

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3

OSREDNJA TEMA:  
METABOLIČNI SINDROM



## Pot do zdravja

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

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

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





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3 | julij 2014 | letnik 65

ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:  
Petra Slanc Može

UREDNIŠKI ODBOR:  
Tomaž Bratkovič  
Mitja Kos  
Janja Marc  
Andrijana Tivadar  
Matjaž Tuš  
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:  
Cvetka Bačar Bole  
Polonca Fiala  
Janez Ilaš  
Mitja Kos  
Nina Pisk  
Sonja Rupret  
Franc Vrečer

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM  
Naklada: 3.400 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 is regularly abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2014 sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

## UVODNIK

*Stresni način življenja, procesirana hrana in pomanjkanje gibanja so poglaviti vzroki za porast srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni tipa 2. Negativni povezovalni dejavnik obeh bolezni pa je metabolični sindrom, ki v zadnjih nekaj letih v razvitem svetu, še posebej pa v Sloveniji, že dosega pandemične razsežnosti. Zato smo se v uredništvu odločili, da nekoliko obširneje osvetlimo to tako perečo indikacijsko tematiko. V prvem prispevku lahko preberete o patofizioloških znakih in simptomih, čemur sledi prispevek o zdravljenju metaboličnega sindroma. Ker vsi poznamo rek, ki pravi, da je bolje preprečiti, kot zdraviti, bi kazalo v okviru akcij in dejavnosti tudi na področju farmacije še dejavneje pristopiti k osveščanju prebivalstva glede metaboličnega sindroma, ki lahko vodi do ireverzibilnih bolezenskih stanj.*

*V prispevku o študijah prepustnosti krvno-možganske pregrade pri razvoju učinkovin z delovanjem v osrednjem živčevju se bomo seznanili s sodobnimi pristopi načrtovanja novih zdravilnih učinkovin s centralnim delovanjem. Tudi naslednji prispevek nam prikazuje razvoj zdravil- v tem primeru za naše hišne ljubljence, saj je za optimalno zdravljenje psov in mačk pomembno, da so zdravila v taki obliki, da jih živali prostovoljno použijejo. V zadnjem članku pa avtorji pod vodstvom prof.dr. Aleša Mrharja opisujejo uporabo elektronske podatkovne baze za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili, saj je pojavnost polifarmakoterapije vedno bolj prisotna, predvsem pri starejši populaciji bolnikov.*

*Vsem članov Slovenskega farmacevtskega društva želim v imenu uredniškega odbora aktivno dopustovanje s čim manj stresnih dogodkov, v prostih uricah pa prijetno izobraževanje ob novi številki Farmacevtskega vestnika.*

Prof. dr. Borut Štrukelj  
odgovorni urednik



## VSEBINA / CONTENT

### PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC SCIENTIFIC ARTICLES

- 207 **Katarina Mlekuš Kozamernik, Tina Krokter Kogoj, Mojca Jensterle Sever, Andrej Janež**  
Metabolični sindrom – od patofiziologije do klinične prepoznave  
*Metabolic syndrome – from pathophysiology to clinical recognition*

- 221 **Matej Rakuša, Mojca Jensterle Sever, Andrej Janež**  
Metabolični sindrom - zdravljenje  
*Metabolic syndrome - treatment*

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 227 **Damijan Knez, Marko Anderluh**  
Prepustnost krvno-možganske pregrade pri razvoju učinkovin z delovanjem v osrednjem živčevju  
*Blood-brain barrier permeation in development of central nervous system agents*

- 234 **Katja Kristan**  
Palatibilne zdravilne oblike za zdravljenje psov in mačk  
*Palatable drug formulations for treatment of dogs and cats*

### ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI - ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 240 **Anže Vasle, Nina Landekar, Aleš Mrhar**  
Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili  
*Analysis of usefulness of database Lexicomp for detecting potential drug-drug interactions*

- 247 **NOVI DOKTORJI ZNANOSTI**

- 252 **PREBRALI SMO ZA VAS**

- 256 **IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA**

# METABOLIČNI SINDROM – OD PATOFIZIOLOGIJE DO KLINIČNE PREPOZNAVE

## METABOLIC SYNDROME – FROM PATHOPHYSIOLOGY TO CLINICAL RECOGNITION

AVTORJI / AUTHORS:

Katarina Mlekuš Kozamernik, dr. med.\*,  
Tina Kroker Kogoj, dr. med.\*,  
doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.,  
prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,  
UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-pošta: andrej.janez@kclj.si

## 1 UVOD

Metabolični sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje za sladkorno bolezen, srčno-žilne bolezni in

<sup>1</sup> avtorici si delita mesto prvega avtorja

### POVZETEK

Metabolični sindrom je skupek kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki dobro napovedujejo tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in srčno-žilne bolezni. Te bolezni predstavljajo vodilne vzroke za obolevnost in umrljivost v razvitem svetu. Definicije metaboličnega sindroma se nekoliko razlikujejo, večinoma pa so diagnostični kriteriji: centralna debelost, motena toleranca za glukozo, aterogena dislipidemija in arterijska hipertenzija. V našem okolju največ uporabljamo definicijo International Diabetes Federation (IDF). Vzrok nastanka metaboličnega sindroma še ni povsem jasan. Insulinska rezistenca ima pomembno vlogo pri patogenezi metaboličnega sindroma, ker povzroča nenormalen metabolizem glukoze in lipidov, posredno vpliva na nastanek arterijske hipertenzije ter neposredno povzroča endotelno disfunkcijo. Metabolični sindrom je tudi kronično vnetno in protrombotično stanje. Zaradi z epidemijo debelosti povezane obolevnosti, metabolični sindrom predstavlja pomemben svarilni pojav, katerega prepoznavna in zdravljenje omogočata preventivno delovanje pred sladkorno boleznijo in srčno-žilnimi boleznimi.

### KLJUČNE BESEDE:

*insulinska rezistenca, debelost, sladkorna bolezen, ateroskleroza, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija*

### ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of clinical and metabolic risk factors which predict the risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease well. These diseases are the leading causes of morbidity and mortality in the developed world. Definitions of metabolic syndrome differ somewhat, but mainly the diagnostic criteria are: abdominal obesity, impaired glucose tolerance, atherogenic dyslipidemia and arterial hypertension. In our environment International Diabetes Federation (IDF) definition is used most often. The cause of metabolic syndrome has not been fully understood yet. Insulin resistance has an important role in the pathogenesis of metabolic syndrome because it causes abnormal glucose and lipid metabolism, indirectly influences the development of arterial hypertension, and directly induces



endothelial dysfunction. Metabolic syndrome is also a chronic inflammatory and prothrombotic state. Because of the obesity epidemic-associated morbidity, metabolic syndrome represents an important warning sign, the recognition and treatment of which enables prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease.

#### KEY WORDS:

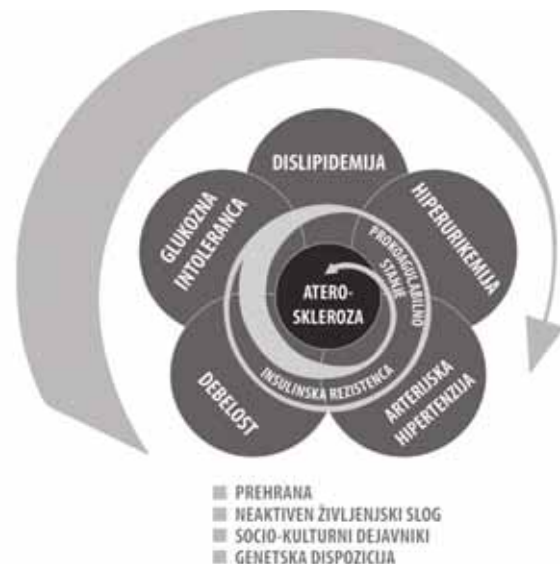
*insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension*

umrljivost. Metabolične motnje, ki so značilne za metabolični sindrom se pojavljajo skupaj bolj pogosto kot ločeno in zajemajo centralno debelost, moteno presnovo glukoze, povišan krvni pritisk ter aterogeno dislipidemijo (1, 2). Posamezniki z metaboličnim sindromom imajo v primerjavi s tistimi brez tega sindroma petkrat večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in dvakrat večje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni v 5 do 10 letih (1). Metabolični sindrom je značilno povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni ter pomeni dvakrat večjo srčno-žilno umrljivost, povečano tveganje za miokardni infarkt in možgansko kap ter eninpolkrat povečano umrljivost zaradi vseh vzrokov. Tudi bolniki, ki imajo metabolični sindrom, a nimajo sladkorne bolezni, ohranijo visoko tveganje za prej omenjene bolezni. Ker so bolezni obtočil tudi v Sloveniji še vedno vodilni vzrok umrljivosti – leta 2012 so bile osnovni vzrok za 7570 smrti, umrljivost zaradi teh bolezni pa prične hitro naraščati že po 44. letu (3) – je zgodnje prepoznavanje ogroženosti za te bolezni ključnega pomena pri ohranjanju zdravja prebivalstva.

## 2 ZGODOVINSKI PREGLED

Čeprav smo v zadnjih desetletjih pričeli eksploziji znanja, povezanega z metaboličnim sindromom – nenazadnje tudi zaradi globalne epidemije debelosti in sladkorne bolezni tipa 2 – pa ne gre za nov pojem, saj koncept povezanih metaboličnih motenj, ki povečujejo tveganje za srčno-žilne bolezni, obstaja že 90 let. Leta 1923 je švedski zdravnik Eskil Kylin ugotovil, da se arterijska hipertenzija, hiperglikemija in protin pogosto pojavljajo skupaj. Ocenil je, da ne

gre za naključno sopojavljanje teh bolezni pač pa za povezane motnje in jih kot prvi povezal v sindrom. Že dve leti pred tem je Joslin v reviji JAMA objavil članek o preprečevanju sladkorne bolezni, Španec Maranon pa je leta 1922 ugotavljal povezanost med sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo. Trideset let kasneje je francoski zdravnik Jean Vague dognal, da na pojavnost sladkorne bolezni tipa 2, prezgodnjo aterosklerozo ter protin značilno vpliva tip razporeditve podkožnega maščevja s kopičenjem maščevja na trebuhu oz. zgornjem delu telesa (t.i. centralni oziroma androidni oziroma moški tip debelosti). Leta 1965 so italijanski avtorji povezavo med debelostjo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo v povezavi s povišanim tveganjem za koronarno srčno bolezen opisali kot »plurimetabolni sindrom«. Izraz metabolični sindrom se je prvič pričel uporabljati v 60. in 70. letih preteklega stoletja v nemški medicinski literaturi. Celovit koncept metaboličnega sindroma, ki je še danes uporaben, pa je leta 1981 predlagala dresdenska delovna skupina. Pod pojmom metabolični sindrom so opisali sopojavljanje debelosti, hiperlipidemijo, sladkorno bolezen tipa 2, protin, arterijsko hipertenzijo ter povečano incidenco aterosklerotičnih žilnih bolezni, maščobno spremenjenih jeter in holelitiaze, katerim poleg neustrezne prehrane in neaktivnega življenjskega sloga botruje tudi genetska predispozicija (Slika 1) (4).



*Slika 1: Preplet dejavnikov, ki prispevajo k razvoju metaboličnega sindroma. Povzeto po Hanefeld et al. (4)*

*Figure 1: Intertwinement of factors, which contribute to development of metabolic syndrome. Adapted from Hanefeld et al. (4)*

Novo dobo v razumevanju metaboličnega sindroma je leta 1988 s svojim Bantingovim predavanjem o vlogi insulinske rezistence pri boleznih otvoril Reaven. Skupek dejavnikov tveganja za sladkorno bolezen in srčno-žilne bolezni je poimenoval sindrom X in predpostavil, da je osnovna motnja insulinska rezistenca. Kljub temu pa, presenetljivo, v sindrom ni vključil visceralne debelosti (5). V kasnejših letih so se pojavila še druga poimenovanja; kombinacijo androidne debelosti, motene glukozne tolerance, hipertrigliceridemije in hipertenzije so leta 1989 poimenovali smrtonosni kvartet, leta 1992 pa se je ponovno uveljavil izraz sindrom insulinske rezistence. Med drugim se pojavljajo tudi izrazi: dismetabolični sindrom, plurimetabolični sindrom, hipertrigliceridemičen pas.

## 3 DEFINICIJE

Čeprav so vsi zgoraj naštetni opisi dokaj sorodni in postajata debelost ter njeni zdravstveni zapleti (kamor spada tudi metabolični sindrom) vse večji javnozdravstveni problem, še vedno obstajajo nesoglasja glede ustreznega poimenovanja tega sindroma in njegove definicije.

### 3.1 SVETOVNA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA

Leta 1998 je posvetovalna skupina za sladkorno bolezen pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) predlagala prvo formalno definicijo metaboličnega sindroma. Ta je kot glavni dejavnik tveganja za razvoj sindroma predpostavila insulinsko rezistenco, ki je osnovni kriterij za postavitve diagnoze. Kot dokaz insulinske rezistence so šteli: sladkorno bolezen tipa 2 ali moteno toleranco za glukozo ali moteno bazalno glikemijo ali dokaz insulinske rezistence v evglikemičnih hiperinsulinemičnih pogojih. Poleg insulinske rezistence pa sta morala biti za diagnozo prisotna še dva druga dejavnika tveganja: debelost (definirana z indeksom telesne mase) ali centralno kopičenje maščevja (definirano z razmerjem med obsegom pasu<sup>1</sup> in obsegom bokov), ar-

<sup>1</sup> Po smernicah SZO se meritev obsega pasu opravi s šiviljskim metrom na polovici razdalje med spodnjim robom rebrnega loka ter najvišjo točko medenice (crista iliaca) med tem, ko preiskovanec ne napenja trebušnih mišic in normalno diha. Po smernicah National Institute of Health (NIH) pa se obseg pasu meri tik nad cristo iliaco in vzporedno s podlago.

terijska hipertenzija, hiperlipidemija (definirana kot povišan nivo trigliceridov ali znižan nivo HDL holesterola) ali prisotnost okvare ledvičnega delovanja, ki se kaže z mikroalbuminurijo (Preglednica 1) (6).

### 3.2 EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE

Nekoliko drugačno definicijo so predlagali v evropski skupini za raziskovanje insulinske rezistence (European Group for the study of Insulin Resistance, EGIR) leta 1999. Kot skupina SZO so predpostavili, da je osnovni vzrok za sindrom insulinska rezistenca, zato so uporabljali izraz sindrom insulinske rezistence. Osnovni pogoj za diagnozo je bil nivo insulina nad 75. percentilom za populacijo ter še dva od dejavnikov tveganja: centralni tip debelosti določen z obsegom pasu, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija ali motena toleranca za glukozo oziroma motena bazalna glikemija. Iz definicije so bili izključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, saj so insulinsko rezistenco definirali kot predstopnjo sladkorne bolezni in je sindrom insulinske rezistence služil kot napovedni dejavnik za sladkorno bolezen (7).

