementary Medicine*, 1. izdaja, Založba Elsevier, 2011.
11. Rindfleisch A. *Integrative Medicine, Part I: Incorporating Complementary/Alternative Modalities, An Issue of Primary Care Clinics in Office Practice*, 1. Založba Elsevier, izdaja 2010.
12. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. Dostopno na: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67163/WHO_EDM_TRM_2002.1_eng.pdf;jsessionid=B4D28FC01924A0B73814FE5C8E990D17?sequence=1
13. WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>
14. WHO Traditional Medicine Strategy: 2025–2034. Dostopno na: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/tci/draft-traditional-medicine-strategy-2025-2034.pdf?sfvrsn=dd350962_1
15. Ministry AYUSH. Dostopno na: <https://ayush.gov.in/>
16. Central Council Homeopathy Research. Dostopno na: <https://ccrhindia.ayush.gov.in/>
17. ECH (European Committee for Homeopathy). Dostopno na: <https://homeopathyeurope.org/>
18. GfRI (International Research Group on very low dose and high dilution effects). Dostopno na: <https://giri-society.org/>
19. LMHI (Liga Medicorum Homeopathica Internationalis). Dostopno na: <https://www.lmhi.org/>
20. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1; Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19 in 186/21). Dostopno na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO7375>
21. Teden homeopatije SFD. Dostopno na: <https://www.sfd.si/vsebina/teden-homeopatije-2024/>
22. Slovensko homeopatsko društvo. Dostopno na: <https://www.shd.si/>
23. Zakon o zdravilstvu. Dostopno na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO4283>
24. Zakon o zdravilih. Dostopno na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>
25. Pravilnik o homeopatskih zdravilih za uporabo v humani medicini, Uradni list RS, št. 94/08 in 17/14–ZZdr-2. Dostopno na <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV8743>
26. Direktiva 2001/83 - EN - EUR-Lex. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/ALL/?uri=celex:32001L0083>
27. Slovensko veterinarsko homeopatsko društvo (SVHD). Dostopno na: <https://svhd.si/>
28. Roberts E. R, Mosley A., Tournier A. *Insights from a Decade of Cutting Edge Research in Homeopathy*. *Homeopathy* 2024; 113(01): 001–003.
29. Relton, C, Cooper, K, Viksveen, P, Fibert, P, Thomas, K. *Prevalence of homeopathy use by the general population worldwide: a systematic review*. *Homeopathy*. 2017; 106: 69–78.
30. Dossett, M, Davis, R. B, Kaptchuk, T. J, Yeh, G.Y. *Homeopathy Use by US Adults: Results of a National Survey*. *American J Public Health*. 2016; 106: 743–745.
31. Moride Y. *Methodological Considerations in the Assessment of Effectiveness of Homeopathic Care: A Critical Review of the EPI3 Study*. *Homeopathy* 2022; 111(02): 147–151.
32. Rossignol M, Begaud B, Engel P, et al. *Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: results from the EPI3-MSD cohort*. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2012, 21: 1093–1101.
33. Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Rossignol M, Avouac B, Lert F, et al. (2014) *Management of Upper Respiratory Tract Infections by Different Medical Practices, Including Homeopathy, and Consumption of Antibiotics in Primary Care: The EPI3 Cohort Study in France 2007–2008*. *PLoS ONE* 9(3): e89990.
34. Fisher P. *Homeopathy and Antimicrobial Resistance*. *Homeopathy* 2018; 107: 55–78.
35. Grimaldi-Bensouda L, Abenheim L, Massol J et al. *Homeopathic medical practice for anxiety and depression in primary care: the EPI cohort study*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2016) 16: 125.
36. Trichard M, Chaufferin G Nicoloyannis N: *Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children*. *Homeopathy* 2005, 94: 3–9.
37. Trichard M, Chaufferin G. *Effectiveness, quality of life, and cost of caring for children in France with recurrent acute rhinopharyngitis managed by homeopathic or non-homeopathic*

General Practitioners. *Disease Management and Health Outcomes* 2004, 12: 419–427.

38. Venard C., Baujedaini N., Mensah-Nyagan A. G., Patte-Mensah C. Comparative Analyses of Gelsemine and Gelsemium sempervirens Activity on Neurosteroid Allopregnonolone Formation in the Spinal Cord and Lymbic System. *Evid. Based Complemnet. Alternat. Med* 2011, 1–10.
39. Bhattacharyya SS, Mandal SK, Biswas R, Paul S, Pathak S, Boujedaini N, Belon P, Khuda-Bukhsh AR: In vitro studies demonstrate anticancer activity of an alkaloid of the plant *Gelsemium sempervirens*. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008, 233(12): 1591–1601.
40. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG: Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. *Homeopathy* 2010, 99(4): 231–242.
41. Upadhyay RP, Nayak C: Homeopathy emerging as nanomedicine. *International Journal of High Dilution Research* 2011, 10(37): 299–310.
42. Ives JA, Moffett JR, Arun P, Lam D, Todorov TI, Brothers AB, Anick DJ, Centeno J, Namboodiri MA, Jonas WB: Enzyme stabilization by glass-derived silicates in glass-exposed aqueous solutions. *Homeopathy* 2010, 99(1): 15–24.



KAKO IZBOLJŠATI ZDRAVLJENJE ASTME IN KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

HOW TO IMPROVE THE PHARMACOLOGIC MANAGEMENT OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

AVTORICA / AUTHOR:

Tina Morgan, mag. farm., spec.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si



POVZETEK

V članku obravnavam nekatere vidike individualne obravnave bolnika z namenom izboljšanja zdravljenja astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni. Osredotočam se na področja, kjer glede na objavljeno literaturo in osebne izkušnje vidim možnosti izboljšav, predvsem na sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, tehniko jemanja zdravil za vdihovanje, poučevanje bolnika o vlogi zdravil in o specifikah nekaterih vidikov brezšivne skrbi pri omenjenih boleznih.

KLJUČNE BESEDE:

astma, KOPB, sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, uporaba vdihovalnikov

ABSTRACT

In the article, I discuss certain aspects of individualized patient care with the aim of improving the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. I focus on areas where, based on published literature and personal experience, I see opportunities for improvement, particularly in medication adherence, inhalation technique, patient education regarding the role of medications, and the specifics of certain aspects of seamless care in these diseases.

KEY WORDS:

asthma, COPD, inhaled medication use, medication adherence

1 UVOD

V prispevku obravnavam težave in nerazumevanja v zvezi z zdravljenjem astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) s stališča klinične farmacevtke, ki obravnava bolnike v bolnišničnem okolju. V terciarni ustanovi farmacevti sodelujemo pri zdravljenju bolnikov ob akutnih poslabšanjih in v primeru neurejene bolezni v kontekstu multidisciplinarne obravnave bolnikov z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi. Izpostavila bom oceno sodelovanja pri zdravljenju z zdravili, težave s tehniko vdihovanja, nerazumevanje vloge zdravil in poskusila prikazati, kako te vidike vključimo v proces usklajevanja zdravljenja z zdravili (preglednica 1).



ALI STE VEDELI?

- Dokazano je, da uporaba inhalacijskega glukokortikoida s formoterolom po potrebi izboljša izide zdravljenja v primerjavi z uporabo samega salbutamola po potrebi.
- Bolj pomembno je pogledati, kako pacient vzame zdravilo, kot mu to zgolj pokazati.
- Opis postopka vdihovanja v navodilih zdravil pogosto za bolnike sploh ni uporaben.

2 SODELOVANJE BOLNIKA PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Slabo sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili je prepoznana in vseprisotna težava pri zdravljenju kroničnih bolezni (1). Iz analiz evropskih zdravstvenih podatkovnih zbirk sledi, da je sodelovanje bolnikov pri vzdrževalnem zdravljenju pri astmi največ 50 % (Danska) oz. 40 % (Združeno Kraljestvo). Hkrati se v epidemioloških raziskavah pokaže, da je slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili povezano s slabšimi izidi zdravljenja (2).

Tudi v Sloveniji je Janežič s sodelavci s pomočjo Moriskyjevega vprašalnika pri 292 bolnikih, ki so v zunanji lekarni dvignili zdravilo za astmo ali KOPB, pri 23 % izmerila slabo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Bolniki z astmo, ki so sodelovali dobro, so imeli bolj urejeno astmo in višjo kakovost življenja (3). V drugi raziskavi so z analizo 186 posamičnih obnovljivih elektronskih receptov ugotovili, da so dvignjena zdravila zadostovala za jemanje predpisane odmerka zdravila za več kot 80 % časa v določenem obdobju zgolj pri 50 % bolnikov (4). Kajba je v analizi bolnikov z neurejeno astmo v pulmoloških ambulantah ugotavljal dejavnike, ki so prispevali k neurejeni bolezni, in ugotovil, da je pri 53 % bolnikov k neurejeni astmi prispevalo slabo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili (5).

2.1 OCENA SODELOVANJA BOLNIKA PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI V PRAKSI

Pri posamezniku, ki ga obravnavamo, ne moremo zanesljivo ugotoviti stopnje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Že v raziskavah se izkaže, da je stopnja sodelovanja bolnika pri zdravljenju astme ali KOPB, ki temelji na samooceni, precejšnja v primerjavi s podatki, temelječimi na dvigih

zdravil (6). S pregledom dvigov zdravil v e-receptu ali na kartici zdravstvenega zavarovanja (KZZ) namreč lahko izračunamo delež dni v preteklem obdobju, ki so pokriti z dvignjenimi zdravili. Verjetno pa tudi ta ocena preceni stopnjo sodelovanja, kar kažejo raziskave, ki tako pridobljeno pokritost z zdravili primerjajo s podatki, pridobljenimi z napravami za merjenje dejanske uporabe vdihovalnikov (7). Pri astmi postaja klasično merjenje sodelovanja bolnika pri zdravljenju z zdravili z uporabo preračuna deleža dni, ko bolnik lahko prejema zdravilo, glede na dvige zdravil in predpisan odmerek, zastarelo in neustrezno. V zadnjih letih se namreč uveljavlja nova paradigma zdravljenja, kjer klasično vzdrževalno zdravljenje s stalnim odmerkom inhalacijskega glukokortikoida (IGK) nadomešča zdravljenje z IGK s formoterolom po potrebi, bodisi kot samostojno zdravljenje ali kot dodatek rednemu odmerjanju IGK s formoterolom. Tak pristop kot zaželeni način zagovarjajo mednarodno priznane smernice Svetovne iniciative za astmo (angl. *Global initiative for asthma*, GINA), ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje in britanskega Nacionalnega inštituta za dobro zdravje in zdravstveno varstvo (2, 8, 9). Iz tega sledi, da v preračunih ni možno uporabiti predpisane odmerka, saj se ta spreminja. Smernice drugega načina izračuna za merjenje sodelovanja bolnika še ne predpisujejo. Sama predlagam, da se za dano zdravilo izračuna število vdihov, ki bi jih bolnik v povprečju lahko prejel v minulem obdobju, glede na število dvignjenih vdihovalnikov v določenem obdobju. Še bolje je število vdihov izraziti s povprečnim dnevnim odmerkom IGK. Ta metoda ima podobne pomanjkljivosti kot do zdaj uveljavljene, saj ocena temelji na zabeleženih dvigih, kar pomeni, da je dejanska poraba zdravila lahko drugačna. Verjetno je z uporabo še dodatne metode, npr. samoocene bolnika, možno pridobiti boljši približek sodelovanja pri zdravljenju z zdravili (6). Ocena sodelovanja bolnika oz. povprečnega prejetega odmerka IGK je nujna pri bolnikih s težavami in neurejeno boleznijo. Ta ocena pomaga pri ločevanju problematične in hude astme. Predpogoj za postavitve suma na slabo odzivnost na zdravljenje z IGK, kar opredeljuje hudo astmo, je, da je bolnik v povprečju trajno prejel vsaj srednji do visok dnevni odmerek IGK, kot ga opredeljujejo smernice GINA (2).

Sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili je še posebej kompleksen problem zdravljenja KOPB (10). Pri uporabi zdravil pri bolnikih s to boleznijo moramo imeti še posebej v mislih kompleksnost sheme zdravljenja, vključujoč število zdravil, odmerkov in različnih tipov vdihovalnikov. Dokazali so, da je uporaba kombiniranih vdihovalnikov z več učinkovinami izboljšala sodelovanje, v nekaterih raziskavah pa

celo izboljšala izide zdravljenja z manj akutnimi poslabšanji in stroški obravnave bolezni (11, 12). Če je možno, je treba stremeti k enostavnim režimom jemanja, bodisi s kombiniranimi vdihovalniki ali vdihovalniki s podobno tehniko jemanja.

Pri oceni sodelovanja moramo razjasniti morebitna neskladja med zdravstveno dokumentacijo in pripovedjo oz. samooceno bolnika. Upoštevati moramo tudi, da lahko bolnik zdravilo dobi še drugje kot ob dvigu predpisanega zdravila v lekarni. V okolju, kjer sem zaposlena, po hospitalizaciji običajno bolnikom ob odpustu predamo vdihovalnik, ki je bil uveden v času hospitalizacije, kar ni zabeleženo v e-receptu oz. na KZZ. Zaradi velikega števila odmerkov v sodobnih vdihovalnikih lahko takšni prejemi zdravila pomembno spremenijo oceno sodelovanja, če jih ne upoštevamo.

3 TEHNIKA UPORABE ZDRAVIL ZA VDIHOVANJE

Težave s tehniko uporabe zdravil za vdihovanje so znane vse od začetka široke uporabe pršil v razvitem delu sveta v 70. letih 20. stoletja in se glede na podatke iz raziskav v splošnem ne izboljšujejo s časom (13). V Sloveniji imamo sistematično zbrane podatke za 292 bolnikov z astmo oz. KOPB iz leta 2015, kjer so ugotovili, da bolniki v 70 % naredijo vsaj eno napako pri uporabi (3). Četudi so vidiki poučevanja tehnike pri astmi in KOPB lahko drugačni zaradi drugačnih lastnosti bolnikov, so osnovni principi uporabe in preverjanja pravilnosti tehnike vdihovanja pri obeh boleznih enaki, zato v nadaljevanju ne bom ločevala uporabe glede na bolezen.

Navodila za uporabo zdravil bolnikom niso dovolj v pomoč, saj niso poenotena med podobnimi napravami, ne opisujejo kritičnih napak in povsem opuščajo nekatera pomembna navodila, kot je npr. vzravnanost drža in nagnjenost obraza rahlo navzgor ali pa namestitev ustnika med razprto čeljust v izogib razprševanju v zobe oz. jezik (14–18).

Najpomembnejše je, da bolnik prikaže tehniko uporabe (s svojo napravo), kar je tudi pristop, ki ga zagovarjajo tako v smernicah Gold kot GINA. Ta korak ne sme izostati niti v primeru, če se poslužujemo dodatnih pisnih oz. video navodil, in ne glede na bolnikovo predznanje in zgodovino dosedanjega zdravljenja. Smernice GINA priporočajo tudi preverjanje s kontrolnimi sezname korakov. Predlogov ali opisov ukrepov ob ugotovljeni nezadostni tehniki in pred-

logov praktičnega pristopa za izboljšanje tehnike je v literaturi malo. Sama se nagibam k načinu preverjanja, ko se osredotočimo na iskanje kritičnih napak in ne sledimo seznamu korakov. Kritične napake so načini oz. koraki uporabe, ki gotovo vodijo k pomembno okrnjeni dostavi učinkovin v globlje predele dihalne poti in posledično definirajo napačno uporabo naprave (19). Na tem mestu bi bilo prezahtevno opisati postopke za izboljšanje tehnike in ugotavljanje kritičnih napak, poleg tega se je teh veščin težko naučiti zgolj iz literature. Delavnice s tega področja so ustreznejša oblika za pridobivanje omenjenih veščin (20, 21).

Ob ugotovljeni nepravilni tehniki je treba najprej oceniti, ali je napako možno popraviti, kar pri bolniku naredimo tako, da tehniko ponovno preverimo po razlagi oz. danih navodilih. Z nekaj ponovitvami je možno oceniti, ali bolnika sploh lahko naučimo pravilne uporabe dane naprave. Včasih je treba posamezne korake razdeliti na enostavnejše gibe, saj je pri starejših ob dolgotrajnem utrjevanju motoričnega vzorca te težko spremeniti.

V nadaljevanju izpostavljam še različne cilje, ki jim mora zadostiti preverjanje tehnike uporabe zdravil. Pri bolniku, ki se že zdravi s kronično terapijo, moramo najprej ugotoviti, ali je tehnika v domačem okolju morda nezadostna, kar pomeni, da bolezni do danega trenutka nismo zdravili. To je anamnestičen podatek, ki mora vplivati na nadaljnje terapevtske odločitve ne glede na to, ali bolnik ima težave ali ne. V naslednjem koraku pri bolniku ocenimo, ali je tehnika na doslej uporabljeni napravi mogoče popraviti. Nazadnje pa moramo zagotoviti, da bolnik zna prikazati zadovoljivo tehniko bodisi z napravo, ki jo že uporablja, bodisi z novo napravo, ki jo bo uporabljal v nadaljevanju.

Za implementacijo tehnike uporabe zdravil za vdihovanje je potrebnega nekaj usmerjenega izobraževanja in predaje izkušenj, gre torej za subspecialno znanje oz. kompetenco. Formalno izobraževanje dokazano do sedaj še ni uspelo uspešno usposobiti zdravstvenih delavcev za delovanje na tem področju. To dokazuje globalno razširjena visoka stopnja neznanja, tako pri farmacevтиh, kot tudi pri zdravnikih in negovalnem osebju (22).

4 RAZUMEVANJE VLOGE ZDRAVIL IN CILJEV ZDRAVLJENJA

Razlaga in poučevanje v zvezi z boleznijo, učinki zdravil, vlogo posameznega zdravila, časovnico pričakovanega



učinka ipd. sta pomembna za opolnomočenje bolnika pri skrbi zase in za krepitev zaupnega odnosa med njim in zdravstvenim delavcem. S takim pristopom si obetamo izboljšanje sodelovanja in zdravstvenega stanja bolnika. Pogovor oz. intervju o zdravilih izkoristimo tako za pridobivanje specifičnih informacij o zdravilih kot za ugotavljanje razumevanja zdravljenja, seznanjenosti z učinki zdravil, zainteresiranosti za zdravje in stopnje navora, ki ga je bolnik pripravljen vložiti v zdravljenje. Vse to upoštevamo pri naši razlagi in ukrepih, ki jih predlagamo bolniku samemu ali njegovemu zdravniku.

Zaradi nove paradigme zdravljenja astme z uporabo IGK s formoterolom po potrebi v zadnjih letih klasična delitev na preprečevalce in olajševalce izgublja pomen. Uporabimo lahko termin protivnetni olajševalec (angl. *antiinflammatory reliever*), kar po mojih izkušnjah slovenskim bolnikom ali zdravstvenim delavcem še ni domače. Najbolje je, da z usmerjenim jasnim vprašanjem izvemo, ali bolnik pozna svoje »glavno« ali »najpomembnejše« zdravilo za astmo oz. zdravilo, ki »zdravi astmo« ne glede na predpisan način jemanja. S temi termini imamo v mislih tisto zdravilo, ki vsebuje inhalacijski glukokortikoid. Zdravljenje astme s samim bronhodilatatorjem namreč ni več dopustno. Ugotovili so namreč, da se ob dodatku IGK simptomatskemu zdravljenju zmanjša število akutnih poslabšanj za več kot 50 % v primerjavi z uporabo samega bronhodilatatorja ne glede na pogostost simptomov (23).

Ob morebitni bolnikovi negativni naravnosti oz. strahu pred »glukokortikoidi« razlagamo o relativno majhnem sistemskem učinku v primerjavi z lokalnim in o praktično neprimerljivi pojavnosti sistemskih neželenih učinkih pri uporabi inhalacijskih učinkovin v primerjavi s sistemskimi. Pri zdravljenju KOPB bolniki pogosto ne razumejo vloge vzdrževalnega zdravljenja. Eden od osnovnih namenov dolgodelujočih bronhodilatatorjev je namreč lajšanje dispneje in izboljšanje tolerance za napor skozi ves dan. Ob uporabi dolgodelujočih bronhodilatatorjev lahko najboljše izide za bolnika pričakujemo, če ta hkrati s farmakološkim zdravljenjem postopoma poveča telesno obremenitev z namenom vzdrževanja in krepitev skeletnega mišičja. To lahko počne samoiniciativno ali pa v kontekstu t.i. pljučne rehabilitacije, saj pljuč (dihalne poti oz. parenhima) zaradi nepovratnega preoblikovanja ne moremo pozdraviti. Bolniki pogosto zamenjujejo ta dolgotrajen učinek bronhodilatatorjev z njihovim akutnim učinkom. Učinek je akutno izražen, če zdravilo vsebuje agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2 s hitrim nastopom učinka, kot so lahko npr. formoterol, hitro pa začneta delovati tudi vilanterol in indakaterol. Akutno lajšanje simptomov pa ni osnovni namen uporabe

zdravil v vzdrževalnem zdravljenju KOPB, temu so namenjeni kratkodelujoči bronhodilatatorji. Dodatno k vzdrževalnem zdravljenju spadajo še zdravila z dolgodelujočimi antiholinergiki, ki akutno ne olajšajo težkega dihanja, so pa učinkovita dolgoročno za izboljšanje simptomov, pljučne funkcije, sposobnosti za telesni napor in preprečevanje akutnih poslabšanj (21).

Za izboljšanje tovrstnega razumevanja lahko razlago o namenu zdravljenja z zdravili podkrepimo z opisom na osebni kartici zdravil. Farmacevti moramo pri tem še posebej paziti, da ne poglobljamo nerazumevanja in da uporabljamo strokovno pravilne in hkrati za posameznika dovolj specifične in jezikovno dostopne opise o terapevtskem učinku zdravil. Za kombinacijo bronhodilatatorjev na primer lahko zapišemo, da služi dolgoročnemu lajšanju simptomov in preprečevanju poslabšanj KOPB. Tak opis je bolj pravilen in razumljiv od opisov, ki izhajajo iz navedbe farmakoloških skupin učinkovin.