### 3.3 ADULT TREATMENT PANEL III

V Združenih državah Amerike so leta 2001 nastali novi kriteriji za diagnozo pod okriljem National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), katerih namen je bil poudariti klinične vidike metaboličnega sindroma (za razliko od bolj »laboratorijskih« kriterijev EGIR) in s tem enostavneje identificirati posameznike z večjim dolgoročnim tveganjem za aterosklerotične srčno-žilne bolezni, ki bi največ pridobili s spremembo življenjskega sloga. Zato za izpolnjevanje kriterijev dokaz insulinske rezistence ni bil potreben, saj so neposredne meritve insulinske rezistence težko izvedljive in slabo standardizirane. Te smernice se niso opredelile do domnevne osnovne patogenetične motnje, zato nimajo nujnega kriterija za diagnozo (kot je to dokaz insulinske rezistence pri smernicah SZO in EGIR), pač pa je za diagnozo potrebno izpolnjevati vsaj 3 od 5 dejavnikov tveganja: centralni tip debelosti, povišan nivo trigliceridov, znižan nivo HDL holesterola, arterijska hipertenzija ali povišan nivo glukoze na tešče. Kriteriji NCEP/ATP III so bili manj strogi kot EGIR pri obsegu pasu, ki je potreben za centralno debelost (obseg pasu  $\geq 102$  cm za moške oziroma 88 cm za ženske), vendar so izpostavili, da so nekateri posamezniki, pripadniki določenih etničnih skupin (npr. prebivalci južne Azije) dovzetni za razvoj metaboličnega sindroma že pri manjšem obsegu pasu

**Preglednica 1:** Primerjava diagnostičnih kriterijev za diagnozo metaboličnega sindroma

**Table 1:** Comparison of diagnostic criteria for diagnosis of metabolic syndrome.

	<b>SZO (1998)</b>	<b>EGIR (1999)</b>	<b>ATPIII (2001)</b>	<b>AACE (2003)</b>	<b>IDF (2005)</b>
insulinska rezistenca	MTG, MBG, SB tip 2 ali insulinska rezistenca	plazemski insulin > 75. percentilom za populacijo	(ni kriterijev)	MTG ali MBG	(ni kriterijev)
	<b>ter 2 od naslednjih kriterijev</b>	<b>ter 2 od naslednjih kriterijev</b>	<b>3 od naslednjih 5 kriterijev</b>	<b>ter kateri koli od naslednjih kriterijev glede na klinično presojo</b>	<b>kriterij telesne teže ter 2 od drugih kriterijev</b>
telesna teža	M: razmerje obsega pasu in bokov > 0,9; Ž: razmerje obsega pasu in bokov > 0,85 in/ali ITM > 30 kg/m <sup>2</sup>	obseg pasu ≥ 94 cm pri M ter ≥ 80 cm pri Ž	obseg pasu ≥ 102 cm pri M ter ≥ 88 cm pri Ž	ITM > 25 kg/m <sup>2</sup>	povečan obseg pasu (specifično glede na populacijske norme)
lipidogram	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 0,9 mmol/L za M in <1,0 mmol/L za Ž	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 0,9 mmol/L neodvisno od spola	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 1,0 mmol/L za M oz. <1,29 mmol/L za Ž	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 1,0 mmol/L za M oz. <1,29 mmol/L za Ž	Tg ≥ 1,7 mmol/L ali HDL holesterol < 1,03 mmol/L za M oz. < 1,29 mmol/L za Ž ali zdravljena dislipidemija
arterijski krvni tlak	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ali zdravljena hipertenzija	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130 mmHg sistolični ali ≥ 80 mmHg diastolični ali zdravljena hipertenzija
glukoza	MTG, MBG, SB tip 2	MTG ali MBG (ne SB)	glukoza > 6,1 mmol/L na tešče	MTG ali MBG (ne SB)	glukoza ≥ 5,6 mmol/L na tešče, MTG ali diagnoza SB tipa 2
drugo	mikroalbuminurija			drugi znaki insulinske rezistence: družinska anamneza sladkorne bolezni, PCOS, sedeč življenjski slog, višja starost	

MTG – motena toleranca za glukozo, MBG – motena bazalna glikemija, SB tip 2 – sladkorna bolezen tipa 2; SB – sladkorna bolezen; M – moški; Ž – ženske; ITM – indeks telesne mase; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov

oziroma nižjem indeksu telesne mase kot je bil po NCEP/ATP III potreben za diagnozo debelosti. Pri takih posameznikih že obseg pasu od 94 do 101 cm pri moških oziroma 80 do 87 cm pri ženskah ob prisotnosti le dveh drugih dejavnikov tveganja kaže na insulinsko rezistenco, indeks telesne mase nad 23 pa že pomeni prekomerno telesno težo. To pomeni, da je pri teh ljudeh smiselno preventivne ukrepe pričeti izvajati bolj zgodaj (8).

### 3.4 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS

Leta 2003 je Ameriško združenje kliničnih endokrinologov (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) izdalo svoje diagnostične kriterije za sindrom insulinske rezistence. Kriteriji so bili podobni priporočilom ATP III, vendar za diagnozo ni bilo potrebno doseči določenega števila dejavnikov, pač pa je bila postavitve diagnoze ob prisotnosti dejavnikov tveganja prepuščena klinični presoji. Do-

datni dejavniki tveganja, ki so jih upoštevali in ki pred tem niso bili vključeni v definicije, so bili: družinska anamneza aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali sladkorne bolezni tipa 2, sindrom policističnih jajčnikov in hiperurikemija. Tudi ta definicija izključuje možnost postavitve diagnoze sindroma insulinske rezistence, ko se razvije sladkorna bolezen (9).

### 3.5 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION

Kopičenje priporočil za diagnozo metaboličnega sindroma je potrdilo potrebo po vzpostavitvi enotnih kriterijev, ki bodo omogočali postaviti diagnozo metaboličnega sindroma pri pripadnikih različnih etničnih skupin. Leta 2005 je International Diabetes Federation (IDF) tako izdala kriterije za diagnozo metaboličnega sindroma, ki so pri nas splošno sprejeti (10). Konceptualno so se opirali na kriterije NCEP/ATP III zaradi njihove klinične uporabnosti in prepro-



stosti. Zaradi značilne povezanosti med centralno debelostjo in insulinsko rezistenco so menili, da ob prisotnosti tega tipa debelosti (ki ga klinično definira povečan obseg pasu) drugi dokazi insulinske rezistence niso potrebni. Pri centralnem tipu debelosti gre namreč za presežek visceralnega maščevja, ki je metabolično aktivno za razliko od podkožnega maščevja, ki večinoma predstavlja shrambo presežne energije. Centralni tip debelosti je tako nujen pogoj za definicijo metaboličnega sindroma 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 dotedanje definicije – nivo glukoze v krvi na tešče  $\geq 5,6$  mmol/L). Dejstvo, da so vključeni tudi bolniki, ki se zdravijo zaradi arterijske hipertenzije, hiperlipidemije ali sladkorne bolezni pomeni, da zajamemo širši del populacije in hkrati poudarja, da so tudi pacienti, ki se zdravijo zaradi metaboličnih motenj, še vedno ogroženi zaradi srčno-žilnih dogodkov (Preglednica 2).

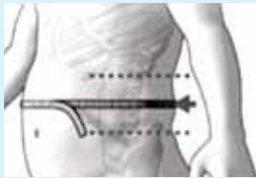
Kriteriji IDF poudarjajo meritev obega pasu, ki je enostavna klinična presejalna metoda za ugotavljanje centralnega tipa debelosti. Za ljudi evropskega porekla zagovarjajo strožje kriterije za obseg pasu (Preglednica 1) kot kriteriji SZO. Diagnoza, ki temelji na meritvi obsega pasu, mora upoštevati različna merila glede na etnično pripadnost posameznika (11).

### 3.6 METABOLIČNO ZDRAVA DEBELOST

Ena od pomanjkljivosti kriterijev za diagnozo metaboličnega sindroma je v tem, da ne razlikujejo med t.i. metabolično zdravimi debelimi osebami (angl. metabolically healthy obese) in metabolično nezdravimi osebami s še normalno telesno maso (angl. metabolically obese, normal-weight). Slednja skupina je posebej problematična, ker gre za osebe z normalnim indeksom telesne mase, ki kot taki pogosto izpadejo iz presejalnih programov, čeprav imajo lahko že posamezne značilnosti metaboličnega sindroma, vendar še ne izpolnjujejo vseh kriterijev za diagnozo. Visoka prevalenca metaboličnih nenormalnosti v tej skupini pomeni, da bi morali biti ti posamezniki vključeni v preventivne oziroma terapevtske programe kljub še normalni telesni masi, hkrati pa napeljuje na mišljenje, da debelost ne pomeni (le) prisot-

*Preglednica 2: Definicija metaboličnega sindroma po kriterijih International Diabetes Federation.*

*Table 2: Definition of metabolic syndrome according to International Diabetes Federation criteria.*

Definicija metaboličnega sindroma po konsenzu IDF		
dejavnik tveganja	kriterij	referenca
<b>glavni kriterij:</b>		
abdominalna debelost 	obseg pasu (kriterij za Evropejce)	moški (M) $\geq 94$ cm  ženske (Ž) $\geq 80$ cm
<b>dodatni kriteriji:</b>		
aterogena dislipidemija	trigliceridi	$\geq 1,7$ mmol/L ali specifično zdravljenje
	HDL holesterol	M $< 1,03$ mmol/L Ž $< 1,29$ mmol/L ali specifično zdravljenje
arterijska hipertenzija	krvni pritisk	sistolični $\geq 130$ mmHg ali diastolični $\geq 85$ mmHg ali zdravljena art. hipertenzija
motena toleranca za glukozo	nivo glukoze v krvi na tešče	$\geq 5,6$ mmol/L, motena toleranca za glukozo ali predhodna diagnoza sladkorne bolezni tipa 2

nosti prekomerne količine maščevja, pač pa predvsem prisotnost metaboličnih zapletov – insulinske rezistence, motene tolerance za glukozo, hiperlipidemije in arterijske hipertenzije, ki se pri določenih posameznikih pojavijo kljub odsotnosti debelosti. Avtorji, ki so raziskovali ta pojav pri ženskah, so pogosto ugotovili povečan obseg pasu, ki je bil dober napovedni dejavnik za (laboratorijsko izmerjeno) insulinsko rezistenco ter diagnozo metaboličnega sindroma (12). Kljub primerljivemu indeksu telesne mase so pri metabolično debelih ženskah z normalno telesno maso ugotovili višji odstotek maščevja, nižjo pusto telesno maso, manjšo porabo energije med telesno aktivnostjo in višji nivo holesterola. Hipotetizirali so, da bi bila slabša občutljivost na insulin lahko posledica bolj sedečega življenjskega sloga ter slabše zmožnosti omejevanja vnosa hrane (13).

Na nasprotni strani imajo metabolično zdrave, a debele osebe kljub prekomerni telesni masi ugoden metabolični profil, dobro občutljivost na delovanje insulina, normalen lipidogram, hepatogram, hormonski, imunski ter vnetni profil in nimajo arterijske hipertenzije (14). Mehanizmi, ki bi razložili ta pojav še niso znani, verjetno pa gre za razlike med nalaganjem visceralnega maščevja, porodno težo, velikostjo adipocitov in razlike v genski ekspresiji pri diferenciaciji adipocitov. V prihodnosti bo razumevanje tega procesa zelo pomembno, saj bo omogočilo uvedbo preventivnih ukrepov, ki bodo debele ljudi ščitili pred razvojem metaboličnih motenj (14).

## 4 EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost metaboličnega sindroma je težko natančno oceniti, ker je diagnoza odvisna od definicije, ki jo uporabimo. Zaradi enostavnosti in dobre klinične uporabnosti sta v študijah najpogosteje uporabljeni definiciji IDF in NCEP/ATP III, pojavlja pa se tudi definicija SZO. V nedavno objavljeni raziskavi so prevalenco metaboličnega sindroma v 12 kohortah pacientov iz Evrope in eni kohorti pacientov iz ZDA ocenili na 24,3%. Z naraščajočo starostjo so v vseh kohortah ugotovili naraščanje prevalence (15). Hrvaški avtorji so v prospektivni multicentrični študiji pri pacientih starih 40 let ali več, ki so v treh mesecih zaradi katerega koli vzroka obiskali družinskega zdravnika, ugotovili, da je prevalenca metaboličnega sindroma v tej populaciji 38,7%, po NCEP/ATPIII kriterijih oziroma 45,9% po IDF kriterijih (16).

Študije, ki bi ocenila pojavnost metaboličnega sindroma v Sloveniji, nismo našli. Leta 2008 so ugotovili, da je v Sloveniji prevalenca centralnega tipa debelosti pri pacientih, ki so obiskali osebne izbranega zdravnika 50% za ženske in 33,5% za moške (17). Dejavnike tveganja za kronične nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenija so raziskovali leta 2008 v sklopu raziskave Z zdravjem povezan vedenjski slog. Šlo je za presečno epidemiološko raziskavo; podatke so pridobivali s pomočjo anketnih vprašalnikov. Vrnjenih je bilo 7633 vprašalnikov, kar je bilo 49% vključene populacije. Glede na samoporočanje o zdravju je bilo v populaciji 27,8% oseb z že znano arterijsko hipertenzijo, 24,9% anketiranih je v zadnjem tednu prejelo antihipertenzive. Hiperholesterolemijo je imelo ugotovljeno 24,5% anketiranih, zdravila za zniževanje holesterola pa je v zadnjem tednu jemalo 12,2% anketirancev. Sladkorno bolezen (tip bolezni ni bil opredeljen) je samoporočalo 6,9% anketiranih. Prekomerno telesno težo (ITM 25-29,9) je imelo glede na samoporočano telesno višino in maso 42%, debelost (ITM > 30) pa 17,9% preiskovane populacije (18). Ti podatki nakazujejo, da je prevalenca posameznih komponent metaboličnega sindroma sorazmerno visoka med splošno odraslo populacijo v Sloveniji.

## 5 PATOFIZIOLOGIJA

Metabolični sindrom, ki je skupek dejavnikov tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in srčno-žilnih bolezni (aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, debelost, motena tolerance za glukozo in hiperurikemija) ter predstavlja kronično vnetno in prokoagulabilno stanje, je posledica dejavnikov okolja in genetskih dejavnikov. Še vedno ni znano, ali so vsi dejavniki tveganja posledica ene same motnje ali je vzrokov za nastanek metaboličnega sindroma več. Povezava med povišano telesno težo in metaboličnim sindromom je jasna, saj je naraščanje prevalence metaboličnega sindroma od leta 1970 dalje tesno povezano z naraščanjem prevalence debelosti. Vendar pa dejstvo, da metabolične motnje obstajajo tudi pri posameznikih z normalno telesno težo (angl. metabolically obese, normal-weight), kaže, da je debelost sopojav in ne vzrok metaboličnega sindroma.

## 5.1 CENTRALNA DEBELOST

Centralna debelost, ki je klinično definirana s povečanim obsegom pasu, ima osrednjo vlogo pri metaboličnem sindromu in je po nekaterih kriterijih pogoj za postavitev te diagnoze (11). Centralna debelost pomeni presežek visceralnega maščobnega tkiva, ki ni samo zaloga energije, ampak tudi endokrini organ.

### 5.1.1 VISCERALNO MAŠČOBNO TKIVO

Maščobno tkivo si običajno predstavljamo kot zalogo energije, torej kot trigliceride, ki se v obdobju stradanja pretvorijo v maščobne kisline in služijo kot vir energije. Manj znano je, da je maščobno tkivo tudi endokrini organ, ki izloča številne proteine, ki imajo pomembno fiziološko oziroma patofiziološko vlogo. Ocenjujejo, da se v maščobnem tkivu tvori preko 100 faktorjev, ki delujejo avtokrino, parakrino in endokrino. Vloga mnogih še ni raziskana. Njihova sinteza ne poteka samo v adipocitih, ampak tudi v drugih celicah maščobnega tkiva, npr. v makrofagih, v prekursorjih adipocitov in v endotelijskih celicah (19, 20).