5 PRIDOBIVANJE IN DOKUMENTIRANJE ZGODOVINE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

Posebej pomemben vidik obravnave vsake kronične bolezni je pridobivanje informacij o preteklem zdravljenju in o učinkih oz. neželenih učinkih zdravil pri bolniku. Zaradi posebnosti jemanja zdravil za vdihovanje je koristno bolnika vključiti k soodločanju o prihodnjem zdravljenju. To storimo tako, da na primer poizvemo, s katerim vdihovalnikom je bil najbolj zadovoljen, in pridobimo natančne informacije o učinkih drugih zdravil, ki jih še uporablja pri zdravljenju.

Manjši delež bolnikov lahko za preprečevanje akutnih poslabšanj obeh bolezni prejema še druga zdravila, npr. azitromicin oz. drug makrolidni antibiotik ali roflumilast za preprečevanje poslabšanj KOPB. V paliativni fazi KOPB je za lajšanje dispneje lahko predpisan opioid, ki nato terja uporabo še dodatne terapije za preprečevanje neželenih učinkov slednjega. Pri teh zdravilih moramo poznati namen zdravljenja in v skladu s slednjim pridobiti informacije o tem, ali so zdravila koristna.

Pogosti dvigi antibiotikov za respiratorne indikacije lahko kažejo na pogosta akutna poslabšanja ali pa bakterijske okužbe dihal, kar je lahko namig bodisi o stopnji obvladanosti kronične bolezni ali o morebitnih neželenih učinkih IGK.

Ker sta obe obravnavani bolezni kronični bolezni, moramo za celovit pregled nad preteklim zdravljenjem pridobiti tako

podatke o simptomatiki bolezni kot podatke o pogostosti akutnih poslabšanj. Oba vidika upoštevamo pri vrednotenju ustreznosti zdravljenja oz. pred nadaljnjimi terapevtskimi ukrepi. Z zapisi v e-receptu oz. KZZ si pomagamo pri ugotavljanju pogostosti dvigov kratkodelujočih bronhodilatatorjev in sistemskega glukokortikoida metilprednizolona. Zaradi velikih pakiranj slednjega mora bolnik podati še informacijo o pogostosti jemanja v nekem obdobju, o velikosti

dnevnega odmerka in trajanju zdravljenja s sistemskim glukokortikoidom. S stališča kumulativne narave neželenih učinkov sistemskih glukokortikoidov je trajanje zdravljenja v minulem obdobju še posebej pomembno (24). Posebej pri astmi je koristno poskusiti ugotoviti, ali gre pri pogosti uporabi kratkodelujočih bronhodilatatorjev za dejansko nujno ob izraženi simptomatiki ali morda za navado ali strah in prekomerno uporabo. Na prekomerno uporabo

Preglednica 1: Povzetek področij za izboljšanje farmakološkega zdravljenja astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB).
Table 1: Summary of possible improvements in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) pharmacotherapy.

	Kaj ocenjujemo?	Ukrepi za izboljšanje
SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI Za »vzročno« oz. temeljno zdravilo	• Preračun odmerka IGK, ki bi ga bolnik v danem obdobju lahko prejemal glede na dvige ob jemanju (tudi) po potrebi (astma); • delež pokritih dni za vzdrževalno terapijo glede na dvige (KOPB); • pogovor z bolnikom; • uporaba vprašalnikov za samooceno sodelovanja.	• Sočutno soočenje bolnika z ugotovljenimi dejstvi glede na dokumentacijo v primeru neskladij z njegovim poročanjem; • razlaga pričakovanih kliničnih učinkov različnih zdravil in tveganja ob neuporabi zdravil; • poizvedovanje o negativnih prepričanjih, neželenih učinkih, drugih težavah pri jemanju zdravil; • poenostavitev ali zamenjava shem zdravljenja/kombinirani vdihovalniki.
TEHNIKA JEMANJA VDIHOVALNIKOV	• Opazovanje bolnikovega prikaza jemanja zdravila; v primeru težav ob vsakem srečanju	• Poučevanje z razlago ali prikazom (po korakih); • zamenjava vdihovalnika; • razlaga o napakah, zapis; pomembnih navodil na osebni kartici zdravil; • uporaba vmesnikov; • pomoč svojcev.
RAZUMEVANJE VLOGE ZDRAVIL	• Poizvedba o učinku zdravljenja, morebitnih težavah, prepričanjih; • ocena prepoznavanja temeljnega zdravila (astma).	• Razlaga o mehanizmu delovanja in ciljih zdravljenja (v okviru zmožnosti in interesa bolnika); • razumljiv opis, kako zdravila lahko pomagajo; • razlaga o tveganjih v primeru nezdravljenja bolezni.
PRIDOBIVANJE ZGODOVINE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI	• Kakšno je zdravljenje in obvladovanje simptomov; • kakšno je zdravljenje in kako pogosta so poslabšanja; • zakaj so se zdravila zamenjevala, katero je bilo najboljšo, kakšne so bile težave s starim.	• Ne ukrepati brez upoštevanja zdravljenja v preteklosti.

lahko kaže denimo pretirano zanašanje na zdravilo v določenih okoliščinah, ko je bolnik pozoren na simptome oz. slabo počutje, npr. doma, ko pa pozornost obrne drugam, se uporaba zmanjša.

Na drugi strani pri bolniku s KOPB, ki ne uporablja bronhodilatatorjev oz. nima simptomov, pomislimo na premalo telesne aktivnosti, kar je eden od pomembnih dejavnikov, ki poslabšujejo zdravstveno stanje pri tej bolezni (21).

Pomembno je poudariti, da so naše ocene bolnikovega sodelovanja in odnosa do zdravljenja pogosto subjektivne. V mnenjih in izvidih je treba zabeležiti objektivne podatke, npr. pokritost z določenim zdravilom, seštevek točk pri uporabljenem vprašalniku. Jasno je treba podati tudi razloge za naše sklepe in domneve, ki izhajajo iz pogovora z bolnikom in primerjave povedanega z objektivnimi dejstvi. O farmakoterapiji torej ni dovolj sklepati zgolj iz podatkov o dvignjenih zdravilih, slednji zgolj pomembno pomagajo pri vrednotenju farmakoterapije v preteklem obdobju in jih je treba uporabiti sočasno s pogovorom z bolnikom.

6 SKLEP

Na področju astme in KOPB lahko tudi farmacevti prispevamo k boljši farmakološki obravnavi bolezni. Od okolja, v katerem delujemo, je odvisno, kako široko se bomo lotili obravnave.

7 LITERATURA

- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004 (42): 200–9.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. 2024.; Dostopno: www.ginasthma.org.
- Janežič A, Morgan T, Locatelli I, Kos M. Zdravljenje z zdravili, urejenost bolezni in kakovost življenja bolnikov z astmo in KOPB v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2018; 69: 321–28.
- Vodnik E, Poplas Susič A. Adherence to asthma medications: analysis of 1551 electronic prescriptions. *Proceedings of the 1st International Scientific Conference of Primary Care [Elektronski vir] : Interprofessional teamwork and quality in healthcare : 12th February 2021 : virtual conference: 1-4*.
- Kajba S. Observational study of adult patients with uncontrolled asthma in pneumology outpatients clinics in Slovenia. *Zdr Vestn*. 2019; 88(9–10): 415–26.
- Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, idr. Assessing adherence by combining the test of adherence to inhalers with pharmacy refill records. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31(1): 58–64.
- Aung H, Novotny P, Balasundaram K. Exploring inhaler adherence in COPD: discrepant outcomes across measurement models. *Thorax*. 2024;79: A293–4. Dostopno: https://thorax.bmj.com/content/79/Suppl_2/A293.2.info.
- Cloutier MM. 2020 Focused Updates To The Asthma Management Guidelines. A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. 2020. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(6): 1217–1270.
- Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN) 2024. Dostopno: www.nice.org.uk/guidance/ng245.
- Dhamane AD, Schwab P, Hopson S, Moretz C, Annavarapu S, Burslem K, idr. Association between adherence to medications for COPD and medications for other chronic conditions in COPD patients. *Int J COPD*. 2016; 12: 115–22.
- Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, Czira A, Compton C, Wood R, idr. Comparative Adherence and Persistence of Single-and Multiple-Inhaler Triple Therapies Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an English Real-World Primary Care Setting. *Int J COPD*. 2022; 17: 2417–29.
- Rothnie KJ, Wood RP, Czira A, Banks VL, Camidge LJ, Massey OKI, idr. Outcomes of patients with COPD switching from multiple-inhaler to once-daily single-inhaler triple therapy in a real-world primary care setting in England: a retrospective pre-post cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1): e001890.
- Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*. 2016; 150(2): 394–406. Dostopno: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.041>.
- American Lung Association. How to Use a Metered-Dose Inhaler without a Valved Holding Chamber. [citirano 31. januar 2025.]. Dostopno: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/asthma/treatment/devices/metered-dose-inhaler>.
- The Asthma Foundation. Understanding Your Inhaler. 2013 [citirano 31. januar 2025.]. Dostopno: www.asthmafoundation.org.nz.
- National Jewish Health. Top 10 Inhaler Mistakes Adults Make. [citirano 31. januar 2025.]. Dostopno: <https://www.nationaljewish.org/education/health-information/infographics/top-10-inhaler-mistakes-adults-make>.
- Asthma Lung UK. Common inhaler mistakes. [citirano 31. januar 2025.]. Dostopno: <https://www.asthmaandlung.org.uk/conditions/asthma/treatments/mistakes>.
- National Jewish Health. FAQs about Metered-Dose Inhalers. [citirano 31. januar 2025.]. Dostopno: <https://www.nationaljewish.org/conditions/medications/asthma-medication/devices/metered-dose-inhaler/faqs-mdi-metered-dose-inhaler>.
- Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, idr. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 5(4): 1071–1081.

20. Leung JM, Bhutani M, Leigh R, Pelletier D, Good C, Sin DD. Empowering family physicians to impart proper inhaler teaching to patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Can Respir J*. 2015; 22(5): 266–70.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease II. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2024 Report. 2024.
22. Fink JB, Rubin BK. Problems With Inhaler Use: A Call for Improved Clinician and Patient Education. *Respir Care*. 2005; 50(10):1360–74.
23. Cardet JC, Papi A, Reddel HK. "As-Needed" Inhaled Corticosteroids for Patients With Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(3):726–34.
24. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Jie JLZ, idr. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: Long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018; 11:193–204.



OBRAVNAVA BOLNICE Z ASTMO V ZUNANJI LEKARNI

MANAGEMENT OF AN ASTHMA PATIENT IN A COMMUNITY PHARMACY

AVTORICA / AUTHOR:

Nataša Pišek, mag. farm., spec.

*Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor,
Minarikova ulica 6, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: natasa.pisek@mb-lekarne.si



1 UVOD

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, ki prizadene velike in male bronhije, z ocenjeno prevalenco 16 % pri odraslih v Sloveniji (1). Simptomi vključujejo piskanje, oteženo dihanje, tiščanje v prsih in kašelj (2, 3). Njen nadzor ocenjujemo s standardiziranim vprašalnikom nadzora astme (angl. *asthma control test*, ACT) (4), zdravlje-

POVZETEK

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, katere zdravljenje temelji na stopenjskem pristopu. Pri hudi astmi, ki prizadene 5–10 % bolnikov, je poleg inhalacijskih glukokortikoidov pogosto indicirana tudi biološka terapija. Klinični primer opisuje, kako neredno jemanje zdravil vodi do pogostih poslabšanj astme. Ustrezno farmacevtsko svetovanje o pravilni uporabi zdravil, tehniki inhaliranja in spremljanju simptomov pa lahko pripomore k izboljšanju nadzora bolezni. Sodelovanje med bolniki in zdravstvenimi delavci, vključno s farmacevti, je ključno za uspešno obvladovanje astme in optimizacijo zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

astma, biološka terapija, farmacevt, inhalacijski glukokortikoid

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, and its treatment is based on a stepwise approach. In severe asthma, which affects 5–10% of patients, biologic therapy is often indicated alongside inhalation of glucocorticoids. The herein clinical case describes how medication non-adherence may lead to frequent asthma exacerbations. Pharmacist's counseling on correct medication use, inhalation technique and monitoring of symptoms may contribute to improvement of disease control. Collaboration between patients and healthcare professionals, including pharmacists, is essential for successful asthma management and treatment optimization.

KEY WORDS:

asthma, biological therapy, inhaled corticosteroids, pharmacist

nje pa poteka stopenjsko v skladu s smernicami Globalne iniciative za astmo (GINA) (5). Osnovno terapijo sestavljajo inhalacijski glukokortikoidi (IGK) kot preprečevalci ter agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in antiholinergiki kot olajševalci. Pri približno 5–10 % bolnikov, ki imajo hudo astmo, se lahko uvede tudi biološka terapija (6). Urejena astma pomeni odsotnost simptomov, redko potrebo po olajševalcih in nemoteno izvajanje vsakodnevni aktivnosti (7). Ključni dejavniki nadzora so pravilna upo-

raba zdravil, sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili ter pri izvajanju nefarmakoloških ukrepov, kot so izogibanje sprožilcem, prenehanje kajenja in nadzor telesne mase (8).

1.1 SAMOZDRAVLJENJE ASTME

Samozdravljenje astme vključuje aktivno sodelovanje bolnika pri prepoznavanju in obvladovanju poslabšanj (9). Zdravljenje astme pogosto zahteva prilagajanje zdravljenja z zdravili glede na simptome bolezni in vrednosti največjega pretoka zraka v izdihu (angl. *peak expiratory flow*; PEF) (10, 11). Ključni elementi samozdravljenja astme zajemajo prepoznavanje simptomov, kot so piskanje, kašelj in težko dihanje, ter pravočasno ukrepanje (12). Prilaganje zdravljenja glede na simptome in vrednosti PEF omogoča hiter odziv in zgodnje ukrepanje še pred pomembnim poslabšanjem bolezni (9, 13, 14). Ob simptomih poslabšanja bolezni mora bolnik prilagoditi zdravljenje z zdravili, in sicer poleg uporabe olajševalcev, tudi povečati odmerke preprečevalcev (11, 15). Pravilna uporaba vdihovalnikov je bistvena za doseg želenega učinka, saj napačna tehnika uporabe zdravil lahko zmanjša dostavo zdravilne učinkovine na želeno mesto delovanja – v male dihalne poti (16, 17). Za doseg ustreznega nadzora astme je pomembno tudi izogibanje sprožilcem poslabšanja astme, kot so alergeni, okužbe, onesnažen zrak, stres in fizični napor (15, 18). Poleg tega so ključnega pomena prenehanje kajenja in vzdrževanje drugih zdravih življenjskih navad, saj kajenje zmanjšuje učinkovitost zdravil, debelost pa poslabša nadzor nad astmo (19, 20). Dobro sodelovanje bolnika z zdravstvenimi delavci, vključno s farmacevti, prispeva k optimizaciji zdravljenja in splošni boljši urejenosti bolezni (21).

2 OBISK LEKARNE V LETU 2017

2.1 PRIKAZ PRIMERA

Bolnica je 45-letna ženska, diagnosticirana z astmo že pred nekaj leti. Poleg astme ima tudi alergijski rinitis z dokazano alergijo na pršice, cvetni prah in trave, alergijo na metamizol in arterijsko hipertenzijo. Bolnica je nekadilka. Bolnica je obiskala lekarno in prišla po svoja zdravila v redni terapiji (preglednica 1).

Pri obisku v lekarni je bolnica poročala o težavah z dihanjem, zlasti ponoči in ob telesnem naporu, ter o pogosti uporabi vdihovalnika z olajševalcem, to je vdihovalnik s fenoterolom in ipratropijem. Njeno stanje se je poslabšalo ob izpostavljenosti alergenom, onesnaženemu zraku in okužbam. Čeprav je prepoznala simptome poslabšanja astme, ni vedela, katera zdravila so ključna za obvladovanje bolezni. Rezultat vprašalnika za nadzor astme (angl. *asthma control test*, ACT) je znašal 17 točk in nakazoval nezadosten nadzor astme. V pogovoru smo ugotovili, da zdravila iz skupine preprečevalcev, to je vdihovalnik z beklometazonom in formoterolom, ne jemlje redno. Poleg astme je imela tudi alergijski rinitis, ki ga prav tako ni ustrezno zdravila, kar je dodatno vplivalo na slab nadzor astme.

2.2 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Magistra farmacije je bolnico seznanila z naravo astme, poudarila pomen redne uporabe zdravil, ki vsebujejo IGK ter pravočasnega ukrepanja ob poslabšanju nadzora bolezni. Pri preverjanju inhalacijske tehnike je odpravila kritično napako pri uporabi vdihovalnikov. Bolnica namreč ni naredila globokega izdih pred vdihom zdravil. Svetovala ji je dosledno izpiranje ust po uporabi IGK za zmanjšanje tveganja za ustno kandidozo in drugih lokalnih neželenih učinkov. Ker simptomi alergijskega rinitisa lahko poslabšajo urejenost astme, ji je priporočila redno uporabo montelukasta in antihistaminikov v času simptomov. Ob prepoznavi nezadostne urejenosti astme ji je svetovala obisk zdravnika za morebitno prilagoditev terapije astme in tudi alergijskega rinitisa z morebitno uvedbo nosnega pršila z glukokortikoidom. Za nadaljnje spremljanje je bolnico povabila na

ALI STE VEDELI?

- Samo 20 % bolnikov redno spremlja vrednosti največjega izdihanega pretoka zraka, čeprav lahko pravočasno prepoznavanje upada vrednosti in ustrezno ukrepanje prepreči resna poslabšanja astme.
- Nepravilna tehnika uporabe vdihovalnikov lahko zmanjša učinkovitost zdravila za več kot 50 %, kar pomeni, da bolnik ne prejme zadostnega odmerka zdravila za nadzor astme.
- Farmacevti so pogosto prvi, ki prepoznajo slabo urejenost astme, ko ob izdaji zdravil ugotovijo neredno uporabo preprečevalcev (zdravil z inhalacijskimi glukokortikoidi), pogosto uporabo olajševalcev (zdravil z bronhodilatatorji) in napačno tehniko uporabe vdihovalnikov.

Preglednica 1: Seznam zdravil, ki jih bolnica prejema v redni terapiji.

Table 1: List of medicines the patient is using on a regular basis.

Zdravilo	Indikacija	Odmerjanje
Beklometazon in formoterol, inhalacijska raztopina pod tlakom, 100/6 µg na sprožitev	Zdravljenje astme	2 vdih, 2x na dan
Fenoterol in ipratropij, inhalacijska raztopina pod tlakom, 0,05/0,02 mg na sprožitev	Lajšanje simptomov astme	2 vpiha v primeru težke sape
Desloratidin, tablete, 5 mg	Alergijski rinitis	1 tableto 1x na dan
Montelukast, tablete, 10 mg	Alergijski rinitis	1 tableto 1x na dan, zvečer
Olopatadin, kapljice za oko, 1 mg/ml	Alergijski rinitis	1 kapljico v primeru draženja oči
Perindopril in hidroklortiazid, tablete, 4/12,5 mg	Arterijska hipertenzija	1 tableto 1x na dan

kontrolni pregled čez tri mesece, da bi ponovno ocenila urejenost astme, sodelovanje bolnice z zdravljenjem z zdravili in pravilnost uporabe vdihovalnika.

3 OBISKI LEKARNE V OBDOBJU 2018–2023

3.1 PRIKAZ PRIMERA

Ob ponovnem obisku v lekarni leta 2018 je bolnica poročala o izboljšanju simptomov. Pulmolog je prilagodil zdravljenje tako, da je povečal odmerek IGK, in sicer na 1200 µg beklometazona dnevno, ter uvedel nosno pršilo z mometazonom (50 µg/vpih, 2 vpiha v vsako nosnico enkrat dnevno). Bolnica je zdravila redno jemala in ni več imela težav pri naporu ali ponoči. Tudi ocena urejenosti astme po vprašalniku ACT se je izboljšala, in sicer je iz predhodnih 17 točk sedaj dosegla 20 točk.

Magistra farmacije je pri bolnici ponovno preverila inhalacijsko tehniko in odpravila ugotovljene napake, kot je prehiter vdih. Ugotovila je, da bolnica zdravila jemlje bolj redno, vendar še vedno občasno izpušča večerne odmerke vdihovalnika. Da bi izboljšala sodelovanje bolnice z zdravljenjem z zdravili, ji je priporočila uporabo opomnikov. Zaradi občasne hripavosti ji je svetovala dosledno izpiranje ust po uporabi vdihovalnika in v primeru vztrajanja težav posvet z zdravnikom glede možnosti zamenjave zdravila z IGK. Glede na izboljšanje stanja je bilo priporočeno nadaljnje spremljanje čez šest mesecev.

V naslednjih letih je bolnica nadaljevala zdravljenje z velikimi odmerki IGK v kombinaciji s formoterolom. Kljub večkratnem prikazu ustrezne tehnike uporabe vdihovalnikov in boljšemu

sodelovanju z zdravljenjem z zdravili je imela več poslabšanj astme (do tri) letno, ki so zahtevala zdravljenje s peroralnim glukokortikoidom metilprednizolonom (32 mg/dan, 5 dni). Ker montelukast ni pokazal zadostnega učinka, je bil ukinjen, pulmolog pa je uvedel tiotropij (1x2 vdih, zjutraj), kar je pripomoglo k stabilizaciji stanja.

3.2 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Magistra farmacije je ob pogostih predpisih sistemskih glukokortikoidov bolnico opozorila na njihove neželene učinke (22, 23). Zaradi povečanega tveganja za osteoporozo, ji je svetovala povečan vnos kalcija s hrano in vzdrževanje fizične aktivnosti. Opozorila jo je, da se bo morda urejenost hipertenzije poslabšala in da bo morda zaznala spremembe v razpoloženju. Opozorila jo je, da je zaradi uporabe kumulativno velikega odmerka metilprednizolona tudi njena imunska odpornost slabša in naj se zato izogiba okoliščinam, kjer je večje tveganje za okužbe.

4 OBISKI LEKARN V OBDOBJU 2023 – 2024

4.1 PRIKAZ PRIMERA

Leta 2023 so se pri bolnici pojavila pogosta in huda poslabšanja astme, kar je zahtevalo vsakodnevno zdravljenje s peroralnim metilprednizolonom (2 mg/dan). Dolgotrajna uporaba glukokortikoidov je povzročila odpoved nadledvične žleze, zaradi katere je bilo uvedeno zdravljenje s hidrokortizonom (10 mg zjutraj, 5 mg opoldne, 5 mg ob 17 h). Ob opredelitvi hude astme so uvedli biološko terapijo

z dupilumabom (600 mg začetni odmerek, nato 300 mg subkutano tedensko). Po uvedbi dupilumaba se je stanje bolnice bistveno izboljšalo, zmanjšala se je potreba po olajševalnih zdravilih, ocena urejenosti astme po vprašalniku ACT se je povečala na 24 točk, kar kaže na odlično obvladovanje bolezni. Tudi simptomi alergijskega rinitisa so se umirili.