#### 5.1.1.1 Leptin

Eden bolje raziskanih proteinov, ki se sintetizira v adipocitih, je leptin. Njegova koncentracija v krvi je sorazmerna masi maščobnega tkiva (21) in se bistveno poveča po hranjenju in upade ob stradanju (22). Leptin ima več bioloških vlog (vpliva na reprodukcijo, mineralno kostno gostoto in na imunski sistem), 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 (21). Koncentracija leptina v serumu eksponentno narašča z višanjem

mase maščobnega tkiva. Kljub temu pri debelih ne pride do zavore apetita, kar kaže na rezistenco na leptin (23).

#### 5.1.1.2 Rezistin in adiponektin

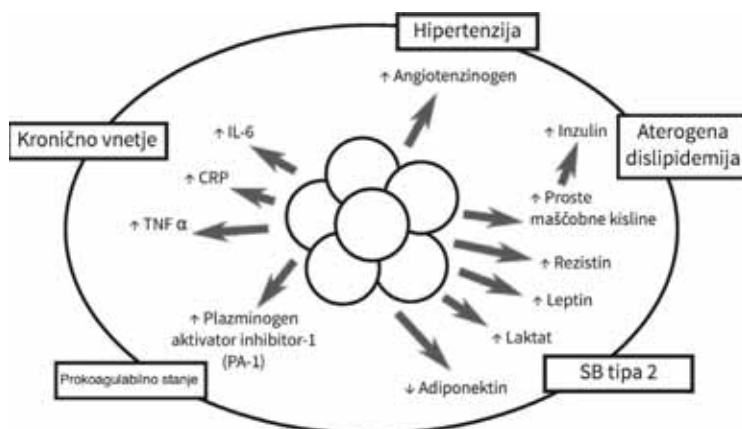
V adipocitih nastajata tudi rezistin in adiponektin. Prvega povezujejo z nastankom motene tolerance za glukozo, saj njegove visoke koncentracije sovpadajo s povišanjem insulinske rezistence. Zato nekateri menijo, da je eden od faktorjev, ki povezuje debelost z insulinsko rezistenco in z diabetesom (24). Za razliko od rezistina, je koncentracija adiponektina pri debelosti in insulinski rezistenci znižana. Ob izgubi teže in zmanjšanju insulinske rezistence njegova koncentracija naraste (25, 26).

#### 5.1.1.3 Aromataza

Maščobno tkivo ima tudi encimsko aktivnost. V njem deluje encim aromataza, ki omogoča pretvorbo androstenediona v estron, ki je najpomembnejši estrogen pri pomenopavzalnih ženskah (20).

#### 5.1.1.4 Citokini

V adipocitih se tvorijo citokini, npr. tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) in monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1). Za TNF- $\alpha$  predvidevajo, da deluje predvsem parakrino (19), 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 insulin ali obojega (27). Zaradi monocitnega kemoatraktantnega proteina 1 (MCP-1) maščobno tkivo infiltrirajo makrofagi in druge imunske celice, s čimer se vzpostavi kronično vnetje, ki je ena glavnih komponent z debelostjo povezane insulinske rezistence. Citokini, ki se



SB tipa 2 = sladkorna bolezen tipa 2  
TNF  $\alpha$  = tumor nekrotizirajoči faktor alfa  
CRP = C-reaktivni protein  
IL-6 = interleukin-6

Slika 2: Visceralno maščobno tkivo kot endokrini organ. Povzeto in prirejeno po Lyon et al. (30), Eckel et al. (31) in Trayhurn et al. (32)  
Figure 2: Visceral adipose tissue as an endocrine organ. Adapted from Lyon et al. (30), Eckel et al. (31) and Trayhurn et al. (32)

tvorijo v vnetnih celicah maščobnega tkiva, namreč povzročajo insulinsko rezistenco v mišicah, jetrih in v drugih tkivih. Delecija insulinskega receptorja v monocitih, makrofagih in nevtrofilnih granulocitih povzroči zmanjšan prehod makrofagov v maščobno tkivo (28). 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).

### 5.1.2 URAVNAVANJE LAKOTE IN SITOSTI

Poleg arkuatnega jedra hipotalamusa pri uravnavanju sitosti in lakote sodelujeta še paraventrikularno jedro hipotalamusa in lateralni hipotalamus. Poleg leptina, ki je anoreksin, spodbujajo center za sitost in za porabo energije tudi hormoni iz črevesa, kot so GLP-1, peptid YY in holecistokinin. Glavni antagonist leptina je ghrelin, ki je oreksin (stimulira apetit) in se izloča v želodcu (33). Na center za hranjenje v lateralnem hipotalamusu delujejo peptidi, ki spodbujajo apetit (oreksini), to so: AMP-aktivirana protein kinaza, Agouti-povezan protein, neuropeptid Y, GABA in galanin (33).

### 5.1.3 GENETIKA IN DEBELOST

Telesna teža je odvisna od zapletenega prepletanja med genetsko predispozicijo in dejavniki okolja. Okolje z lahko dostopnostjo hrane in sedečim načinom življenja jasno prispeva k razvoju debelosti. Vendar pa se debelost in z njo povezani zapleti ne izrazijo v enaki meri pri vseh izpostavljenih posameznikih. Identificiranih je bilo 600 in več genov in kromosomskih regij, ki predstavljajo poligeno predispozicijo za debelost (34). V nasprotju s tem je bilo ugotovljenih le nekaj redkih monogenih razlogov za debelost. Mutacija v genu za leptin vodi v hiperfagijo in izrazito debelost (35), mutacija v genu za leptinski receptor poleg debelosti povzroča še hipogonadotropni hipogonadizem, odsotnost pubertetnega razvoja, zapoznelo rast in sekundarni hipotiroidizem. (36). Najpogostejši monogeni razlog za debelost je mutacija v receptorju za melanocortin 4 (MC4-R). To mutacijo so našli pri 6% zelo debelih otrok. Aktivacija MC4 receptorjev, ki se izražajo v paraventrikularnem jedru hipotalamusa, povzroči sproščanje anoreksogenih peptidov, kot npr. možganski neurotrofični faktor (brain-derived neurotrophic factor BDNF) (37, 38).

## 5.2 INSULINSKA REZISTENCA, MOTENA TOLERANCA ZA GLUKOZO IN SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2

Motena signalizacija insulina je glavna pri razvoju metaboličnega sindroma in posredno vpliva na razvoj srčno-žilnih bolezni preko nenormalnega metabolizma glukoze in lipidov, preko hipertenzije in preko kroničnega vnetnega stanja. Poleg tega insulin tudi direktno vpliva na žilni endotelij in na makrofage v aterosklerotičnih plakih (39). Delovanje insulina se začne z aktivacijo receptorja, ki spada v skupino tirozinskih kinaz. Po vezavi pride do fosforilacije insulinskega receptorskega substrata (IRS), kar omogoča vezavo fosfoinozitol 3-kinaze (PI3K). Ta aktivira Akt kinazo, ki lahko fosforilizira proteine, ki regulirajo sintezo lipidov, glikogena in proteinov (40). Glavni namen vezave insulina na receptorje je translokacija GLUT4 iz intracelularnih veziklov na površino celice, predvsem v maščobnem tkivu, skeletnih mišicah in v srčni mišici (41, 42). Po vezavi insulina se lahko aktivira tudi signalna pot preko Shc, ki veže Grb-2, kar sproži kaskado Ras, Raf in MAP-kinaze. Ta kaskadna pot običajno ne posreduje metaboličnih učinkov insulina (torej ne prispeva bistveno k insulinsko-spodbujeni translokaciji GLUT4), ampak predvsem njegove mitogene in rastne učinke (43).

Insulinska rezistenca pri debelosti in SB tip 2 se kaže kot znižan z insulinom- spodbujen transport in metabolizem glukoze v adipocitih in skeletnih mišicah in kot motena zavora izplavljanja glukoze iz jeter (44). Na molekularnem nivoju se insulinska rezistenca kaže kot moteno signaliziranje preko IRS-1, PI3K in Akt, kar povzroči znižanje translokacije glukoznega transporterja GLUT4 na plazemsko membrano in moten z glukozo spodbujen transport v celico (45).

Nivo glukoze po obroku je odvisen od z insulinom-spodbujenega privzema glukoze v perifernih tkivih in od zavore endogene tvorbe glukoze. Zavora endogene tvorbe glukoze v jetrih je pomemben mehanizem za vzdrževanje normalne tolerance za glukozo. Insulinska rezistenca v hepatocitih je namreč glavni razlog za hiperglikemijo na tešče pri metaboličnem sindromu (45). V normalnih pogojih insulin zavre 85% endogene produkcije glukoze z zavoro glikogenolize preko sprememb v protein fosfataznem kompleksu (46, 47). Direktna zavora glukoneogeneze poteka preko inhibicije fosfoenolpiruvatne karboksilaze (48).

Pri miših, ki imajo delecijo receptorja za insulin v hepatocitih, je z insulinom povzročena supresija izločanja glukoze iz jeter popolnoma izgubljena. Na molekularnem nivoju se to kaže s povišano ekspresijo glukoneogenega encima fosfoenolpiruvatne karboksilaze in glukoze-6-fosfataze ter znižano ekspresijo encimov, ki regulirajo sintezo glikogena in glikolizo, vključno z glukokinazo in piruvat kinazo (49).

Insulin zavira endogeno produkcijo glukoze tudi preko perifernih tkiv. V trebušni slinavki zavira sekrecijo glukagona iz alfa celic preko parakrinih in sistemskih učinkov. Nizka koncentracija glukagona zavira glikogenolizo in glukoneogenezo (50). Drugi pomemben učinek insulina na periferna tkiva je zavora lipolize in tvorbe prostih maščobnih kislin, ki stimulirajo glukoneogenezo (51, 52). Pri insulinski rezistenci insulin ne more zavirati sekrecije glukagona iz alfa celic trebušne slinavke, prav tako ne more zavirati lipolize v maščobnem tkivu, kar pospešuje glukoneogenezo (53).

Insulin ima pomembno vlogo pri uravnavanju aktivnosti simpatičnega živčnega sistema, na katerega deluje preko arkuatnega jedra hipotalamusa. Aktivnost simpatičnega živčnega sistema se poviša kot odgovor na povišan nivo insulina po mešanem obroku in zniža pri postenju (54). Debelost je povezana s povišano aktivnostjo simpatičnega živčnega sistema v bazalnih pogojih, kar spodbuja glukoneogenezo in lipolizo preko simpatičnih živčnih vlaken jetrih in maščobnem tkivu (55).

Najmočnejši signal za uravnavanje lipolize v maščobnem tkivu so kateholamini, ki preko beta-1 in beta-2 receptorjev stimulirajo in preko alfa-2 receptorjev inhibirajo lipolizo (56). Gen, ki kodira beta-3 receptor, se izraža predvsem v adipocitih omentuma (57). Različne vrste adipocitov se med seboj precej razlikujejo v občutljivosti za s kateholamini spodbujeno lipolizo in za insulinske antilipolitične učinke. Adipociti v femoralnih in glutealnih maščobnih depozitih imajo manjši lipolitični odgovor na kateholamine kot abdominalni adipociti, ki imajo tudi večjo gostoto beta-1 in beta-2 adrenergičnih receptorjev in manjše število alfa-2 receptorjev (58).

### 5.3 ENDOTELIJ

Delovanje insulina na endotelijske celice igra vlogo pri homeostazi glukoze preko vsaj dveh potencialnih mehanizmov. Prvi mehanizem deluje preko vazodilatacije arteriol in širjenja kapilarne mreže, kar se oboje lahko zavre z inhibitorji NO-sintaze (59, 60). Drugi potencialni mehanizem je

transendotelijski transport insulina, za katerega nekateri menijo, da je posredovan preko insulinskih receptorjev (61). Študije na celičnih kulturah so tudi pokazale, da transendotelijski transport insulina zahteva signalizacijo in je lahko posredovan preko vezikularnega mehanizma, ki vključuje caveolin-1 (61).

Vazodilatatoren učinek insulin posreduje preko IRS/PI 3-kinaza/Akt signalne poti, ki vodi do povečane produkcije NO v endoteliju in s tem do vazodilatacije. Z insulinom-posredovana vazokonstrikcija poteka preko endotelina 1, pri čemer se aktivira Ras/MAP-kinazna veja insulinske signalne poti (40).

### 5.4 ATEROGENA DISLIPIDEMIJA

Za dislipidemijo pri metaboličnem sindromu in sladkorni bolezni tipa 2 je značilna povišana koncentracija prostih maščobnih kislin in trigliceridov, povišana plazemska koncentracija LDL in majhnih gostih LDL ter nizka koncentracija HDL. Insulin preko delovanja na hepatocite uravnava koncentracijo lipidov v krvi. Pri insulinski rezistenci oz. hiperinsulinemiji je to uravnavanje moteno na več načinov. V adipocitih insulin zavira lipolizo. Ker je ob insulinski rezistenci ta zavora zmanjšana, je lipolize več in s tem več prostih maščobnih kislin. Te so dober substrat za sintezo trigliceridov v jetrih. Insulin namreč aktivira encim SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) v hepatocitih in s tem poviša sintezo maščobnih kislin in trigliceridov ter poviša transkripcijo lipogenih encimov, vključno s karboksilazo acetilkoencima A in sintetazo maščobnih kislin (62). Insulinska rezistenca v hepatocitih zniža število LDL receptorjev (LDLR), zato se manj LDL in VLDL lipoproteinov odstrani iz obtoka (63). Manjše število insulinskih receptorjev v hepatocitih poviša izločanje apolipoproteina B, ki je glavni apolipoprotein v LDL in VLDL lipoproteinih (63). Preko holesterol-ester transportnega proteina (CETP) pride do izmenjave trigliceridov in holesterolnih estrov med VLDL in HDL. Tako nastanejo s trigliceridi bogati HDL in s holesterolnimi estri bogati VLDL. S trigliceridi bogati HDL so dober substrat za hepaticno lipazo, ki hidrolizira trigliceride. Nastanejo majhni HDL lipoproteini, ki se lahko filtrirajo v glomerulih, zaradi česar se hitro odstranijo iz obtoka (64, 65). K nizki koncentraciji HDL prispeva tudi zmanjšana sinteza apoA, ki je posledica insulinske rezistence (66).

### 5.5 HIPERTENZIJA

Razlog nastanka arterijske hipertenzije v sklopu metaboličnega sindroma še ni dokončno znan. Nekateri menijo, da



hiperglikemija in hiperinsulinemija, visok nivo proinsulina, leptina in amilina aktivirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron s povečano ekspresijo angiotenzinogena, angiotenzina II in receptorja za angiotenzin 1 (67). Insulinska rezistenca in hiperinsulinemija vodita v povišano aktivacijo simpatičnega živčnega sistema. Posledično naj bi prišlo do vazokonstrikcije renalnih žil, povečane glomerulne filtracije, povišane reabsorpcije natrija v ledvicah in povišanega sproščanja renina (55). Pri debelih je simpatična živčna aktivnost povišana v bazalnih pogojih, vendar se nadalje ne poviša med dodatnim porastom insulina, kot to vidimo pri insulinsko občutljivih posameznikih (68).