4.2 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Magistra farmacije je bolnici pojasnila mehanizem delovanja dupilumaba, poudarila pomen rednega odmerjanja ter jo seznaniila z možnimi neželenimi učinki, kot so reakcije na mestu injiciranja, povečana dovzetnost za okužbe s paraziti in eozinofilijo. Hkrati je poudarila tudi pomen nadaljevanja redne uporabe zdravil z IGK ter pozorno spremljanje simptomov astme ter ukrepanje v okviru svojega načrta samozdravljenja astme.

5 RAZPRAVA

Uspešno obvladovanje astme zahteva sodelovanje med bolnikom in zdravstvenimi delavci, pri čemer ima tudi farmacevt v zunanji lekarni pomembno vlogo. Farmacevt v zunanji lekarni je bolnikom enostavno dostopen zdravstveni delavec. Tako je pogosto prvi, ki prepozna znake slabe urejenosti astme ali okoliščin, kot so neredna uporaba zdravil, nepravilna tehnika uporabe vdihovalnikov ali nezadosten nadzor simptomov, ki lahko do te privedejo (1, 24). Smernice GINA 2024 (1) poudarjajo, da je pravilna uporaba vdihovalnikov ključna za uspeh zdravljenja astme ter da je tehniko uporabe potrebno redno preverjati, saj številni bolniki vdihovalnike kljub navodilom še vedno uporabljajo nepravilno. To zmanjšuje učinkovitost zdravljenja in povečuje tveganje za poslabšanja. Tudi Price in sodelavci (25) so ugotovili, da ustrezna tehnika inhalacije in redna uporaba zdravil pomembno vplivata na nadzor astme, medtem ko so Melani in sod. (26) pokazali, da je nepravilna uporaba vdihovalnikov pogosta in povezana z zmanjšano učinkovitostjo zdravljenja. Pomembno vlogo pri odpravljanju teh težav imajo tudi farmacevti, ki lahko z vsakokratnim preverjanjem in popraviljanjem tehnike uporabe vdihovalnikov in ciljno usmerjenim svetovanjem pomembno prispevajo k izboljšanju sodelovanja bolnika z zdravljenjem in pomagajo pri preprečevanju in obvladovanju neželenih učinkov zdravil,

kar sta pomembna elementa pri izboljšanju nadzora bolezni. To potrjuje tudi raziskava Bousquet in sod. (24), ki ugotavlja, da ima farmacevt pomembno vlogo pri izboljšanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju astme, kar vodi k boljšemu nadzoru bolezni. Tudi s takšnimi ukrepi lahko farmacevti pripomorejo k boljši urejenosti bolezni pri bolnikih z astmo.

6 SKLEP

Astma je kronična bolezen, ki zahteva celosten in stopenjski pristop k zdravljenju. Klinični primer potrjuje, da lahko neredno jemanje zdravil in nepravilna uporaba vdihovalnikov pomembno prispevata k poslabšanju bolezni. Poudarjena je pomembna vloga farmacevta pri svetovanju bolnikom, preverjanju tehnike inhaliranja ter spodbujanju rednega jemanja zdravil. Aktivno sodelovanje farmacevta kot bolniku enostavno dostopnega člana zdravstvenega tima lahko pomembno pripomore k boljšemu nadzoru bolezni, zmanjšanju poslabšanj in doseganju boljših terapevtskih izidov pri bolnikih z astmo.

7 LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2024. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Dostopno na: <https://ginasthma.org>.
2. Bousquet J, et al. Asthma control and management: A global perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1800-1812.
3. Reddel HK, et al. Management of asthma in adults: 2021 update. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):687-699.
4. ACT.org. Asthma Control Test (ACT) Official Website. Dostopno na: <https://www.act.org>.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) 2024. *Stepwise approach to asthma management*. Dostopno na: <https://ginasthma.org>.
6. Holguin F, et al. Severe asthma phenotypes and response to biologics. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):39-48.
7. Bateman ED, et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):600-608.
8. Horne R, et al. Adherence to asthma medication: Perceptions, barriers, and strategies. *Respir Med*. 2005;99(7):795-807.
9. Bourdin A, et al. Self-management in asthma: Key strategies and challenges. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002520.
10. Lötvall J, et al. Asthma phenotypes and PEF-based self-management. *Eur Respir J*. 2011;38(5):1033-1044.

11. O'Byrne PM, et al. Symptom-driven vs. regular use of inhaled steroids in asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877-1887.
12. Price D, et al. Recognizing asthma symptoms early: Role of patient awareness. *Prim Care Respir J.* 2013;22(3):332-339.
13. Papi A, et al. Guided self-management of asthma based on symptom monitoring. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801338.
14. Jones PW, et al. Peak expiratory flow monitoring in asthma management. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1146-1150.
15. Sutherland ER, et al. Environmental factors influencing asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):895-906.
16. Melani AS, et al. Inhaler mishandling remains common in real-life settings. *Respir Med.* 2011;105(6):930-938.
17. Usmani OS, et al. Critical inhaler errors and their impact on asthma control. *Eur Respir J.* 2018;52(3):1701346.
18. Papadopoulos NG, et al. Viruses and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1237-1246.
19. Thomson NC, et al. Smoking and asthma: Mechanisms and management. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1602222.
20. Beutner DA, et al. Obesity and asthma: Mechanistic insights. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):112-119.
21. Bryant L, et al. Pharmacist-led interventions to improve adherence in asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;77(4):627-636.
22. Biološka zdravila v sodobnem zdravljenju hudih oblik astme in kroničnega rinosinuzitisa. Slovensko zdravniško društvo. Dostopno na: <https://vestnik.szdz.si>
23. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in sekundarni ravni. Združenje pnevmologov Slovenije. Dostopno na: <https://www.zps-slo.si>
24. Bousquet J, et al. Adherence in asthma therapy: Key role of the pharmacist. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1230-1241.
25. Price D, et al. The importance of inhaler technique and adherence in the control of asthma. *Respir Med.* 2013;107(1):37-46.
26. Melani AS, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-938.

PRIMER BOLNICE S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO V AMBULANTI FARMACEVTA SVETOVALCA

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN A CLINICAL PHARMACIST'S CONSULTATION PRACTICE

AVTORICA / AUTHOR:

Nina Kukenberger, mag. farm., spec.

Dolenjske lekarnе,

Kandijska cesta 1, 8000 Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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



POVZETEK

Kronična obstruktivna pljučna bolezen je bolezen pljuč, za katero je značilna napredujoča oviranost pretoka zraka. Simptomi so kronični, najbolj tipični so dispneja, kašelj, nastajanje sputuma. Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo so pogosta poslabšanja bolezni, velikokrat imajo pridružene tudi druge bolezni. V nadaljevanju predstavljamo primer bolnice z napredovano kronično obstruktivno pljučno boleznijo, ki smo ga obravnavali v ambulantni farmaceuti svetovalca.

KLJUČNE BESEDE:

azitromicin, klinični primer, KOPB, vdihovalniki, zaprtje

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a respiratory disease characterized by progressive airflow obstruction. Symptoms are chronic, the most typical are dyspnea, cough, and sputum production. Patients with chronic obstructive pulmonary disease often experience exacerbations of the disease, and they tend to have other comorbidities. Herein, we present the case of a patient with refractory chronic obstructive pulmonary disease, who was treated at the clinical pharmacist's consultation practice.

KEY WORDS:

azithromycin, clinical case, constipation, COPD, inhalers

1 UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je bolezen pljuč, za katero je značilna napredujoča oviranost pretoka zraka. Simptomi so kronični, najbolj tipični so dispneja, kašelj, nastajanje sputuma. Nastanek KOPB je povezan z okoljskimi dejavniki, in sicer predvsem s kajenjem in z vdihovanjem prahu ter kemikalij, in z genetskimi dejavniki, npr. z mutacijami, ki povzročajo pomanjkanje α -1 antitripsina (1–3).

Diagnozo potrdimo s forsirano spirometrijo po bronhodilatatorju, pri kateri je razmerje med forsiranim ekspiratornim volumnom v prvi sekundi (FEV1) in forsirano vitalno kapa-



ALI STE VEDELI?

- Morfinske kapljice uporabljamo za lajšanje dispneje pri napredovani KOPB.
- Ob zdravljenju z opiodi je treba poskrbeti za redno odvajanje blata z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi.
- Priporočen odmerek metilprednizolona ob poslabšanju KOPB je 32 mg dnevno, ki ga bolnik jemlje 5 dni.

citeto (FVC) manjše od 0,7. Parameter FEV1 prikazuje volumen zraka, ki ga bolnik z maksimalnim naporom izdihne v prvi sekundi preiskave, FVC pa volumen zraka, ki ga bolnik izdihne po maksimalnem vdihu. Razmerje FEV1/FVC imenujemo tudi Tiffeneaujev indeks (Tiff). Normalne vrednosti FEV1, FVC in Tiff so določene glede na bolnikovo starost, spol in višino (1–3). Pri bolnikih s KOPB so pogosta poslabšanja bolezni, velikokrat imajo pridružene tudi druge bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, osteoporoza, depresija idr. Z zdravili lajšamo simptome bolezni, zmanjšujemo pogostost in izrazitost poslabšanj ter izboljšujemo telesno zmogljivost. Zdravljenje stopnjujemo glede na bolnikove simptome, pri tem opazujemo predvsem dispnejo, in glede na tveganje za poslabšanja bolezni (1–3).

Preglednica 1: Seznam zdravil, ki jih bolnica jemlje.

Table 1: List of the patient's medicines.

Zdravilo	Odmerjanje
Salbutamol, 100 µg/vpih, inhalacijska suspenzija pod tlakom	2–6 x dnevno, 3 vpihe
Formoterol, glikopironij in beklometazon, 87/5/9 µg, inhalacijska raztopina pod tlakom	2 x dnevno, 2 vpiha
Azitromicin, 500 mg, filmsko obložene tablete	3 x tedensko, 1 tableto
Montelukast, 10 mg, filmsko obložene tablete	1 tableto zvečer
Morfinijev sulfat, 20 mg/ml, peroralne kapljice	Ob dispneji, do 3 x dnevno, 4 kapljice (5 mg)
Acetilsalicilna kislina, 100 mg, gastrozistentne tablete	1 tableto zjutraj
Bisoprolol, 1,25 mg, filmsko obložene tablete	1 tableto zjutraj
Furosemid, 40 mg, tablete	3 x tedensko, 1 tableto zjutraj na tešče
Citalopram, 20 mg, filmsko obložene tablete	2 x dnevno, 1 tableto
Holekalciferol, 4000 i.e./ml, peroralne kapljice	1 x tedensko, 35 kapljic
Betametazon in salicilna kislina, 0,5/20 mg v 1 g, dermalna raztopina	Občasno na lasišče
Oralni prehranski dodatek (priporočilo glede terminologije - objavljene smernice) z 1,5 kcal/ml	220 ml dnevno

2 PRIKAZ PRIMERA

Zdravnica je v ambulantno napotila 73-letno bolnico za pregled terapije. Gospa ima napredovano KOPB in se ji zdi, da jemlje veliko zdravil, želi si zmanjšanja le teh. V zdravstveni dokumentaciji ima zabeležene naslednje diagnoze: KOPB, ki je opisana kot pretežno bronhitičnega tipa, z le zmernim obsegom emfizema in s pridruženo astmo; arterijska hipertenzija; hipertenzivna srčna bolezen brez srčne odpovedi; tranzitorna ishemična ataka (TIA) leta 2022; depresija; osteopenija s sicer spontanim zlomom reber v preteklosti; stanje po operaciji zaradi primarnega hiperparatiroidizma; stanje po prebolelem covidu-19, po akutni ledvični odpovedi, po apendektomiji, po histerektomiji in adnektomiji, po polipektopeniji kolona 2015, po operaciji katarakte obojestransko leta 2021. Alergij ni zabeleženih, navaja samo težave po uporabi zdravila s fenoterolom in ipratropijem, ki jih opisuje kot občutek dušenja. Gospa je nekdanja dolgoletna kadilka, in sicer je 40 let kadila med 15 in 20 cigaret dnevno. Kaditi je prenehala leta 2014. V službi je bila občasno izpostavljena azbestu. Vsa bolničina zdravila so predstavljena v preglednici 1.

Gospa pove, da morfinske kapljice uporabi, kadar je dispneja zelo huda oziroma pred večjo telesno obremenitvijo, ob kateri pričakuje dispnejo. To je nekajkrat tedensko. Pove, da ji pomagajo in da olajšanje opazi zelo hitro. Trenutno ob manjših vrednostih krvnega tlaka ne jemlje antihipertenzivne terapije, sicer je jemala perindopril in indapamid (4/1,25 mg dnevno) in lacidipin (4 mg dnevno). V preteklosti je jemala tudi teofilin. Pred uvedbo furose-mida so ji zvečer zatekale noge. Kronično terapijo dviguje redno, pozna namen uporabe zdravil, pri jemanju si pomaga z osebno kartico zdravil. Gospa je visoka 155 cm in ima 73 kg. V zadnjih dostopnih laboratorijskih izvidih ni odstopanj v ledvični funkciji ali elektrolitskih (natrij, kalij) neravnovesij.

Gospa je zelo zadihana že ob najmanjšem naporu, nima ravnotežja, nima moči, veliko mora počivati. V zadnjem letu ni imela poslabšanj, ki bi zahtevala hospitalizacijo. Pulmolog ji je predpisal tablete metilprednizolona v odmerku 16 mg, ki ga vzame ob akutnem poslabšanju KOPB. V takih primerih jemlje 1 tableto dnevno 5 dni zapored. Zadnje poslabšanje, ko je vzela peroralni glukokortikoid, je bilo pred več kot pol leta. Zadnja ocena pljučne funkcije je bila opravljena pred pol leta, ko so izmerili FVC 1,17 l (45 % referenčne vrednosti), FEV1 0,49 l (25 % referenčne vrednosti), Tiff 42 %. Gospa po mnenju konzilija ni primerna za transplantacijo pljuč, in sicer zaradi previsokega tveganja za zaplete.

3 RAZPRAVA IN UKREPANJE S SVETOVANJEM

3.1 USTREZNOST ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI V OBLIKI VDIHOVALNIKOV

Gospa uporablja vdihovalnike s pomočjo podaljška, večkrat je bila vključena v program rehabilitacije pljučnih bolnikov. Namen uporabe vdihovalnikov pozna, pokaže tudi, kako zdravilo uporabi – uporaba je ustrezna. Od inhalacijske terapije redno prejema zdravila, ki vsebujejo bronhodilatatorje, in sicer dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (angl. *long acting beta-2 agonist*, LABA), dolgodelujoči antiholinergik (angl. *long acting muscarinic antagonist*, LAMA) ter kratkoddelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (angl. *short acting beta-2 agonist*, SABA). Jemlje tudi zdravilo z inhalacijskim glukokortikoidom (IGK). Bronhodilatatorji so ključni za zmanjševanje dispneje. Trojno in-

halacijsko zdravljenje (LABA, LAMA in IGK) izboljša pljučno funkcijo in simptome ter zmanjša pogostost poslabšanj bolj kot zdravljenje brez ene od komponent te kombinacije (1, 2).

Redna uporaba IGK je pri bolnici smiselna, saj ima gospa pridruženo astmo. V primeru KOPB brez pridružene astme imajo IGK največjo korist pri bolnikih z večjim številom eozinofilcev v krvi (več kot 300 celic/ μ l), z anamnezo ene ali več hospitalizacij zaradi poslabšanja KOPB ter/ali z dvema ali več zmernimi poslabšanji KOPB na leto (1, 2).

Sistemske glukokortikoidi pri akutnem poslabšanju KOPB izboljšajo akutno poslabšanje FEV1, oksigenacijo ter skrajšajo čas okrevanja. Priporočen odmerek je 40 mg prednizona oziroma ustrezno preračunan odmerek drugega glukokortikoida, kar je v primeru metilprednizolona 32 mg dnevno 5 dni. Daljše jemanje sistemskih glukokortikoidov je povezano z večjim tveganjem za pljučnico in z večjo smrtnostjo (1, 2, 4). Gospa ima predpisan metilprednizolon v odmerku 16 mg, kar je glede na smernice premajhen odmerek.

3.2 VLOGA NEFARMAKOLOŠKIH UKREPOV PRI IZBOLJŠANJU IZIDOV IN SIMPTOMOV KOPB

Gospa je najpomembnejši nefarmakološki ukrep, ki je opustitev kajenja, že izvedla. Pred približno 10 leti je nehala kaditi, prej je kadila 40 let. Opustitev kajenja vpliva na boljšo prognozo in upočasnjeno napredovanje bolezni (1, 2).

Upoštevač hude simptome KOPB, ki gospo ovirajo že pri osnovnih življenjskih opravilih, smo ji svetovali telesno aktivnost glede na zmožnosti, in sicer izvajanje dihalnih vaj ter razgibavanje. Dodatne intenzivne telesne aktivnosti nismo svetovali, saj se gospa izrazito zadiha že po nekaj korakih hoje. Gospa je bila v preteklosti večkrat na respiratorni rehabilitaciji, sedaj ne želi več napotitve.

Gospa je cepljena proti gripi in pnevmokoku. Obe cepljenji sta za bolnike s KOPB priporočljivi, saj cepljenje proti gripi zmanjša pojavnost okužb spodnjih dihal, cepljenje proti pnevmokoknim okužbam pa zmanjša tveganje za poslabšanja in za obolevnost zaradi zunajbolnišničnih pljučnic (1, 2).

Gospa prejema oralni prehranski dodatek z namenom preprečevanja nadaljnje izgube mišične mase, saj kljub povišanemu indeksu telesne mase daje vtis sarkopenije. Pri 30 % bolnikov s KOPB je namreč prisoten premajhen vnos beljakovin, ki v kombinaciji s pomanjkanjem telesne

aktivnosti vodi v večjo izgubo mišične mase in s tem večjo umrljivost (1, 2, 6). Pri bolnikih s KOPB dieta z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov ter večjo vsebnostjo maščob ne predstavlja prednosti v primerjavi s standardnimi pripravki oralnih prehranskih dodatkov. Pri izbiri le-teh je manj pomembna kakovostna sestava izbranega dodatka kot to, da ga dajemo v majhnih količinah in večkrat dnevno, da ne okrepimo občutka dispneje ob njegovi uporabi (7).

3.3 VLOGA MONTELUKASTA PRI ZDRAVLJENJU KOPB

Montelukast je antagonist levkotrienskih receptorjev, ki ga uporabljamo predvsem kot dodatno zdravilo pri zdravljenju astme, medtem ko pri zdravljenju KOPB ni dokazov o njegovi učinkovitosti (1, 2). Gospa ima sicer diagnozo astme, ker pa nima pridruženega alergijskega rinitisa smo razmišljali o možnosti ukinitve montelukasta. Ker je gospa izrazila mnenje, da ji zdravilo pomaga, ker nismo prepoznali neželenih učinkov ali drugih tveganj zdravljenja z montelukastom ter predvsem ker je bilo njeno stanje krhko, kljub pričakovanemu majhnemu doprinosu montelukasta pri nadzoru bolezni zdravniku nismo predlagali ukinitve zdravila.

3.4 VLOGA AZITROMICINA PRI ZDRAVLJENJU KOPB

Pri bolnikih z večjim tveganjem za akutna poslabšanja KOPB azitromicin zmanjša to tveganje. Zdravljenje pa je lahko povezano s povečano bakterijsko odpornostjo, s podaljšanjem intervala QTc ter z okvaro sluha. Smernice priporočajo zdravljenje z azitromicinom v odmerkih 250 mg dnevno ali 500 mg 3-krat tedensko nepretrgoma za obdobje do enega leta (1, 2, 6).

Gospa jemlje azitromicin že več let. V preteklosti je z jemanjem azitromicina že prenehala, a je ob tem prišlo do poslabšanja dispneje in več akutnih poslabšanj KOPB, ki sicer niso zahtevala bolnišničnega zdravljenja. Zaradi tega je pulmolog zdravilo ponovno uvedel in zato tudi ob tem pregledu zdravniku nismo predlagali ukinitve azitromicina kljub zdravljenju, daljšemu od enega leta.

Gospa poleg azitromicina redno jemlje tudi citalopram v odmerku 40 mg dnevno. Ker poleg azitromicina tudi citalopram lahko podaljša interval QTc, smo svetovali kontrolni EKG, saj je bil pri gospe posnet še pred uvedbo sočasnega zdravljenja. V primeru podaljšanega intervala QTc nad 450

ms smo svetovali poskus zmanjšanja odmerka citaloprama na 20 mg dnevno ali zamenjavo za drug antidepressiv, npr. sertralin, v primeru poslabšanja stanja ob zmanjšanju odmerka citaloprama. Tudi sicer je največji priporočeni odmerek citaloprama za starejše od 65 let 20 mg dnevno, vendar je bila gospa izrazito nenaklonjena menjavi antidepressiva (8).

3.5 LAJŠANJE ZAPRTJA OB ZDRAVLJENJU Z OPIOIDI

Morfinske kapljice uporabljamo pri bolnikih s hudo KOPB in izrazito dispnejo, saj opiodi preko zaviranja centra za dihanje zmanjšajo bolnikovo zaznavo dispneje (1, 2). Predvsem pa želimo z njihovo uporabo bolnikom omogočiti večjo fizično aktivnost in jih spodbuditi k temu, kar je eden izmed najpomembnejših nefarmakoloških ukrepov pri obravnavi bolnikov s KOPB. Gospa, ki so ji bile morfinske kapljice za lajšanje dispneje uvedene pred kratkim, opiše njihov učinek kot dober, vendar jih kljub temu jemlje le nekajkrat tedensko. Od uvedbe zdravila gospa navaja težave z odvajanjem blata, vendar trenutno za to težavo ne uporablja nobenih zdravil. Zaprtje je pričakovan neželeni učinek opiodov. Običajno najprej svetujemo nefarmakološke ukrepe, kot so povečan vnos tekočin, povečana telesna dejavnost in povečan vnos vlaknin, vendar so vsi ti ukrepi pri bolnici težje izvedljivi. Kadar z nefarmakološkimi ukrepi ne zagotovimo rednega odvajanja blata, dodamo farmakološke ukrepe, kar pomeni uporabo odvajal. Na začetku ji lahko priporočamo redno uporabo osmognih odvajal, kot so polietilen glikol, laktuloza, magnezijev sulfat, kasneje, ob morebitnem nezadostnem učinku le-teh, pa kontaktna odvajala, npr. seno, bisakodil (10).