## 5.6 PROKOAGULABILNO STANJE

Pri debelosti in metaboličnem sindromu je kot pri drugih kroničnih vnetnih stanjih povišan nivo inhibitorja 1 za plasminogeni aktivator (PAI-1). Čeprav običajno nastaja v hepatocitih, trombocitih, gladkomišičnih celicah in v endoteliju, se ob debelosti poviša njegova sinteza tudi v maščobnem tkivu (69). Debelost je povezana tudi s povišanim nivojem tkivnega faktorja, fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in faktorja VII. Citokini, ki se tvorijo v maščobnem tkivu povzročijo aktivacijo endotelija, sproščanje prostaglandinov in tvorbo strdkov (70). Torej debelost po eni strani povzroči povišano sintezo faktorjev koagulacije in povzroča aktivacijo trombocitov ter po drugi strani zavira fibrinolizo s povišanim nivojem inhibitorja aktivacije plazminogena. Vse to vodi v prokoagulabilno stanje in poveča verjetnost za nastanek strdkov na aterosklerotičnih plakih (71).

## 5.7 KRONIČNI STRES IN HIPERKORTICIZEM

Kronični stres pri posameznikih z genetsko predispozicijo vodi do porasta visceralnega maščevja, kar nastane kot posledica kroničnega hiperkortizolizma, nizkega nivoja rastnega hormona in hipogonadizma (72). Glukokortikoidi povišajo aktivnost encima odgovornega za sintezo maščobnih kislin in povišajo izločanje lipoproteinov (73), pospešujejo glukoneogenezo (74) ter diferenciacijo preadipocitov v adipocite (75). Ugotovljena je bila dobra povezava med nivojem plazemskega kortizola, metaboliti kortizola v urinu in izraženostjo metaboličnega sindroma (76). Očistek kortizola namreč pomembno sovпада s CT opredeljeno količino visceralnega maščevja (77).

## 5.8 HIPERURIKEMIJA

Ugotovljeno je, da visok nivo urata povzroča okvaro in disfunkcijo endotelija, znižuje biološko razpoložljivost endotelijskega dušikovega oksida (eNO) in preko interakcije z drugimi toksini zviša nivo prostih radikalov, kar povzroča pospešeno aterosklerozo (78). Visok nivo serumskega urata so ugotovili pri 25% bolnikov z nezdravljeno arterijsko hipertenzijo, 50% hipertenzivnih bolnikov, ki so jemali diuretično terapijo in več kot 75% bolnikov z maligno hipertenzijo (79). Prav tako je hiperurikemija povezana z debelostjo (80), s hipertrigliceridemijo in visokim nivojem prostih maščobnih kislin (81). Inhibitorji ksantinske oksidaze (alopurinol in oksipurinol) prispevajo k normalizaciji tvorbe eNO tako pri srčnem popuščanju kot pri sladkorni bolezni tipa 2 (82-84). Vedno več študij kaže, da ima s fruktozo povzročena hiperurikemija pomembno oz. ključno vlogo pri razvoju metaboličnega sindroma (85).

# 6 KLINIČNI POMEN

Zaradi mikrovaskularnih zapletov (diabetična retinopatija, nefropatija in nevropatija), makrovaskularnih zapletov (periferne arterijske okluzivne bolezni, možganska kap in ishemična srčna bolezen) ter dolgotrajnega zdravljenja sladkorna bolezen predstavlja pomembno breme za zdravstveni sistem. Ocenjujejo, da bo prevalenca sladkorne bolezni po svetu do leta 2030 narasla na 4,4%, skupno število bolnikov s sladkorno boleznijo pa bo do tega leta naraslo na 366 milijonov. Število bolnikov s sladkorno boleznijo se bo v prihodnosti zviševalo, tudi če prevalenca debelosti ostane stalna (86), kar bo posledica urbanizacije in staranja prebivalstva. Zato je izjemno pomembno, da poskušamo metabolični sindrom, s tem pa tudi epidemijo sladkorne bolezni in debelosti, preprečiti. Metabolični sindrom namreč že sam po sebi pomeni do petkrat večje tveganje za pojav sladkorne bolezni, tudi če ne upoštevamo motene tolerance za glukozo, motene bazalne glikemije in insulinske rezistence (87, 88). Ob prisotnosti insulinske rezistence ter metaboličnega sindroma pa se tveganje za sladkorno bolezen in aterosklerotične srčno-žilne bolezni še poveča (88, 89). Posamezniki z moteno toleranco za glukozo ali moteno bazalno glikemijo imajo tako petkrat do sedemkrat večje tveganje za pojav sladkorne bolezni v primerjavi s tistimi z normalno koncentracijo serumske glukoze (87).

Prisotnost metaboličnega sindroma je značilno povezana tudi z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (oGF<60 ml/min) ter s proteinurijo (90). Povezava sicer še ne napoveduje vzročnosti, vendar prisotnost arterijske hipertenzije ter sladkorne bolezni v sklopu metaboličnega sindroma že sami po sebi okvarjata ledvično delovanje, zato s preprečevanjem metaboličnega sindroma verjetno lahko preprečimo tudi določen odstotek kronične ledvične bolezni (90).

Ne glede na definicijo metaboličnega sindroma ta diagnoza dobro napoveduje tudi srčno-žilne bolezni (91), ki so tudi v Sloveniji najpogostejši vzrok umrljivosti (3). Pregledne raziskave ocenjujejo, da se tveganje za aterosklerotične srčno-žilne bolezni in možgansko kap pri pacientih z metaboličnim sindromom poveča vsaj za dvakrat, značilno pa se poviša tudi smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni (92) ter smrtnost zaradi vseh vzrokov (1, 93). Insulinska rezistenca naj bi bila značilno povezana s srčno-žilnimi boleznimi (94), vendar imajo tudi bolniki brez sladkorne bolezni visoko tveganje za srčno-žilne dogodke (93). Tveganje za te bolezni narašča z naraščanjem starosti neodvisno od diagnoze metaboličnega sindroma, zato so v skupini pacientov z metaboličnim sindromom značilno bolj ogroženi bolniki v srednjem in poznem življenjskem obdobju (moški po 45. letu ter ženske po 55. letu) (95). Posamezniki z metaboličnim sindromom imajo tudi visoko pojavnost subkliničnih oblik srčno-žilnih bolezni (npr. hipertrofija levega srčnega prekata, sistolična disfunkcija levega prekata, zadebeljena intima karotidnih arterij ter stenoza karotidnih arterij, periferna arterijska bolezen z znižanim gleženjskim indeksom brez simptomov, mikroalbuminurija), ki najverjetneje prispevajo k višji incidenci manifestnih srčno-žilnih dogodkov (96).

V zadnjem času se pojavljajo tudi dokazi, da je metabolični sindrom pomemben etiološki dejavnik pri razvoju določenih vrst rakavih bolezni ter da prispeva k večji smrtnosti zaradi raka (97), vendar to področje še terja dodatne raziskave. Različni avtorji so mnenja, da bi definicije metaboličnega sindroma morali razširiti in vključiti tudi netradicionalne dejavnike tveganja kot sta npr. sindrom policističnih jajčnikov (ta je pri ženskah že v reproduktivnem obdobju povezan z insulinsko rezistenco, debelostjo ter povečano ogroženostjo za srčno-žilne bolezni) (98) in nealkoholna zamaščenost jeter (99). Ti dejavniki tveganja še niso splošno sprejeti in so zaenkrat vključeni le v definicijo AACE (9), ne pa tudi v ostale definicije.

## 7 ZAKLJUČEK

Metabolični sindrom je pomemben presnovni pojav, ki je v zadnjem času deloma na račun naraščanja prevalece debelosti čedalje bolj razširjen. Definicije se med seboj sicer razlikujejo v nekaterih podrobnostih, vendar pa vse dobro napovedujejo povečano tveganje za aterosklerotične srčno-žilne bolezni ter sladkorno bolezen tipa 2. V Sloveniji je najbolj uporabljena definicija International Diabetes Federation, ki je klinično uporabna, saj temelji na kliničnem pregledu ter nekaj laboratorijskih parametroh, ki so splošno dostopni. Ker srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tipa 2 in nekatere druge kronične nenalezljive bolezni, ki so povezane z metaboličnim sindromom (kronična ledvična bolezen, rakave bolezni), v razvitih državah predstavljajo pomembne javnozdravstvene probleme, znatno finančno breme za zdravstveni sistem, nenazadnje pa tudi znižujejo kvaliteto življenja posameznika, je metabolični sindrom potrebno poskušati preprečiti oziroma ga zdraviti, ko se pojavi, ter preprečevati zaplete. Že od prve ugotovitve, da se posamezne bolezni, ki predstavljajo dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 pogosto pojavljajo skupaj, se skuša opredeliti patofiziološke mehanizme, ki bi pojasnili njihovo sopojavljanje in skupni vzrok. V zadnjih dveh desetletjih se je razširilo razumevanje vloge adipocitov in proteinov, ki se sintetizirajo v maščobnem tkivu. Prav tako se je poglobilo naše razumevanje celičnih in molekularnih mehanizmov, ki imajo pomembno vlogo pri občutljivosti tkiv na insulin in pri homeostazi glukoze. V prihodnje si želimo, da bi poznavanje patofizioloških mehanizmov uspeli uporabiti pri zniževanju pogostosti metaboličnega sindroma in z njim povezanih zapletov.

## 8 LITERATURA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC 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; 120 (16): 1640-5.

2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735-52.
3. Statistični urad Republike Slovenije. Statistični letopis Republike Slovenije 2012, Prebivalstvo, Umrli po vzroku smrti, spolu in starosti (MKB poglavja I-XIX). [http://www.stat.si/letopis/2012/04\\_12/04-13-12.htm](http://www.stat.si/letopis/2012/04_12/04-13-12.htm). Dostop: 01.06.2014.
4. Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Internist* 2007; 48: 117-25.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
7. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
8. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
9. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
10. Ravnik Oblak M. Diagnoza sladkorne bolezni, prediabetesa in metaboličnega sindroma. In: Medvešček M, Mrevlje F. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. Diabetološko združenje Slovenije 2011; 1-4.
11. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf). Dostop: 01.06.2014.
12. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in Normal-Weight Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222-8.
13. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET. Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese but Normal-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5013-20.
14. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011; 35: 971-81.
15. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, Raso FU et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2014. <http://cpr.sagepub.com/content/early/2014/03/19/2047487314525529.abstract>. Dostop: 01.06.2014.
16. Ivezić-Lalić D, Bergman Marković B, Kranjčević K, Kern J, Vrdoljak D, Vučak J. Diversity of metabolic syndrome criteria in association with cardiovascular diseases – a family medicine-based investigation. *Med Sci Monit* 2013; 19: 571-8.
17. Rifel J, Švab I. Prevalence of abdominal obesity in Slovene primary health care attendees – the IDEA study. *Zdrav Var* 2009; 48: 18-25.
18. Hlastan Ribič C, Djomba JK, Zaletel-Kragelj L, Maučec Zakotnik J, Fras J. Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije. Rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije 2008 (Z zdravjem povezan vedenjski slog). Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2010.
19. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473-81.
20. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697-738.
21. Baratta M. Leptin—from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002; 8(12): 282-92.
22. Kolarzinski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 4162-5.
23. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
24. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409 (6818): 307-12.
25. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (5): 1930-5.
26. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815-9.
27. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiades CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (12): 4167-70.
28. Mauer J, Chaurasia B, Plum L, Quast T, Hampel B, Blüher M, Kolanus W, Kahn CR, Brüning JC. Myeloid cell-restricted insulin receptor deficiency protects against obesity-induced inflammation and systemic insulin resistance. *PLoS Genet* 2010; 6 (5): e1000938.
29. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 98-107. doi: 10.1038/nri2925.
30. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2195-200.
31. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-28.
32. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347-55.
33. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
34. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005; 13(3): 381-490.
35. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 879-84.
36. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in



- the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392 (6674): 398-401.
37. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6 (7): 736-42.
  38. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348 (12):1085-95.
  39. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (9): 2052-9.
  40. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307 (5712):1098-101.
  41. Zorzano A, Sevilla L, Tomás E, Camps M, Gumà A, Palacín M. Trafficking pathway of GLUT4 glucose transporters in muscle (review). *Int J Mol Med* 1998; 2(3): 263-71.
  42. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414 (6865):799-806.
  43. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): H813-22.
  44. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95 (5) :875-92.
  45. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S157-63.
  46. McCall RH, Wiesenthal SR, Shi ZQ, Polonsky K, Giacca A. Insulin acutely suppresses glucose production by both peripheral and hepatic effects in normal dogs. *Am J Physiol* 1998; 274: E346-56.
  47. Newgard CB, Brady MJ, O'Doherty RM, Saltiel AR. Organizing glucose disposal: emerging roles of the glycogen targeting subunits of protein phosphatase-1. *Diabetes* 2000; 49 (12): 1967-77.
  48. Yeagley D, Guo S, Unterman T, Quinn PG. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 2001; 276 (36): 33705-10.
  49. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6 (1): 87-97.
  50. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68 (1): 314-8.
  51. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996; 98 (3): 741-9.
  52. Mittelman SD, Fu YY, Rebrin K, Steil G, Bergman RN. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *J Clin Invest* 1997; 100 (12): 3121-30.
  53. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90 (4): 1323-7.
  54. Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, Brooks VL. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol* 2011; 589: 1643-62.
  55. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010; 126 (2): 159-72.
  56. Fain JN, García-Sáinz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 1983; 24 (8): 945-66.
  57. Lönnqvist F, Krief S, Strosberg AD, Nyberg S, Emorine LJ, Arner P. Evidence for a functional beta 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110 (3): 929-36.
  58. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14 (1): 72-93.
  59. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, Vincent MA, Richards SM, Clerk LH, Rattigan S. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284 (2): E241-58.
  60. Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, Klibanov AL, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes* 2004; 53 (6): 1418-23.
  61. Barrett EJ, Wang H, Upchurch CT, Liu Z. Insulin regulates its own delivery to skeletal muscle by feed-forward actions on the vasculature. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (2): E252-63.
  62. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000; 6 (1): 77-86.
  63. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, Scapa EF, Agarwal C, Carey MC, Stephanopoulos G, Cohen DE, King GL, Ginsberg HN, Kahn CR. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7 (2): 125-34.
  64. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19 (4): 390-3.
  65. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36 (3): 232-40.
  66. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (3): 513-20.
  67. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001; 50 (8): 1918-26.
  68. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; 93 (6): 2365-71.
  69. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (1): 1-6.
  70. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288 (16): 2008-14.



71. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96 (9): 939-49.
72. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-84.
73. Wang CN, McLeod RS, Yao Z, Brindley DN. Effects of dexamethasone on the synthesis, degradation, and secretion of apolipoprotein B in cultured rat hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (9): 1481-91.
74. Argaud D, Zhang Q, Pan W, Maitra S, Pilakis SJ, Lange AJ. Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence. *Diabetes* 1996; 45 (11): 1563-71.
75. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R, Pfeiffer EF. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989; 84 (5): 1663-70.
76. Andrew R, Gale CR, Walker BR, Seckl JR, Martyn CN. Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110 (6): 284-90.
77. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, Moretti AE, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (9): 501-5.
78. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41 (6): 1183-90.
79. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275 (9): 457-64.
80. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, Mimura Y, Kishida M, Otsuka F, Tobe K. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002. *Metabolism* 2004; 53 (4): 448-53.
81. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, Burnier M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 4: 9.
82. Oxipurinol: alloxanthine, Oxypurinol, oxypurinol. *Drugs R D* 2004; 5 (3): 171-5.
83. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106 (2): 221-6.
84. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35 (3): 746-51.
85. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1 (2): 80-6.
86. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
87. Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 635-43.
88. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson PWF. Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People with Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219-25.
89. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes. Current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898-904.
90. Thomas G, Seghal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2364-73.
91. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
92. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-89.
93. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
94. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease. A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2112-9.
95. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
96. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF et al. Prevalence and Prognostic Impact of Subclinical Cardiovascular Disease in Individuals With the Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1718-1726.
97. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012; 35: 2402-11.
98. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2038-49.
99. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* 2013; 19 (22): 3375-84.