3.6 DRUGE TEŽAVE, POVEZANE Z ZDRAVILI

Pri bolnikih, ki so doživeli TIA, je zelo pomemben nadzor nad dejavniki tveganja za ponovne srčno-žilne dogodke, kot sta krvni tlak in holesterol v krvi, in jemanje zdravil za preprečevanje ponovnega dogodka (9). Gospa jemlje acetylsalicilno kislino kot antiagregacijsko zdravilo in njen krvni tlak je trenutno v območju normotenzije tudi brez antihipertenzivnega zdravljenja. Gospa nima predpisanega statina kljub zelo visoki srčnožilni ogroženosti (9). Glede na to, da so pri gospe v ospredju kratkoročni cilji zdravljenja in da statina ne želi jemati, zdravniku nismo predlagali uvedbe statina.

4 SKLEP

Bolniki s KOPB imajo lahko pogosta poslabšanja osnovne bolezni in imajo velikokrat pridružene številne druge bolezni. Na primeru smo želeli prikazati kompleksnost farmakoterapijskega pregleda v primeru bolnice z napredovano KOPB, kjer imajo včasih kratkoročni cilji zdravljenja prednost pred splošnimi priporočili v smernicah zdravljenja.

5 LITERATURA

1. Žepni priročnik za diagnosticiranje, vodenje in preprečevanje KOPB: priročnik za zdravnike in medicinske sestre [Internet]. Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije. 2023 [Cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.zps-slo.si/wp-content/uploads/2024/05/zps-zepni-prirocnik-za-diagnosticiranje-vodenje-in-preprecevanje-kopb.pdf>.
2. Global Initiative For Chronic Obstrutive Lung Disease. Gold 2025 [Internet]. [Cited 2025 January 30]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/01/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV-1.pdf.
3. Škrgat S, Šuškovič S. Kronična obstruktivna pljučna bolezen. V: Košnik M, Štajer D (urednika). Interna medicina. 5. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: str. 388-98.
4. Furst DE, Saag KG. Overview of the pharmacologic use of glucocorticoids [Internet]. [Cited 2025 March 8]. Available from: www.uptodate.com.
5. Boyce AJ. Antileukotriene agents in the management of asthma [Internet]. [Cited 2025 January 30]. Available from: www.uptodate.com.
6. King Han ML, Dransfield MT. Management of refractory chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. [Cited 2025 January 30]. Available from: www.uptodate.com.
7. Cerović O, Sedej I, Knap B, Kompan L, Lainščak M, Lavrinec J et al. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. 1. izdaja. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2008.
8. Cipramil 20 mg, filmsko obložene tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. [Cited 2025 March 8]. Available from: www.cbz.si.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Internet]. Eur Heart J. 2020 Jan 1; 41 (1): 111-88. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
10. Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain [Internet]. [Cited 2025 January 30]. Available from: www.uptodate.com.

IZZIVI ZDRAVLJENJA MENOPAVZALNIH TEŽAV V ZUNANJI LEKARNI

CHALLENGES OF TREATING MENOPAUSAL ISSUES IN COMMUNITY PHARMACIES

AVTORICA / AUTHOR:

Melita Stopar Zeme, mag. farm., spec.

Lekarna Sevnica, Trg svobode 14, 8290 Sevnica

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: melita@lekarna-sevnica.si



1 UVOD

Menopavza je pomembno življenjsko obdobje za številne ženske, saj označuje konec njihovega reproduktivnega obdobja in prinaša številne fiziološke spremembe. Običajno se pojavi okoli 51. leta starosti. Najpogostejši sim-

POVZETEK

Menopavza je pomembna prelomnica v življenju žensk, saj povzroča številne fiziološke spremembe, ki vplivajo na njihovo počutje in dolgoročno zdravje. Pomanjkanje estrogenov v tem obdobju povečuje tveganje za razvoj kroničnih bolezni, kot so osteoporoza, kardiovaskularne bolezni in kognitivne motnje. Lekarniški farmacevti imajo ključno vlogo pri obravnavi menopavzalnih simptomov, saj ženskam zagotavljajo strokovno podporo pri izbiri ustreznih terapij, obvladovanju neželenih učinkov in izboljšanju terapevtskih izidov. Prispevek izpostavlja tri ključna področja za izboljšanje oskrbe žensk v menopavzalnem obdobju: nenehno strokovno izpopolnjevanje farmacevtov, opolnomočenje žensk z izobraževalnimi dejavnostmi ter vključevanje farmacevtov v raziskave za vrednotenje njihovega prispevka k terapevtskim izidom. Celostni pristop k obravnavi menopavze poudarja prepoznavnost farmacevtov kot pomembnih zdravstvenih strokovnjakov in izboljšuje kakovost oskrbe žensk v tem življenjskem obdobju.

KLJUČNE BESEDE:

hormonsko nadomestno zdravljenje, menopavza, nehormonsko zdravljenje, vloga farmacevta

ABSTRACT

Menopause is a significant life transition for women, marked by various physiological changes that impact their quality of life and long-term health. The decline in estrogen levels during this period increases the risk of chronic conditions such as osteoporosis, cardiovascular diseases, and cognitive impairments. Community pharmacists play a pivotal role in managing menopausal symptoms by providing professional guidance on selecting appropriate therapies, managing side effects, and enhancing treatment outcomes. The article outlines three key directions for development in this field: continuous professional education for pharmacists, empowering women through educational activities, and actively involving pharmacists in research to evaluate their contribution to healthcare outcomes. A holistic and multidisciplinary approach is essential to improve the care

of menopausal women and strengthening the recognition of pharmacists as indispensable healthcare professionals.

KEY WORDS:

hormone replacement therapy, menopause, non-hormonal treatment, pharmaceutical role

tomi vključujejo vročinske oblike, ki prizadenejo do 80 % žensk. Poleg tega se pogosto pojavljajo nespečnost, tesnoba, razdražljivost in nihanje razpoloženja (1, 2, 3). Ti simptomi lahko močno vplivajo na kakovost življenja, saj pogosto vodijo do psihosocialne stiske in zdravstvenih zapletov (2, 4).

Dolgotrajno pomanjkanje estrogenov v menopavzi predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj osteoporoze, kardiovaskularnih bolezni in drugih kroničnih stanj (1, 5). Obravnava menopavzalnih težav je zato izjemno pomembna, saj lahko pravočasne in ustrezne intervencije, kot so hormonske in alternativne terapije, učinkovito zmanjšajo intenzivnost simptomov ter izboljšajo dolgoročno zdravje žensk (6, 7, 8).

Na tem področju ima lekarniški farmacevt ključno vlogo. Kot strokovnjak za zdravila zagotavlja strokovno svetovanje o varni uporabi terapij, razpoložljivih možnostih zdravljenja ter identifikaciji potencialnih neželenih učinkov (9, 10). Poleg tega farmacevti omogočajo dostop do informacij o rastlinskih pripravkih in drugih naravnih alternativah, ki so vse bolj priljubljene med ženskami, ki se izogibajo hormonskemu zdravljenju (2, 11).

1.1 OBVLADOVANJE MENOPAVZALNIH SIMPTOMOV

1.1.1 Hormonsko nadomestno zdravljenje

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je najučinkovitejše zdravljenje za obvladovanje vazomotornih simptomov in za preprečevanje osteoporoze. HNZ ima potencialne kardiovaskularne koristi pri ženskah v zgodnji fazi menopavze. To potrjujejo študije, kot je Women's Health Initiative (WHI), ki je pokazala, da HNZ zmanjšuje tveganje za koronarne bolezni pri ženskah, mlajših od 60 let, ali tistih, ki so manj kot 10 let po menopavzi (12). Estrogeni ugodno vplivajo na lipidni profil, izboljšujejo endotelno funkcijo in zmanjšujejo togost arterij. Vendar pa pri ženskah, starejših od 60 let, povečujejo tveganje za tromboembolijo in možgansko kap (13, 14).

Kljub tem ugodnim učinkom HNZ ni priporočljivo uporabljati kot primarno metodo za preprečevanje kardiovaskularnih bolezni, temveč kot dodatno korist pri zdravljenju vazomotornih simptomov ali preprečevanju osteoporoze (15). HNZ je kontraindicirano pri ženskah z rakom dojke, aktivno ali preteklo tromboembolijo, jetrnimi boleznimi ali nepojasnjeno vaginalno krvavitvijo.

1.1.2 Nehormonsko zdravljenje

Nehormonsko zdravljenje je primerno za ženske s kontraindikacijami za HNZ ali za tiste, ki HNZ ne želijo uporabljati. Najpogostejše se uporabljajo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, kot sta venlafaksin in paroksetin, ki učinkovito zmanjšujeta pogostnost in intenzivnost vazomotornih simptomov. Gabapentin je posebej učinkovit pri nočnih oblivih, vendar pa lahko povzroča sedacijo (16). Med najnovejšimi nehormonskimi zdravili je fezolinetant, selektivni antagonist receptorja nevrokinina 3, ki v hipotalamusu zmanjšuje signale, odgovorne za vazomotorne simptome.

1.1.3 Zdravila brez recepta

V Sloveniji sta za zdravljenje simptomov menopavze na voljo dve zdravili brez recepta. *Cimicifuga racemosa* (grozdnata svetlika), ki blaži vazomotorne simptome, vendar je pri dolgotrajni uporabi potrebna previdnost zaradi možnih učinkov na jetra (2), in *Salvia officinalis* (navadni žajbelj).

1.1.4 Prehranska dopolnila

Fitoestrogeni (soja, rdeča detelja, črna detelja, maca, hmelj) blažijo vazomotorne simptome menopavze, čeprav njihova učinkovitost ostaja omejena in nepredvidljiva (2). Kalcij in vitamin D sta ključna za preprečevanje osteoporoze in vzdrževanje zdravja kosti (17).

2 PRIKAZ PRIMEROV IN UKREPANJE S SVETOVANJEM

2.1 PRVI PRIMER

44-letna gospa z nerednimi menstruacijami, vročinskimi oblivami, utrujenostjo in suhostjo nožnice želi v lekarni kupiti nekaj za lajšanje simptomov menopavze brez recepta.



Farmacevt gospo spodbudi k čimprejšnjemu obisku ginekologa, ki bo ocenil, ali je primerna za HNZ. Ginekolog bo na podlagi njenega zdravstvenega stanja predpisal najprimernejšo terapijo. Farmacevt poudari, da je HNZ najbolj učinkovito, če se z njim začne zgodaj, takoj po pojavu prvih simptomov menopavze, in da lahko bistveno izboljša kakovost življenja (6, 7, 8).