# METABOLIČNI SINDROM - ZDRAVLJENJE

## METABOLIC SYNDROME - TREATMENT

AVTORJI / AUTHORS:

Matej Rakuša dr. med.<sup>1</sup>,  
doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.<sup>2</sup>,  
prof. dr. Andrej Janež dr. med.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo,  
UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in  
bolezni presnove, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000  
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrej.janez@kclj.si

## 1 UVOD

Pri zdravljenju bolnikov z metaboličnim sindromom se osredotočimo na preprečevanje in zdravljenje debelosti, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, sladkorne bolezni tip 2 (SB2) in s tem preprečevanje srčno-žilnih bolezni (SŽB). Na voljo imamo nefarmakološko in farmakološko zdravljenje. Bolnike spodbujamo k spremembi življenjskega sloga, zmanjšanju telesne teže in povečanju telesne aktivnosti (1).

## POVZETEK

Metabolični sindrom poveča tveganje za srčno-žilne bolezni. Pred zdravljenjem je potrebno oceniti tveganje, za kar obstajajo uveljavljene enačbe tveganja. Z zdravljenjem posameznih sestavnih delov metaboličnega sindroma, kot so debelost, hiperlipidemija, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen tipa 2 zmanjšamo tveganje za obolevnost in umrljivost. Ključen ukrep je zmanjšanje telesne teže, s čimer vplivamo na vse bolezni, ki sestavljajo metabolični sindrom. Zmanjšanje telesne teže dosežemo z zmanjšanjem kaloričnega vnosa in povečano telesno aktivnostjo. Vedno večji pomen dobivajo bariatrični posegi. Novo poglavje v zdravljenju debelosti odpirajo nova zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, ki imajo tudi ugoden učinek na telesno težo. Za zdravljenje povišanega krvnega tlaka in hiperlipidemije obstajajo učinkovita zdravila z jasno dokazanimi učinki. Za preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2, pa so najbolj učinkoviti nefarmakološki ukrepi.

## KLJUČNE BESEDE:

*debelost, ocena tveganja, srčno-žilne bolezni*

## ABSTRACT

Metabolic syndrome increases risk for cardiovascular disease. Before treatment we should assess risk with established risk equations. With treatment of each part of metabolic syndrome like obesity, hyperlipidemia, hypertension, diabetes type 2, we reduce risk for morbidity and mortality. The most important measure to influence all parts of metabolic syndrome is reducing the body weight. To reduce body weight, we have to lower caloric intake and increase physical activity. Also bariatric procedures have been recognised for their increasing importance. In the future we could also use new drugs for the treatment of diabetes with beneficial effect on body weight to reduce it. We have efficient drugs with proved benefits for treatment of hypertension and hyperlipidemia. Non pharmacological measures are the most important for prevention of diabetes type 2.

## KEY WORDS:

*obesity, risk assessment, cardiovascular disease*



## 2 ZDRAVLJENJE

Vsi bolniki z metaboličnim sindromom imajo povišano tveganje za SŽB, nekateri od teh bolnikov pa so še bolj ogroženi in imajo zelo povišano tveganje za SŽB v naslednjih 10 letih. Te bolnike moramo obravnavati intenzivneje in prej uvesti zdravljenje z zdravili. Dejavniki tveganja se med seboj prepletajo in delujejo sinergistično, zato se tudi njihove napovedna vrednost najbolje odraži z enačbami tveganja. Poznamo več enačb, kot je SCORE, ki je v uporabi v Evropi in Framinghamski točkovnik, ki ga uporabljajo v ZDA. Razporedimo jih v skupino z nizkim (10 letno tveganje <10 %), zmernim (10 letno tveganje 10 % do 20 %) ali visokim (10 letno tveganje >20 %) tveganjem (2,3). Visoko tveganje imajo tudi vsi bolniki z že znano SŽB in s sladkorno boleznijo tip 2.

### 2.1 ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Najpomembnejši ukrep pri bolnikih z metaboličnim sindromom je hujšanje. Zmanjšanje in vzdrževanje telesne teže najlažje dosežemo s kombinacijo zmanjšane kaloričnega vnosa in povečane telesne aktivnosti. Dolgoročno vzdrževanje telesne teže je možno z vedenjsko terapijo in s spremembo navad.

Primarni cilj je shujšati za 7 do 10 %, v 6 do 12 mesecih. Bolniki, ki imajo ITM med 27 in 35 kg/m<sup>2</sup>, morajo zmanjšati energetski vnos za 300 do 500 kalorij na dan, bolniki z ITM nad 35 kg/m<sup>2</sup> pa za 500 do 1000 kalorij na dan. Prehrana mora vsebovati veliko sadja, zelenjave in polnozrnatih žit. Priporočene so beljakovine iz stročnic, pustega mesa in rib. Delež maščob mora obsegati 25 do 35 % celotnega kaloričnega vnosa, z nizko vsebnostjo nasičenih in trans maščobnih kislin ter manj kot 300 mg holesterola na dan. V primeru velikega vnosa ogljikovih hidratov se lahko poslabša dislipidemija. Izogibati se je potrebno hranil z visokim glikemičnim indeksom. V primeru da dosežemo primarni cilj je potrebno učinkovito vzdrževanje telesne teže, ki je boljše kot hitro hujšanje in nato ponovna pridobitev telesne teže. Več kot 6 mesečno uspešno hujšanje je težko izvajati, saj se bazalni metabolizem zmanjša z nižanjem telesne teže in manjšim vnosom hrane. Ljudje dolgoročno tudi težko upoštevajo stroge ukrepe. V obdobju vzdrževanja telesne teže, je cilj da teža ne poraste za več kot 3 kg v 2 letih in da se obseg pasu ne poveči za več

kot 4 cm. Po fazi vzdrževanja lahko ponovimo postopek hujšanja.

Za začetno telesno aktivnost je priporočena počasna hoja ali plavanje. Svetujemo hojo 10 minut na dan, 3 dni v tednu. Nato postopoma povečamo aktivnost na 30 do 45 minut, vsaj 5 dni v tednu. S tem se porabi dnevno 100 do 200 kalorij. Sčasoma telovadbo stopnjujemo glede na zmanjšanje telesne teže in telesno pripravljenost. V poštev pride: nordijska hoja, kolesarjenje, veslanje, ples. Končni cilj je vsaj 30 minut zmerne telesne aktivnosti na večino, v najboljšem primeru pa vse dni v tednu. Spodbujamo vključitev gibanja v vsakodnevne aktivnosti, kot npr. hoja v službo ali hoja po stopnicah namesto vožnje z dvigalom.

Za uspešnost hujšanja in vzdrževanja telesne teže je ključna edukacija o zdravi prehrani in spodbujanje spremembe vedenja z vedenjsko terapijo. Izobražujemo o energetski vrednosti in sestavi hranil. Spodbujamo: kupovanje živil z malo kalorijami, branje deklaracij živil, zdravo pripravo hrane, zmanjševanje porcij, zadosten vnos vode in zmanjšanje pitja alkohola (4).

Od zdravil za zdravljenje debelosti ostaja na tržišču samo orlistat. Deluje tako da zavre delovanje črevesnih lipaz in s tem preprečuje privzem maščob v telo. Od stranskih učinkov so v ospredju predvsem gastrointestinalne težave, ki so blage in ponavadi prehodne. Po priporočilih Nacionalnega zdravstvenega inštituta (National Institute for Health) se orlistat predpiše pri bolnikih z ITM  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> in vsaj še 1 dejavnikom tveganja ali bolnikom z ITM  $>30$  kg/m<sup>2</sup>. Izdelan mora biti celoviti načrt hujšanja. Po 3 mesecih moramo oceniti uspeh zdravljenja. V kolikor bolnik ne uspe shujšati za 5 % začetne telesne teže, zdravilo ukinemo. Pri bolnikih s SB2 so smernice manj stroge (5).

Uspešen način zdravljenja debelosti so bariatrični kirurški posegi. V poštev pridejo pri bolnikih z ITM  $>40$  kg/m<sup>2</sup> ali ITM  $>35$  kg/m<sup>2</sup> in spremljajočimi boleznimi, po tem ko so bili nekirurški načini zdravljenja vsaj dvakrat neuspešni. Bolniki morajo biti sposobni za anestezijo in operacijo, dobro informirani in motivirani za upoštevanje navodil in dolgoročno kontrolo v uveljavljenem centru za kirurško zdravljenje debelosti (5).

Bariatrične posege delimo na restriktivne, restriktivno-malabsorbcijske in malabsorbcijske, ki se samostojno redko uporabljajo. Opravijo se lahko laparoskopsko. Z malab-

sorpcijskimi metodami poskušajo zmanjšati absorpcijo hranil iz prebavil. Namen restriktivnih operacij je oblikovanje majhnega rezervoarja, ki se ob hranjenju hitro napolni in daje občutek sitosti. obroki so manjši in pogostejši, kalorični vnos se zmanjša. Telesna teža se zmanjša za 25 – 50 % (izguba čezmerne telesne teže). Pri vertikalni gastroplastiki z obročem oblikujejo majhen rezervoar z vertikalno predelitvijo želodca s spenjalnikom in horizontalnim zažemom z obročem. Zažetje želodca s prilagodljivim obročem je še manj invaziven poseg. Obseg obroča se lahko prilagaja preko manšete napolnjene s tekočino. Možna je tudi vzdolžna resekcija želodca, s katero zmanjšajo prostornino želodca. To metodo se lahko kombinira s kasnejšimi dodatnimi malabsorpcijskimi metodami operacije.

Želodčni obvod po Rouxu in razširjeni želodčni obvod sta kombinacija restriktivno-malabsorpcijskega posega. Naredijo 20 – 30 cm<sup>3</sup> velik krn želodca, ki je povezan z Rouxovo vjugo jejunuma dolžine 100 – 150 cm. Malabsorbcija je odvisna od dolžine vjuge. Preostali del želodca, dvanajstnik in biliopankreatični del prebavil anastomozirajo na jejunum. Bolniki v prvem letu po operaciji povprečno izgubijo 77 %, 10 – 14 let po kirurškem posegu vztrajajo pri 50 – 60 % čezmerne telesne teže. Biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika predstavlja povezava krna želodca prostornine 200 – 500 cm<sup>3</sup>, z 250 cm dolgo Rouxovo vjugo tankega črevesa in povezavo dolgega biliopankreatičnega obvoda z distalnim ileumom 50 – 100 cm proksimalno od ileocekalne valvule. Opravi se tudi protektivna holecistektomija in divertikulizacija dvanajstnika.



Slika: Biliopankreatični obvod z vzdolžno resekcijo želodca.  
Figure: Biliopancreatic bypass with partial resection of stomach

V 2 letih se zmanjša čezmerna telesna teža za 80 % in v 8 letih vztraja pri 70 %. Bariatrične operacije vplivajo tudi na bolezni, ki so pridružene debelosti in vplivajo na obolevnost in smrtnost. V tabeli 1 so prikazani ugodni učinki bariatričnih operacij na spremljajoče bolezni (6).

Tabela 1: Učinek bariatrične operacije na spremljajoče bolezni (6).

	Incidenca (%)	Odsotnost bolezni (%)	Izboljšanje (%)	Nespremenjenost (%)
Povišan KT	25,3	52,5	37,4	10,1
Hiperholesterolemija	20,7	100		
Hipertrigliceridemija	13,2	88,4	11,6	
Sladkorna bolezen 2	16,3	90,6	9,4	
Hiperurikemija	51,4	86	9,6	4,4
Artropatije	16,6	36,9	52,4	10,7
Oligo-amenoreja	38,3	94	6	
Obstruktivna apneja med spanjem	72,1	85,4	14,6	

Novo poglavje v zdravljenju bolnikov s SB-2 v zadnjih letih odpirajo t.im. inkretinska zdravila. Inkretini so polipeptidni hormoni, ki se izločajo iz endokrinih celic gastrointestinalnega trakta in vplivajo na več kot 70 odstotkov izločanja insulina iz trebušne slinavke ob obroku hrane (inkretinski učinek). Ta učinek je pri bolnikih s SB2 močno oslavljen, kar pomembno prispeva k postprandialni hiperglikemiji. Glavna predstavnik inkretinov sta GLP-1 (glucagon-like peptid-1) in GIP (glucose-dependent insulinotropic polipeptid). Oba hormona uravnava procese, ki pomembno vplivajo na regulacijo glikemije. Dokazano je, da infuzija endogenega GLP-1 pri zdravih preiskovancih spodbuja od glukoze odvisno izločanje insulina iz trebušne slinavke. Z infuzijo GLP-1 pri bolnikih s SB2 se poveča koncentracija insulina na tešče in po obroku, kar zmanjša nivo glukoze na tešče in po obroku brez tveganja za hipoglikemijo. GLP-1 močno zavira izločanja glukagona iz celic alfa, kar skupaj z učinkom na izločanje insulina iz celic beta, vpliva na inhibicijo glukoneogeneze v jetrih in posledično ugodno vpliva na regulacijo glikemije. Pomembno je, da ob hipoglikemiji GLP-1 zaviralnega učinka na izločanje glukagona nima, kot tudi ne moti odgovora ostalih hormonov. Znano je, da GLP-1 zmanjša gastrointestinalno motilnost, praznjenje želodca in spodbuja sitost, slednje najverjetneje preko učinka na GLP-1 receptorje v možganih. Zdravljenje z GLP-1 analogi zato vodi v znižanje telesne teže. Prav tako študije poročajo o njihovih ugodnih učinkih na ledvice (natriureza,

znižanje sistolnega tlaka), pri čemer klinični pomen teh ugotovitev še ni pojasnjen. Nedavno so ugotovili tudi, da terapija z GLP-1 ugodno vpliva tudi na srčnožilni sistem, saj izboljša iztisni delež levega prekata pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu, pri sladkornih bolnikih tipa 2 s koronarno boleznijo pa endotelno disfunkcijo.

V bodoče je pričakovati, da se bodo mimetiki inkretinov uporabljali tudi pri bolnikih s prekomerno telesno težo, brez SB2. Liraglutid je analog glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1), ki je najpomembnejši inkretin. V dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi prekomerno prehranjenih bolnikov brez SB2 je liraglutid v odmerku 3,0 mg v 20 tednih zmanjšal telesno težo za 7,2 kg, kar je bilo statistično pomembno več kot placebo (2,8 kg) in orlistat (4,1 kg) (7). Dipeptidil peptidaza-4 je encim, ki razgrajuje GLP-1. Zdravila inhibitorji DPP-4 zavrejo delovanje DPP-4 in povečajo koncentracijo GLP-1. DPP-4 so zdravila, ki nimajo velikega potenciala za znižanje telesne teže (8).

Dapagliflozin je reverzibilni inhibitor natrij-glukoze kotransporterja (*ang.* sodium-glucose cotransporter-2; SGLT2) prepreči ponovno absorpcijo glukoze iz proksimalnega tubula ledvic. S tem se izgubi 200 – 300 kalorij dnevno. V raziskavah opravljenih pri bolnikih s SB2 je telesna teža upadla do 3,2 kg v 24 tednih (9).

## 2.2 ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJE

Hiperlipidemija poveča doživljensko tveganje za SŽB. Hiperlipidemijo zdravimo glede na 10 letno tveganje za SŽB. Cilj je znižati tveganje, ob največji možni varnosti in cenovni učinkovitosti. Zdravljenje je usmerjeno v znižanje lipoproteinov, ki vsebujejo ApoB protein. Primarni cilj je znižanje LDL holesterola, sekundarni znižanje ne-HDL holesterola, terciarni povišanje HDL holesterola. Bolniki z visoko ogroženostjo in zmerno visoko ogroženostjo za SŽB (tveganje  $\geq 10$  %) imajo ciljno vrednost LDL  $< 2,6$  mmol/l, ne-HDL  $< 3,4$  mmol/l. Pri bolnikih z zmerno visoko ogroženostjo so možni tudi milejši kriteriji, ki so sicer veljavni za zmerno tveganje za SŽB. Bolniki z zmernim tveganjem za SŽB (tveganje  $< 10$  %) imajo ciljno vrednost LDL  $< 3,4$  mmol/l, ne-HDL  $< 4,1$  mmol/l. Pri bolnikih z zmernim tveganjem so najprej potrebne spremembe navad, hipolipemična dieta, hujšanje in telesna aktivnost. Za zmanjšanje tveganje za SŽB je nujno potrebno takojšne prenehanje kajenja. Glede na smernice Odbora zdravljenja odraslih III (Adult Treatment Panel III) je uvedba zdravil za nižanje holesterola potrebna če je LDL  $\geq 4,1$  mmol/l ali ne-HDL  $\geq 4,9$  mmol/l. Pri

bolnikih z višjim tveganjem so pravtako potrebni nefarmakološki ukrepi, zdravila pa uvedemo že, ko je LDL  $\geq 3,4$  mmol/l (10).

Obstaja več zdravil za nižanje lipidov v krvi. Najpogosteje uporabljamo statine – zaviralce HMG-CoA, ki učinkovito znižajo vrednosti celokupnega in LDL holesterola, poleg tega dokazano zmanjšajo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, zato so prednostna zdravila. LDL zniža tudi ezetemib, ki zavira absorpcijo holesterola iz prebavnega trakta. Razi-skav glede preprečevanja srčno-žilnih dogodkov še ni (11). Fibrati imajo ugoden učinek na raven trigliceridov in HDL ter kakovost LDL. Vendar je fibrat v raziskavi FIELD dosegel samo mejno ugoden učinek na zmanjšanje tveganja SŽB (12). Niacin je povišal HDL holesterol, ugodno je vplival tudi na druge lipide, vendar je zaradi pomanjkanja učinkovitosti in trenda večje umrljivosti (tako vaskularne kot evaskularne) bil umaknjen iz tržišča (13).

## 2.3 ZDRAVLJENJE POVIŠANEGA KRVNEGA TLAKA

Povišan krvni tlak je dejavnik tveganja za SŽB. Povečana je obolevnost, tako za ishemično možgansko kap, kot ishemično bolezen srca. Priporočene vrednosti krvnega tlaka (KT) so pod 140/90 mmHg, primeru da je prisotna še kronična ledvična bolezen ali SB tipa 2 so željene vrednosti pod 130/80 mmHg. Nefarmakološki ukrepi so zmanjšanje vnosa soli na maksimalno 100 mmol/l (2,4 g), opustitev kajenja in omejitev vnosa alkohola na 2 enoti dnevno za moške in 1 enoto dnevno za ženske.

V kolikor ciljnih vrednosti ne dosežemo z nefarmakološkimi ukrepi in hujšanjem, uvedemo zdravila (14). Obstajajo dokazi, da imajo določena zdravila dodatne, od nižanja KT neodvisne, ugodne učinke. V raziskavi LIFE so primerjali zdravljenje z losartanom in atenololom. Ob podobnem znižanju KT, je v skupini zdravljeni z losartanom manj preiskovancev doseglo sestavljeni primarni cilj (smrt, miokardni infarkt, možganska kap), manj je bilo tudi možganskih kapi. Ni pa bilo razlik glede miokardnega infarkta in smrtnosti zaradi SŽB (15). V multicentrični randomizirani raziskavi ASCOT-BLPA so med seboj primerjali učinek kombiniranega zdravljenja z amlodipinom 5-10 mg in perindoprilom 4-8 mg ter kombinacije atenolola 50-100 mg in diuretika bendroflumetiazida 1,25-2,5 mg. Raziskavo so prekinili predčasno. V skupini zdravljeni z amlodipinom in perindoprilom je bilo značilno manj možganskih kapi, srčno žilnih

dogodkov, revaskularizacijskih posegov na koronarnih arterijah in skupne umrljivosti (16).

## 2.4 ZDRAVLJENJA PROTROMBOTIČNEGA STANJA

Metabolični sindrom je protrombotično stanje s povišanimi koagulacijskimi in znižanimi fibrinolitičnimi faktorji. Hujšanje učinkovito zmanjša protrombotično stanje. Zavedati se moramo da lahko pri majhnem deležu ljudi pri zdravljenju z acetilsalicilno kislino, pride do epizod večjih krvavitvev, vključno z intrakranialnimi krvavitvami. Kljub temu Endokrinološka zveza (Endocrine society) in Ameriška zveza za srce (American heart association) svetujeta da se bolnikom nad 40 let, z 10 letnim tveganjem za SŽB  $\geq 10$  % s ciljem primarne preventive uvede nizek odmerek acetilsalicilne kisline (17,18).

## 2.5 PREPREČEVANJE SLADKORNE BOLEZNI

Dokazi iz randomiziranih kliničnih raziskav kažejo, da zmanjšanje telesne teže za 5-10 % izhodiščne, zmanjšajo pojavnost SB2 in dejavnike tveganja SŽB. V manjši meri so uspešna tudi zdravila kot npr. metformin in tiazolidinioni. Nejasnosti obstajajo tudi glede dolgotrajne varnosti in stroškovne učinkovitosti zdravil.

V raziskavi »Finnish Diabetes Prevention Study« so preiskovance, ki so bili prekomerno prehranjeni in imeli moteno toleranco na glukozo, randomizirali v skupini z običajno obravnavo in skupino z individualizirano obravnavo. V intenzivni skupini je bil povdarek na zmanjšanju telesne teže za 5 % z zmerno telesno aktivnostjo vsaj 4 ure na teden in manj kalorično dieto, nizkim deležem maščob in visokim deležem vlaknin. Po 3,2 letih so ugotavljali znižanje tveganja za nastanek SB2 za 58 %. V kolikor so preiskovanci uspeli shujšati za 5 %, je bilo tveganje manjše za 74 %. Če je bil dosežen še cilj ustrezne telesne aktivnosti se je tveganje zmanjšalo za 80 %. (19) V randomizirani multicentrični raziskavi »Diabetes Prevention Program«, so bili vključeni preiskovanci z moteno toleranco na glukozo. Kriterije za metabolični sindrom je izpolnjevalo 53 % preiskovancev. Razdeljeni so bili v skupino z intenzivnimi nefarmakološkimi ukrepi, ki so zajemali dieto in telesno aktivnost vsaj 150 minut tedensko. Skupino, ki je prejela metformin do 850 mg in kontrolno skupino, ki je prejela placebo. Cilj intenzivne skupine je bil shujšati za vsaj 7 %. V tej skupini se je tveganje za razvoj SB2 zmanjšalo za 60 % glede na kontrolno skupino. V skupini zdravljeni z metforminom, se je tveganje zmanjšalo za 31 %. (20) Nefar-

makološki ukrepi so tudi najbolj učinkoviti za preprečevanje metaboličnega sindroma. V kontrolni skupini je v 4 letih kar 60 % preiskovancev razvilo metabolični sindrom. Preventivno zdravljenje z metforminom je zmanjšalo tveganje za 17 %, intenzivna sprememba življenjskega stila pa za 41 % (21). Raziskovali so tudi zdravila iz skupine tiazolidinonov. V Sloveniji je v preteklosti bil na voljo rosiglitazon, vendar ga zaradi povečanega tveganja za umrljivost ne uporabljamo več. V randomizirani študiji DREAM, ki je trajala 3 leta, so primerjali učinek rosiglitazona pri bolnikih z mejno bazalno glikemijo ali moteno toleranco na glukozo in brez SŽB. Skupen primarni cilj je bil razvoj SB2 ali smrt. V skupini, ki je prejela rosiglitazon je primarni cilj doseglo 11,6 % bolnikov, v kontrolni skupini 26,0 %. Normalizacija glikemije je bila v skupini, ki je prejela rosiglitazon 50,5%, v kontrolni skupini 30,3 % (22).

## 3 SKLEP

Bolniki z metaboličnim sindromom so bolj ogroženi za SŽB. Vzročnega zdravljenja ni. Najbolj uspešni ukrepi so hujšanje, telesna aktivnost in zdrava prehrana, ki zmanjšajo tveganje za nastanek SŽB, preprečijo ali celo ozdravijo bolezn, ki so sestavni del metaboličnega sindroma. Pri bolj ogroženih uvedemo zdravila s katerimi zdravimo povišan KT, hiperlipidemijo ali SB2.

## 4 LITERATURA

1. *International diabetes federation.* [www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf). Dostop: 18-05-2014.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24:987-1003.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
4. *National Heart, Lung, and Blood Institute.* [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/ob\\_gldns.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/ob_gldns.pdf). Dostop:18-05-2014.
5. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11000/30365/30365.pdf>. Dostop:18-05-2014.

6. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. *Zdravniški vestnik*. 2013;82:474-486.
7. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374:1606-16.
8. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:753-68.
9. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metabolic Syndrom and Obesity*. 2012;5:135-48.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
11. Fras Z, Jug B, Cevc M, Medvešček M. Za delovno skupino za preventivo bolezni srca in žilja Združenja kardiologov Slovenije. Smernice za obravnavo dislipidemij – slovenski prevod in prilagoditev. *Slov Kardiol* 2012; 2: 25-47.
12. JDBrunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31:811-22.
13. European Medicines Agency [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000889/WC500143412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000889/WC500143412.pdf). Dostop: 18-05-2014.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>. Dostop: 18-05-2014.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
16. Dahlöf B(1), Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
17. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(10):3671-89.
18. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109(4):551-566.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:1343–1350.
20. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005;28:888–894.
21. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:611–619.
22. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105.



# PREPUSTNOST KRVNO-MOŽGANSKE PREGRADE PRI RAZVOJU UČINKOVIN Z DELOVANJEM V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

## BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEATION IN DEVELOPMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM AGENTS

AVTORJA / AUTHORS:

Damijan Knez, mag. farm.,  
izr. prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: damijan.knez@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Za doseg farmakološkega učinka v centralnem živčnem sistemu je nujen predpogoj, da učinkovina prehaja preko krvno-možganske pregrade. Pri razvoju učinkovin z delovanjem v centralnem živčevju moramo zato poleg farmakodinamskih in farmakokinetičnih parametrov optimizirati tudi prehajanje spojine v možgane. V preglednem članku so predstavljeni *in silico* načini napovedovanja prehajanja krvno-možganske pregrade. Poleg pasivnega prehajanja je potrebno upoštevati tudi možnost aktivnega prenosa, ki lahko bistveno vpliva na prehodnost učinkovine.

### KLJUČNE BESEDE:

*krvno-možganska pregrada, napovedovanje prehajanja, in silico modeli*

### ABSTRACT

Permeability across blood-brain barrier is a necessity for achieving pharmacological effect in the central nervous system. Development of central nervous system agents requires optimization of drug permeability into brain additional to enhancement of other pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters. Herein, *in silico* methods for prediction of blood-brain barrier permeability are reviewed. Furthermore, special attention is paid to the possibility of active transport as a mechanism of transport as in addition to passive permeability, it can fundamentally influence the permeability of central nervous system agent.

### KEY WORDS:

*blood-brain barrier, prediction of permeability, in silico models*

## 1 UVOD

Terapija bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS) predstavlja v svetu po prodaji zdravil in v Sloveniji po številu izdanih receptov drugo najpomembnejše področje farmakoterapije takoj za terapijo kardiovaskularnih obolenj



(1, 2). To nakazuje veliko potrebo po razvoju novih učinkovin na obeh področjih, vendar je razvoj zdravil na področju bolezni CŽS, glede na število novih registriranih zdravil, manj uspešen. Zaradi tega pri številnih patofizioloških stanjih, kot so Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen, nekatere dedne metabolne bolezni in metastaze v možganih, še vedno nimamo ustrezne vzročne terapije. Pri razvoju učinkovin z delovanjem v CŽS velikokrat predstavlja največjo oviro krvno-možganska pregrada (hematoencefalna bariera – HEB), ki selektivno regulira prehajanje substanc v CŽS. Po nekaterih podatkih kar 98 % spojin, ki kažejo farmakološki učinek v CŽS, v zgodnjih fazah razvoja nikoli ne doseže trga prav zaradi neprehodnosti HEB (3, 4).

Pri razvoju učinkovin z delovanjem v CŽS se vedno več pozornosti preusmerja iz povečevanja jakosti delovanja k napovedovanju in načrtovanju lastnosti spojin, ki jim bodo omogočale prehod do njihovih molekularnih tarč. V ta namen so bile razvite številne *in silico*, *in vitro* ter *in vivo* metode za določitev in napovedovanje prehajanja HEB. Z uporabo teh metod se lahko že v začetnih fazah izognemo spojinam, ki sicer izkazujejo želen učinek na izolirani tarči, vendar zaradi neprehajanja HEB *in vivo* ne bodo dosegle tega učinka v predkliničnih in kliničnih fazah razvoja. Rezultati meritev nam lahko služijo kot vodilo za spremembe kemijske strukture učinkovine, ki bodo pri človeku omogočile doseg terapevtskih koncentracij spojine na mestu delovanja.

## 2 BARIERE CENTRALNEGA ŽIVČNEGA SISTEMA

Komunikacija v živčevju poteka s kombinacijo kemičnih in električnih signalov. V poenostavljenem pogledu električni signali pri nemieliniziranih nevronih vključujejo majhne premike ionov preko citoplazemske membrane nevronov, kar povzroči odmike od ravnovesja – mirovnega membranskega potenciala. Natančnost, zanesljivost in ponovljivost teh signalov zagotavljajo homeostatski mehanizmi, ki vzdržujejo konstantno ionsko sestavo zunajcelične tekočine, ki obdaja nevrone. Pri homeostazi igrajo pomembno vlogo bariere med krvjo in CŽS, ki zagotavljajo zaščito nevronov pred nihanjem v ionski sestavi krvi, do katerih prihaja zaradi vnosa hrane in fizičnega napora. Po nekaterih dokazih je bila prav potreba po regulaciji ionske sestave zunajcelične tekočine najmočnejši evolutijski pritisk za razvoj

učinkovitih barrier, hkrati s to funkcijo pa so se vzpostavile še druge, na primer vpliv na prehod drugih snovi (ksenobiotiki, telesu lastni proteini), ločitev neurotransmiterjev na periferni in centralni del (pomembno pri nesinaptičnem signaliziranju med nevroni) in preprečevanje navzkrižnega signaliziranja med periferijo in centralnim živčevjem.

Glavne pregrade so:

- endotelij parenhimske mikrocirkulacije – hematoencefalna bariera (HEB),
- epitelij horoidnega pleksusa – pregrada med krvjo in cerebrospinalno tekočino (CSF) in
- epitelij pajčevnice (arahnoida).