2.2 DRUGI PRIMER

58-letna gospa z vročinskimi oblivi in težavami s spanjem želi več informacij o varnosti in koristih predpisanega zdravila (drospirenon in estradiol). Skrbi jo zaradi možnih neželenih učinkov, saj doslej še ni jemala hormonskih tablet. Občasno kupi izdelke za lajšanje simptomov, ki ji ne pomagajo.

Farmacevt odgovarja, da je uporaba predpisanega zdravila pri gospe varna, saj je ginekolog pred uvajanjem zdravila opravil vse potrebne preiskave, za oceno primernosti zdravljenja. Pri svetovanju farmacevt upošteva intenzivnost simptomov in njihov vpliv na kakovost življenja ter želi pacientke glede terapije. Če gospa trenutno ne želi uporabljati HNZ, lahko poskusi z zdravili brez recepta ali prehranskimi dopolnili, vendar je za njihov učinek pogosto potreben daljši čas (12, 13, 14).

2.3 TRETJI PRIMER

48-letna gospa jemlje tamoksifen in ima vročinske oblike, predvsem ponoči. Uporablja grozdnato svetliko v obliki zdravila brez recepta, vendar ta ni zelo učinkovita. Zdaj jo skrbi, ali grozdnata svetlika lahko zmanjšuje učinkovitost tamoksifena pri preprečevanju raka.

Farmacevt gospe pojasni, da glede na obstoječe raziskave grozdnata svetlika verjetno ne vpliva na učinkovitost tamoksifena. Kljub temu ji, zaradi nezadostnega učinka pri obvladovanju vročinskih oblivov in pomanjkljivih

podatkov o varnosti, v njenem primeru odsvetuje nadaljnjo uporabo. Priporoči ji pregled uporabe zdravil, kjer bodo pripravili strokovno mnenje za zdravnika glede drugih primernih terapevtskih možnosti za obvladovanje njenih težav.

Strokovna razlaga temelji na ugotovitvah, da grozdnata svetlika deluje preko serotonininskih receptorjev v hipotalamusu, kar pomaga pri blaženju vazomotornih simptomov, ne da bi vplivala na estrogenske receptorje. Čeprav šibko zavira encim CYP2D6, ki vpliva na presnovo tamoksifena, dosedanje študije niso pokazale pomembnega vpliva na učinkovitost tamoksifena. Prav tako ni dokazov, da bi grozdnata svetlika pospeševala rast rakavih celic ali vplivala na estrogensko občutljive tumorje (7, 18).

3 RAZPRAVA

Lekarniški farmacevti imajo pomembno vlogo pri obvladovanju menopavzalnih simptomov. Njihova vloga danes presega zgolj izdajo zdravil, saj se z razvojem kognitivnih storitev, kot sta farmacevtska skrb in brezšivna skrb, vse bolj osredotočajo na svetovanje in aktivno vključevanje v zdravljenje z zdravili. Študije kažejo, da veliko žensk s simptomi menopavze najprej poišče pomoč v lekarni zaradi enostavnega dostopa do strokovnega svetovanja (19).

Ženske, ki jim je predpisano HNZ, pri farmacevtskih pogosto iščejo dodatne informacije o varnosti in učinkovitosti predpisane terapije. Farmacevti imajo v teh primerih ključno vlogo pri pojasnjevanju koristi in tveganj, povezanih z zdravljenjem, ter odgovarjajo na vprašanja o možnih neželenih učinkih in interakcijah z drugimi zdravili ali prehranskimi dopolnili. Ta dodatna svetovanja lahko vplivajo na odločitve pacientk o nadaljevanju terapije, kar poudarja odgovornost farmacevtov pri zagotavljanju kakovostnega in varnega zdravljenja.

Kljub učinkovitosti HNZ se številne ženske zaradi strahu pred tveganji ali zaradi osebnih prepričanj odločajo za uporabo prehranskih dopolnil. Raziskave kažejo, da se med 50 in 80 % žensk odloči za tovrstna dopolnila kot alternativo za obvladovanje menopavzalnih simptomov (20). Farmacevti imajo pri uporabi teh izdelkov ključno vlogo, saj zagotavljajo, da so dopolnila varna, kakovostna in uporabljena v skladu z mednarodnimi smernicami (21).

ALI STE VEDELI?

- Kombinirano kontracepcijsko tableto se lahko uporablja do 50. leta starosti in poleg preprečevanja nosečnosti pomaga tudi pri obvladovanju perimenopavzalnih simptomov.
- Prehranska dopolnila niso namenjena zdravljenju, lahko pa prispevajo k izboljšanju kakovosti življenja tudi v času perimenopavze.

Farmacevti se pri obravnavi menopavzalnih simptomov v vsakodnevni praksi soočajo z različnimi izzivi. Pomanjkanje časa pri individualnem svetovanju ženskam z menopavzalnimi težavami predstavlja za farmacevte pomemben izziv. Temeljita ocena simptomov, svetovanje in opolnomočenje bolnic zahtevajo veliko časa in pozornosti, kar pogosto ni ustrezno ovrednoteno. Velik izziv predstavlja tudi omejena vključenost farmacevtov v zdravstveni tim. Kljub temu, da številne ženske z menopavzalnimi simptomi najprej poiščejo pomoč v lekarni, farmacevti niso vključeni v proces uvajanja HNZ. Njihovo zgodnejše sodelovanje bi lahko pomembno izboljšalo terapevtske izide in prilagoditev zdravljenja posameznicam.

Kljub izzivom obstajajo tudi številne priložnosti. Ena izmed pomembnih je nenehno strokovno izpopolnjevanje farmacevtov. Raziskave kažejo, da dodatno izobraževanje izboljša kakovost storitev in razumevanje zdravljenja med bolnicami (22). Prav tako imajo farmacevti pomembno izobraževalno vlogo, ki zajema ozaveščanje žensk o menopavzi in izobraževanje strokovne javnosti o pravilni uporabi zdravil ter možnih tveganjih.

Poleg tega se odpira tudi priložnost za načrtovanje in izvedbo raziskav, s katerimi bi farmacevti dokazali, kako lahko njihovo zgodnejše vključevanje v zdravljenje izboljša terapevtske izide. Aktivno sodelovanje pri raziskavah bi omogočilo boljše razumevanje njihove vloge v oskrbi žensk z menopavzalnimi težavami ter prispevalo k razvoju smernic in standardov za celostno obravnavo.

4 SKLEP

Menopavza predstavlja ključno prelomnico v življenju žensk, ki prinaša številne fiziološke spremembe in zahteva celovito obravnavo. S premišljenim in usmerjenim pristopom lahko farmacevti pomembno zmanjšajo negativne vplive menopavze na kakovost življenja, povečajo zaupanje pacientk v terapije ter spodbudijo razvoj novih standardov farmacevtske oskrbe.

Celosten pristop, ki vključuje tesno sodelovanje farmacevtov z zdravniki in drugimi zdravstvenimi strokovnjaki, omogoča zagotavljanje individualizirane in učinkovite podpore ženskam v menopavzi. Takšno sodelovanje prispeva k izboljšanju dolgoročnega zdravja in dobrega počutja pacientk ter k boljši prilagoditvi terapij njihovim potrebam.

5 LITERATURA

1. Franić D, Pinter B, Vlaisavljević V, Srnovršnik T, Šabović M, Nikolajević J, et al. Strokovna stališča Slovenskega združenja za reproduktivno medicino (SZRM) o menopavzni medicini. *Zdrav Vestn.* 2024;93(1–2):D1–D12. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3512>.
2. Gregorič K, Lanišnik Rižner T, Sinreih M. Rastlinski pripravki za lajšanje simptomov menopavze. *Farm Vestn.* 2021;72:125–7.
3. *Clinical manifestations and diagnosis of menopause* [Internet]. UpToDate; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
4. Mlinarič M. Miti in resnice o hormonskem nadomestnem zdravljenju. *Farm Vestn.* 2021;72:32–4.
5. *Menopausal hormone therapy: Benefits and risks* [Internet]. UpToDate; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
6. *Preparations for menopausal hormone therapy* [Internet]. UpToDate; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
7. *Menopausal hot flashes: Hormonal therapies* [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
8. *Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy* [Internet]. UpToDate; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
9. Nabergoj Makovec U. Ovrednotenje implementacije in koristi farmacevtskih kognitivnih storitev, osnovanih na pregledu zdravil v Sloveniji. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2020.
10. Eichenberger PM. *Pharmaceutical Care Practice – Drug-related Problems and Opportunities for New Services*. Basel: Universität Basel; 2010.
11. International Pharmaceutical Federation (FIP)/World Health Organization (WHO). *Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services*. Hague: FIP/WHO; 2011.
12. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353–68.
13. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med.* 2011;124(3):199–205.
14. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1221–31.
15. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD002229.
16. Freedman RR. Mechanisms, endocrinology, and management of hot flashes in men. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(3):585–98.
17. Prentice RL, Pettinger MB, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1266S–71S.
18. European Medicines Agency. *Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma*. EMA/HMPC/48744/2017.

19. Verhagen H, Eussen SRBM, Klungel OH, et al. Functional foods and dietary supplements: products at the interface between pharma and nutrition. *European Journal of Pharmacology*. 2011.
20. Gardiner P, Stargrove MB, Dog TL. Concomitant use of prescription medications and dietary supplements in menopausal women: an approach to provider preparedness. *Maturitas*. 2011;68(1):65-72.
21. European Food Safety Authority (EFSA). Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA Journal*. 2009.
22. Genazzani AR, Divakar H, Khadilkar S, et al. Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. *Int J Gynecol Obstet*. 2024;154(S1):S27–32. doi:10.1002/ijgo.15278.

Gorenjska podružnica Slovenskega farmacevtskega društva
vas v sklopu projekta



v soboto, 7. septembra 2025, vabi, da se jim
pridružite na planinskem pohodu na relaciji

Medvedova konta na Pokljuki - Blejska koča na Lipanci - Debela peč

Zasledujte podrobnosti, da vam ne pobegnejo.



V PRIMERU SLABEGA VREMENA POHOD ODPADE.

sponzor dogodka:



NAPOVEDNIK DOGODKOV

STROKOVNI DOGODKI

-  **SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTSKIH TEHNIKOV PRI SFD – FARMACEVTSKI TEHNIK SVETUJE: PO PREHRANSKO DOPOLNILO V LEKARNO**
23. in 24. maj 2025, Rogla
-  **GMP SIMPOZIJ, ANNEX 1 – CCS: LATEST UPDATES & WORKSHOPS**
10. junij 2025, Podčetrtek
-  **15. CENTRALNOEVROPSKI SIMPOZIJ FARMACEVTSKE TEHNOLOGIJE (CESPT)**
25. do 27. september 2025, Bled
-  **SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN – IZZIVI ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI: PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV**
9. oktober 2025, Ljubljana
-  **17. MEDNARODNI SIMPOZIJ SEKCIJE BOLNIŠNIČNIH FARMACEVTOV PRI SFD – ZDRAVILA V PEDIATRIJI**
21. oktober 2025, Ljubljana
-  **SIMPOZIJ HOMEOPATSKE SEKCIJE – HOMEOPATIJA IN STRES**
november 2025

DRUŽABNI DOGODKI

-  **FARMAHRIBI**
7. september 2025, Debela peč
-  **FARMAJESEN**
Martinovanje 2025, oktober 2025

Za več informacij in prijavo na dogodke spremljajte spletno stran **www.sfd.si**