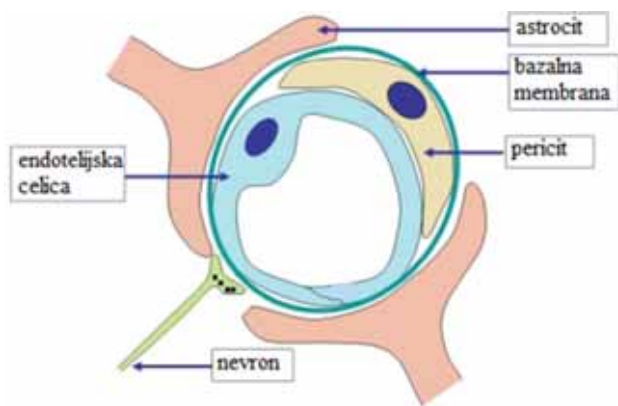
Po funkciji in sestavi je najbolje opisana HEB, saj predstavlja po površini največji stik med krvnim obtokom in CŽS, poleg tega pa je tudi najbližje nevronom.

Tesni stiki med endotelijskimi celicami HEB zmanjšajo prehodnost ionov in drugih majhnih hidrofiličnih topljencev preko paracelularne poti, zaradi zmanjšane nespecifične pinocitoze in transcitoze pa je omejena tudi transcelularna prehodnost. Dodatno oviro za prehod substanc predstavljajo encimi, ki razgradijo substance, preden te dosežejo nevrone. Najpomembnejši encimi so acetilholinesteraza, alkalna fosfataza,  $\gamma$ -glutamil transferaza ter monoaminska oksidaza. Pri zmanjšanju prehodnosti HEB igrajo pomembno vlogo tudi številni prenašalci – ABC prenašalni proteini (5, 6).

### 2.1 SESTAVA HEMATOENCEFALNE BARIERE

Glavne celične komponente HEB so endotelijske celice, astrociti in periciti (Slika 1). Endotelijske celice tvorijo neprekinjen ovoj na notranji površini kapilar in imajo največji vpliv na prehodnost HEB. V bližini apikalne površine so med seboj povezane s tesnimi stiki. Te celice imajo značilnosti endotelija (izražanje von Willebrandovega faktorja, privzem acetiliranega lipoproteina z nizko gostoto (LDL), visoka aktivnost alkalne fosfataze in  $\gamma$ -glutamil transferaze) in epitelija (tesni stiki, nizek nivo pinocitoze). Endotelijske celice ležijo na bazalni membrani, na kateri se nahajajo tudi periciti, ki pokrivajo približno 22–32 % površine endotelija. Vloga pericitov je regulacija endotelijske proliferacije, angiogeneze in vnetnih procesov. Izrastki astrocitov z bazalne strani pokrivajo endotelijske celice. Izločajo regulatorna faktorja, kot sta transformirajoči rastni dejavnik  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in interleukin 6 (IL-6). Negativno nabiti glikokaliks na luminalni

površini možganskega endotelija deluje kot predfilter, ki omejuje dostop določenih molekul do površine endoteljske membrane (5, 7).



Slika 1: Shematska predstavitev glavnih celičnih komponent krvno-možganske pregrade (prirejeno po (5)).  
Figure 1: Schematic representation of principal cellular components of blood-brain barrier (adapted according to (5)).

## 2.2 TESNI STIKI

Tesni stiki možganskih endoteljskih celic predstavljajo glavno fizično oviro, ki omejuje paracelularni prenos in preusmerja prenos snovi predvsem na transcelularno pot. Molekulske komponente tesnih stikov delimo na transmembranske in submembransko nameščene povezovalne proteine. Transmembranski proteini so okcludin, celične adhezivne molekule (glikoproteini JAM-A, -B, -C, -4 in celičnim adhezivnim molekulam podoben protein) ter več proteinov iz družine klavdinov. Citoplazemski submembransko nameščeni povezovalni proteini, imenovani tudi ogrodni proteini, omogočajo vezavo transmembranskih proteinov na aktinske filamente citoskeleta. Najpomembnejši ogrodni proteini so *zonula occludens*-ZO (ZO-1, ZO-2 in ZO-3), cingulin in paracingulin (5, 7, 8).

# 3 PREHAJANJE SNOVI

Večina majhnih molekul ter plinov vstopa v možgane s transcelularno pasivno difuzijo preko lipidnih membran ter s paracelularno difuzijo. Specifični proteini na apikalni in bazalni membrani endoteljske celice regulirajo prehod

ionov, hranil in molekul za izgradnjo proteinov ter DNA. Proteini iz družine ABC prenašalnih proteinov (P-gp, BCRP) se nahajajo predvsem na apikalni membrani in zmanjšajo vstop številnih toksinov iz okolja in hrane v CZS, izločajo pa tudi številne neuporabne produkte, nastale v možganih. Substrati teh proteinov so tudi številne zdravilne učinkovine (2, 5). Prehod večjih peptidnih in proteinskih molekul poteka s transcitozo, ki je regulirana preko receptorjev ali nespecifično z adsorpcijo pozitivno nabitih makromolekul (5).

# 4 PARAMETRI ZA OPIS PREHAJANJA KRVNO-MOŽGANSKE PREGRADE

Parametri za kvantitativno oceno prehajanja HEB posredno ali neposredno opisujejo bodisi hitrost bodisi obseg prehajanja (Preglednica 1) (2). Pri razvoju učinkovin, optimizaciji spojine vodnice in izbiri kandidatov za nadaljnji razvoj je ključnega pomena izbira ustreznih parametrov prehajanja. Izbira neprimernih kazalcev prehajanja, ki ne napovejo oziroma ne pripomorejo bistveno k razumevanju prehoda HEB, lahko vodi razvoj novih učinkovin v slepo ulico ali neuspešen zaključek.

Preglednica 1: Parametri za oceno prehajanja krvno-možganske pregrade

Table 1: Parameters for assessing blood-brain barrier permeability

Simbol	Parameter
$C_{p,u}, C_{b,u}, C_{CSF}$	Koncentracija nevezane učinkovine v plazmi, možganih ali CSF
$K_{p,uu} (C_{b,u} / C_{p,u})$	Razmerje med koncentracijo nevezane učinkovine v možganih in plazmi
$B / P$ $\log BB = \log (B / P)$	Razmerje med koncentracijo učinkovine v možganih in plazmi
$f_{u,p}, f_{u,b}$	Delež nevezane (proste) učinkovine v plazmi oziroma možganih
$P_{app}$	Navidezna pasivna permeabilnost HEB
$\log PS$	Permeabilnostni površinski produkt za hematoencefalno bariero



Koncentracija nevezane učinkovine na mestu delovanja je ključna za *in vivo* farmakološki učinek. Za znotrajcelične tarče bi bilo idealno določiti koncentracijo nevezane učinkovine v znotrajcelični tekočini. Ker je takšna določitev težavna, se kot nadomestek uporabljajo koncentracija v zunajcelični tekočini, koncentracija v možganih ali koncentracija učinkovine v plazmi. Za večino spojin je po literaturnih podatkih koncentracija nevezane učinkovine znotraj celice v mejah trikratnika koncentracije nevezane učinkovine v zunajcelični tekočini. To je tudi v skladu s hipotezo, da je koncentracija učinkovine v ravnotežnem stanju enaka na obeh straneh biološke membrane, če v distribucijo niso vključeni prenašalci (2).

Ključni parameter za oceno distribucijskega ravnotežja med krvjo in možgani je razmerje med koncentracijo nevezane učinkovine v možganih in plazmi  $K_{p,uu}$ , saj vključuje vpliv tako pasivne difuzije kot tudi prenašalnih sistemov (2, 9). Vrednost parametra približno 1 za neko spojino pomeni, da je ta spojina v distribucijskem ravnotežju med možgani in krvjo. Takšna situacija je idealna za razvoj učinkovin, saj se lahko v tem primeru koncentracija nevezane učinkovine v plazmi uporablja za oceno  $C_{b,u}$ . Spojine z delovanjem v ČŽS tipično prehajajo s pasivno difuzijo in niso substrati za prenašalce. Kadar je vrednost  $K_{p,uu}$  za spojino manjša od 1, je takšna spojina običajno substrat za prenašalce, ki prenašajo substrate v eliminatorni smeri, ali pa je prehodnost v ČŽS omejena s slabo pasivno difuzijo (pogosto pri relativno bolj polarnih spojinah). Primera zdravilne učinkovine sta atenolol ( $C_{CSF} / C_{p,u}$  (človek) = 0,038 zaradi nizke pasivne prehodnosti HEB) ter sakvinavir ( $K_{p,uu,CSF} = 0,0955$  zaradi nizke pasivne prehodnosti in izločanja s P-gp) (2,10). Pri spojinah, za katere želimo doseči prehajanje HEB, je potrebno izvesti modifikacije kemijske strukture, ki bodo povečale prehajanje HEB s pasivnim transportom ali pa bodo onemogočile izločanje s prenašalci. Vrednost parametra nad 1 kaže na to, da je spojina substrat za prenašalne sisteme, ki prenašajo substance skozi HEB v ČŽS. Primera sta oksikodon ( $K_{p,uu} = 3,1$  pri podganah) in difenhidramin ( $K_{p,uu} = 5,5$  pri podganah). Prav primera teh zdravilnih učinkovin kažeta, da bi lahko razvoj novih učinkovin vodili tudi v smeri izkoriščanja nekaterih prenašalcev za povečanje prehodnosti HEB. V terapiji je že poznanih nekaj zdravilnih učinkovin, ki brez prisotnosti prenašalcev sploh ne bi dosegle ČŽS (pregabalin, L-DOPA) (2).

Čeprav sta si logaritem razmerja med koncentracijo učinkovine v možganih in krvi  $\log BB$  ter  $K_{p,uu}$  med seboj

zelo podobna, naj bi se za optimizacijo prehajanja uporabljal le slednji. Na  $\log BB$  močno vpliva nespecifična vezava na lipide in/ali proteine v plazmi in možganih. *In vivo* izmerjene koncentracije učinkovin je smiselno vedno pretvoriti v koncentracije nevezane učinkovine, te pa uporabiti za izračun  $K_{p,uu}$  (2, 11).

Delež nevezane učinkovine v plazmi oziroma možganih uporabljamo za izračun koncentracije nevezane učinkovine v plazmi in možganih. Gre za eksperimentalno izmerjeno vrednost, pridobljeno z ravnotežno dializo ali z drugimi nevro-farmakokinetičnimi meritvami. Sam razvoj učinkovine ne sme temeljiti na optimizaciji deleža nevezane učinkovine, saj ta delež nima vpliva na učinkovitost *in vivo*, prav tako nima kliničnega pomena za peroralno uporabljana zdravila. Večji delež nevezane učinkovine v plazmi ne zagotavlja večjega deleža nevezane učinkovine v možganih in obratno (2).

Navidezna pasivna permeabilnost HEB ( $P_{app}$ ) opisuje hitrost prehajanja snovi skozi HEB zaradi pasivne difuzije, ne opisuje pa obsega prehajanja spojine v ČŽS. Kljub temu lahko nizka pasivna prehodnost zmanjša obseg prehajanja skozi HEB zaradi nizke absorpcije, omejene s počasno pasivno difuzijo. Visoka prehodnost omogoča hitro doseganje distribucijskega ravnotežja, to pa še vedno ne zagotavlja visoke koncentracije nevezane učinkovine v ČŽS. Visoka vrednost  $P_{app}$  je torej prednost za učinkovino, vendar še ni nujno, da *in vivo* zagotavlja visoko učinkovitost. Visoka pasivna prehodnost zahteva višjo lipofilnost ( $\log P$ ), kar pa vodi do večjega deleža nespecifične vezave, hitrejšega metabolizma in posledično nizke koncentracije nevezane učinkovine v možganih (2).

$\log PS$  je zanesljivo *in vivo* merilo za prehodnost HEB in predstavlja merilo za enosmerni očišček spojine iz krvi v možgane preko HEB.  $\log PS$  posredno napove tudi koncentracijo nevezane učinkovine, saj je slednja odvisna od celokupne koncentracije učinkovine v plazmi in  $\log PS$  produkta. Zaradi zahtevne določitve je ta parameter manj uporabljan, kljub temu pa so bili postavljeni nekateri *in silico* modeli za njegovo napovedovanje (11-13).

# 5 DOLOČANJE PREHODNOSTI KRVNO-MOŽGANSKE PREGRADE

Razvoj kombinatorne kemije in velikih knjižnic spojin je močno povečal število spojin, ki gredo skozi začetna reševanja visoke zmogljivosti na določeni tarči. Določanje farmakokinetičnih parametrov prehajanja HEB z *in vivo* meritvami ter *in vitro* metodami je zaradi visoke cene in dolgotrajnosti neekonomično. Zaradi tega se je pozornost usmerila predvsem v *in silico* napovedovanje prehajanja HEB (3, 14).

## 5.1 IN SILICO METODE

*In silico* metode predstavljajo cenejšo in predvsem hitrejšo alternativo *in vitro* in *in vivo* metodam. Modeliranje prehajanja HEB predstavlja velik izziv v načrtovanju učinkovin zaradi v določenih primerih nezanesljive kvalitete in kvantitete eksperimentalnih podatkov. Na osnovi takšnih podatkov je težko postaviti uporabno povezavo med molekulsko strukturo in izmerjeno porazdelitvijo učinkovine med krvjo in CŽS. LogPS se navaja kot najprimernejši indeks za določanje prehodnosti HEB, vendar zaradi pomanjkanja eksperimentalnih vrednosti za ta parameter večina *in silico* pristopov še vedno uporablja vrednosti logBB kot merilo za prehodnost HEB. Ključno vlogo pri postavitvi modela igrajo trije parametri, in sicer količina in kvaliteta podatkov v modelnem in testnem setu, deskriptorji ter pristop modeliranja, vsi pa močno vplivajo na uporabnost in učinkovitost modela (3, 11, 14).

### 5.1.1 Podatki

Računalniške modele je potrebno zgraditi na osnovi skrbno izbranih in analiziranih podatkov. Model bo kljub slabim vhodnim podatkom uspel postaviti povezavo med molekulskimi deskriptorji in prehodnostjo HEB, vendar bo kvaliteta napovedi v takem primeru seveda slaba.

Razvitih je bilo veliko modelov na osnovi logBB vrednosti, vendar je količina podatkov za postavitev in preverjanje usreznosti teh modelov še vedno relativno majhna (13–15). Ti podatki so pridobljeni na osnovi različnih eksperimentalnih protokolov in so pogosto med seboj celo nasprotujoči. Pasivna difuzija še vedno predstavlja primaren mehanizem prenosa spojin iz krvnega obtoka v možgane, zato se praktično vsi, do sedaj postavljeni, *in silico* modeli HEB nanašajo na pasivno difuzijo. Spojine, ki prehajajo tudi z aktivnim transportom, večina modelov predstavi kot odstopajoče

točke. Javno dostopno bazo s podatki za 302 spojine so postavili z združitvijo *in vivo* in *in vitro* podatkov o prehodnosti HEB s pasivno difuzijo. Standardna deviacija za vrednosti logBB za ta set spojin znaša okoli 0,3 logaritemske enote. Noben model, postavljen na osnovi tega seta spojin, torej ne more napovedati vrednosti logBB z napako manjšo kot 0,3 log enote. To pomeni, da imajo vsi QSPR (kvantitativni odnos med strukturo in lastnostjo) modeli, izpeljani na tej osnovi, napovedno moč omejeno s kvaliteto podatkov, uporabljenih za postavitev modela (3, 13).

### 5.1.2 Molekulski deskriptorji

Prvi poskusi povezave fizikalno-kemijskih lastnosti spojine in prehodnosti HEB so bili osredotočeni predvsem na lipofilnost spojine. Prelom predstavljajo Hanscheve raziskave, ki so pokazale parabolichen odnos med logP in aktivnostjo v CŽS, podatkih iz le-teh pa kažejo optimalno prehajanje HEB spojine z logP vrednostmi okoli 2. Lipofilnost spojine je eden od pomembnih parametrov za prehodnost, z njo pa je povezanih tudi več problemov, kot je npr. nizka vodotopnost (3).

Leta 1988 je Young s sodelavci postavil eno izmed prvih eksaktnih povezav med logBB in molekulskim deskriptorjem  $\Delta\log P$  (slednji je definiran kot razlika med porazdelitvenima koeficientoma oktanol/voda in cikloheksan/voda). Po trditvah avtorja predstavlja porazdelitev med cikloheksanom in vodo porazdelitev v nepolarnih predelih možganov, porazdelitev med vodo in oktanolom pa vezavo na proteine, kar omejuje prehod spojine preko HEB (13, 16).

V sklopu različnih raziskav so bili določeni deskriptorji, ki imajo največji vpliv na prehodnost HEB:

- lipofilnost (običajno podana z logP),
- število donorjev vodikovih vezi (HBD),
- polarna površina (PSA: površina vseh polarnih atomov; običajno dušikov in kisikov, vključno z vezanimi vodiki na te heteroatome),
- molekulska teža in oblika molekule (cilindrična, sferična),
- število akceptorjev vodikove vezi (HBA) in
- število vrtljivih vezi (3, 13, 17, 18).

Deskriptorji so pogosto medsebojno odvisni (neortogonalni), zato je vedno potrebno upoštevati spremembe vseh, ne pa se osredotočati samo na en parameter (3).

Kot možni parametri se pri nekaterih modelih pojavljajo tudi parametri solvatacije (dipolarnost/polarizabilnost (S); kislost H-vezi (A); bazičnost H-vezi (B); McGowanov karakteristični



molarni volumen ( $V$ ); prebitna molarna refrakcija ( $E$ ) (16, 17). Pojavljajo se tudi deskriptorji, ki izhajajo iz kvantno mehanskih izračunov (COSMO  $\sigma$ -moment), ter še nekateri drugi: topilo dostopna polarna površina (SASA) in amfilina komponenta SASA (določena z Monte-Carlo simulacijo spojine v vodi) (3, 16). Večino molekularnih deskriptorjev je mogoče enostavno izračunati s pomočjo programske opreme ali pa jih eksperimentalno določiti (3).

### 5.1.3 Metode za postavitve modelov

Po izračunu vrednosti za molekularne deskriptorje in zbranih eksperimentalnih podatkih o prehodnosti HEB je potrebno identificirati QSPR model, ki poveže ti dve vrednosti. Najpogosteje uporabljane metode so zbrane v Preglednici 2 (3, 9, 14).

*Preglednica 2: In silico metode, ki se uporabljajo pri napovedovanju prehodnosti hematoencefalne bariere*

**Table 2:** *In silico methods used in prediction of blood-brain barrier permeability*

Metoda	Komentar
Multipla linearna regresija	Največkrat uporabljena statistična metoda za določitev linearnega odnosa med deskriptorji in logBB. Največjo omejitev pri tej metodi predstavlja neortogonalnost (matematična odvisnost) deskriptorjev.
Analiza glavne komponente, regresija glavne komponente, metoda delnih najmanjših kvadratov (PLS)	Statistične metode za določitev linearnega odnosa, ki se vedno bolj pogosto uporabljajo pri postavitvi QSPR modelov prehajanja HEB.
Linearna diskriminantna analiza	Omogoča razdelitev velikega števila spojin v razrede (CŽS + in – spojine), omogoča tudi določitev ključnih komponent, ki največ prispevajo k nekemu procesu.
Genetska metoda delnih najmanjših kvadratov	Združuje elemente genetskega algoritma in PLS, hkrati pa še vedno omogoča enostavno interpretacijo linearne povezave med spremenljivkami.
Nevronske mreže, metoda podpornih vektorjev, odločitvena drevesa	Omogočajo določitev nelinearnega odnosa med deskriptorji in logBB.

Zelo pomembna metoda v razvoju novih učinkovin je tudi *analiza podstruktur*, ki se uporablja za razumevanje in napovedovanje molekularnih lastnosti. Za klasifikacijo spojin,

ki nimajo poznane HEB prehodnosti, se uporabijo podatkovni seti spojin, ki dokazano prehajajo HEB. Oba seta spojin se računalniško fragmentirata na manjše strukturne enote. Sledi izračun frekvence pojavnosti teh enot v obeh skupinah in nato medsebojna primerjava, ki omogoča napoved določenih molekularnih lastnosti in tudi same prehodnosti krvno-možganske pregrade (3).

### 5.1.4 Tipi in silico modelov

Najpreprostejši modeli so tako imenovani »rules of thumb« modeli. Ti predstavljajo enostavno vodilo glede vrednosti molekularnih deskriptorjev, ki favorizirajo prehajanje preko HEB. Na osnovi združenih izsledkov številnih raziskav so izoblikovali 5 preprostih pravil:

1. Če je vsota atomov N in O v molekuli manjša ali enaka 5, potem obstaja velika verjetnost, da bo spojina prehajala HEB.
2. Če je  $(\text{ClogP} - (\text{N} + \text{O})) > 0$ , bo vrednost logBB verjetno pozitivna ( $\text{ClogP} - \text{izračunan logP}$ ), kar nakazuje dobro prehajanje.
3. Za dobro prehodnost HEB naj bi bila vrednost PSA pod določeno mejo. Mejo nekateri postavljajo pri  $90 \text{ \AA}^2$ , večina pa nekje pri vrednostih  $60\text{--}70 \text{ \AA}^2$ .
4. Molska masa spojine naj bi bila manjša od 450.
5. Vrednost porazdelitvenega koeficienta logD (pri fiziološkem pH) naj bi bila v območju od 1 do 3 (3, 4, 19).

Naslednji nivo kompleksnosti predstavljajo klasifikacijski modeli CŽS + / – , ki predstavljajo alternativo kvantitativnim napovednim modelom. Ti modeli klasificirajo spojine na osnovi njihove zmožnosti/nezmožnosti prehajanja v CŽS (CŽS + ali CŽS – spojine). Meje za določitev sposobnosti prehajanja spojin so pri različnih modelih različne. Mejne vrednosti logBB se v večini primerov gibljejo okoli vrednosti 0 oziroma 0,3, razpon pa sega od –1 do 0,63. Možna je tudi razdelitev na osnovi farmakološkega učinka. Če spojina dosega farmakološki učinek, se uvrsti med CŽS + spojine, če pa učinka ne izkazuje, pa med CŽS – spojine (20). CŽS + spojine morajo za dosego učinka preiti HEB, pri CŽS – spojinah pa odsotnost učinka še ne pomeni neprehajanja HEB, saj učinkovina lahko prehaja HEB, vendar ne doseže zadostne koncentracije za dosego učinka. Premajhna koncentracija na mestu delovanja je lahko posledica obsežnega metabolizma, aktivnega izločanja ali celo posledica dejstva, da spojina sploh ne interagira s tarčo (premajhna učinkovitost) (19, 21). Razdelitev lahko izvedemo tudi s pomočjo odločitvenih dreves na osnovi deskriptorjev, ki so povezani s prehodnostjo bariere (9).

Najvišje na hierarhični lestvici modelov za določanje prehodnosti HEB pa se nahajajo QSPR modeli na osnovi podatkov o logBB, kjer se postavi matematična zveza med deskriptorji in parametrom prehajanja HEB (19).

## 6 POMEN AKTIVNEGA PRENOSA

Prenašalci, ki z aktivnim prenosom prenašajo spojine preko HEB, so pomembni za ohranjanje normalnega fiziološkega stanja. Tega načina prenosa pogosto ne upoštevamo pri načrtovanju učinkovin, kjer lahko ti prenašalci bodisi povečajo ali pa zmanjšajo prehajanje učinkovin preko HEB. Za napovedovanje koncentracije proste učinkovine v možganih v teh primerih nimamo dobrih *in vitro* ter *in vivo* modelov. Problematična je tudi prenosljivost podatkov iz živalskih modelov na človeka, saj celice HEB različnih živalskih vrst izražajo različne prenašalce v različnem obsegu. Kot primer lahko navedemo, da glodavci v celicah HEB izražajo večje količine P-gp kot človek (12). Koncentracija spojine v cerebrospinalni tekočini prav tako ni primerna za napoved koncentracije spojine v možganih, saj P-gp na barieri med krvjo in cerebrospinalno tekočino črpa spojine preferenčno v cerebrospinalno tekočino, P-gp, izražen na endotelijških celicah v HEB, pa iz možganov v kri (2).

## 7 SKLEP

Razumevanje procesov prehajanja HEB je ključno za uspešen razvoj učinkovin z delovanjem v centralnem živčnem sistemu. Optimizacija prehajanja spojin z delovanjem v ČŽS mora temeljiti na parametrih, ki čim bolj celovito ter tudi mehanistično opisujejo prehod HEB. Potrebno se je usmeriti v boljše in zanesljivejše napovedovanje prehajanja HEB, zaželeno pa bi bilo vključiti tudi možnost napovedovanja aktivnega prenosa, saj lahko imajo prenašalni proteini bistven vpliv na prehajanje krvno-možganske pregrade. Preudarna uporaba računalniških metod skupaj z *in vitro* in *in vivo* metodami določanja prehodnosti HEB lahko v prihodnosti močno poveča uspešnost razvoja novih zdravilnih učinkovin z delovanjem v centralnem živčevju.

## 8 REFERENCE

1. Ambulantly predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011. IVZ, Ljubljana 2012.
2. Di L, Rong H, Feng B. Demystifying brain penetration in central nervous system drug discovery. *J Med Chem* 2013; 56 (1): 2–12.
3. Mensch J, Oyarzabal J, Mackie C, Augustijns P. In vivo, in vitro and in silico methods for small molecule transfer across the BBB. *J Pharm Sci* 2009; 98 (12): 4429–68.
4. Pardridge WM. Alzheimer's disease drug development and the problem of the blood-brain barrier. *Alzheimers Dement* 2009; 5 (5): 427–32.
5. Abbott NJ. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inher Metab Dis* 2013; 36 (3): 437–49.
6. Wilhelm I, Fazakas C, Krizbai IA. In vitro models of the blood-brain barrier. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2011; 71 (1): 113–28.
7. Jezernik K, Erdani Kreft M. Tesnostične pregrade v našem telesu. *Med razgl* 2010; 49: 51–62.
8. Gunzel D, Fromm M. Claudins and other tight junction proteins. *Compr Physiol* 2012; 2 (3): 1819–52.
9. Suenderhauf C, Hammann F, Huwyler J. Computational prediction of blood-brain barrier permeability using decision tree induction. *Molecules* 2012; 17 (9): 10429–45.
10. Friden M, Winiwarter S, Jerndal G, Bengtsson O, Wan H, Bredberg U, Hammarlund-Udenaes M, Antonsson M. Structure-brain exposure relationships in rat and human using a novel data set of unbound drug concentrations in brain interstitial and cerebrospinal fluids. *J Med Chem* 2009; 52 (20): 6233–43.
11. Pardridge WM. Log(BB), PS products and in silico models of drug brain penetration. *DDT* 2004; 9 (9): 392–3.
12. Syvanen S, Lindhe O, Palmer M, Kornum BR, Rahman O, Langstrom B, Knudsen GM, Hammarlund-Udenaes M. Species differences in blood-brain barrier transport of three positron emission tomography radioligands with emphasis on P-glycoprotein transport. *Drug Metab Dispos* 2009; 37 (3): 635–43.
13. Goodwin JT, Clark DE. In silico predictions of blood-brain barrier penetration: considerations to "keep in mind". *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315 (2): 477–83.
14. Kumar R, Sharma A, Tiwari RK. Can we predict blood brain barrier permeability of ligands using computational approaches? *Interdiscip Sci* 2013; 5 (2): 95–101.
15. Hou TJ, Xu XJ. ADME evaluation in drug discovery. 3. Modeling blood-brain barrier partitioning using simple molecular descriptors. *J Chem Inf Comput Sci* 2003; 43 (6): 2137–52.
16. Mehdipour AR, Hamidi M. Brain drug targeting: a computational approach for overcoming blood-brain barrier. *Drug Discov Today* 2009; 14 (21–22): 1030–6.
17. Clark DE. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 2. Prediction of blood-brain barrier penetration. *J Pharm Sci* 1999; 88 (8): 815–21.
18. Chen Y, Zhu QJ, Pan J, Yang Y, Wu XP. A prediction model for blood-brain barrier permeation and analysis on its parameter biologically. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 95 (3): 280–7.
19. Clark DE. In silico prediction of blood-brain barrier permeation. *DDT* 2003; 8 (20): 927–33.
20. Ajay, Bemis GW, Murcko MA. Designing libraries with CNS activity. *J Med Chem* 1999; 42 (24): 4942–51.
21. Vilar S, Chakrabarti M, Costanzi S. Prediction of passive blood-brain partitioning: straightforward and effective classification models based on in silico derived physicochemical descriptors. *J Mol Graph Model* 2010; 28 (8): 899–903.



# PALATIBILNE ZDRAVILNE OBLIKE ZA ZDRAVLJENJE PSOV IN MAČK

## PALATABLE DRUG FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DOGS AND CATS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Katja Kristan, mag. farm.

*Lek d.d., Razvojni center Slovenija, Verovškova 57,  
1526 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katja.kristan@sandoz.com

## 1 UVOD

Hišne živali, predvsem mačke in psi, so naši zvesti spremljevalci. Po podatkih European Pet Food Industry Federation (FEDIAF) za leto 2012 imamo prebivalci Evropske unije približno 205 milijonov hišnih živali, od tega 29,7 % psov

### POVZETEK

Psi in mačke so naši spremljevalci in dajanje peroralnih zdravil bolnim živalim lahko predstavlja enega izmed večjih izzivov, še posebej če gre za terapijo kronične bolezni. Ravno zato je pomembno, da razvijemo palatabilna zdravila, ki jih živali prostovoljno vzamejo z roke lastnika ali iz posode s hrano. Da bi lažje načrtovali zdravila za pse in mačke, so v tem preglednem članku predstavljene glavne razlike med gastrointestinalnim traktom psov in mačk kot tudi razlike v zaznavanju vonja in različnih okusov. Prikazani so tudi izzivi pri testiranju palatabilnih zdravilnih pripravkov ter pri izbiri najbolj ustrezne formulacije.

### KLJUČNE BESEDE:

*zdravila za uporabo v veterinarski medicini, palatabilnost, psi, mačke*

### ABSTRACT

Dogs and cats are our companions and administration of oral medicines to sick animals represents one of the biggest challenges, especially for chronically administered medications. There is an increased need for palatable dosage forms, which are voluntarily accepted by the animal, either from the outstretched hand of the pet owner or from a feeding bowl. This review focuses on gastrointestinal physiology and describes taste and flavour preferences of dogs and cats in the context of applying these principles to the development of palatable drugs for companion animals. Challenges in palatability testing and selection of the appropriate pharmaceutical dosage form for dogs and cats are also presented.

### KEY WORDS:

*veterinary medicine, palatability, dogs, cats*

in 32,4 % mačk (1), kar je skupaj približno 25 psov in mačk na 100 prebivalcev v Evropski uniji. Številke so malo nižje za Japonsko (2), medtem ko so za ZDA približno dvakrat višje (3) (preglednica 1).

Po podatkih Veterinarske uprave RS je bilo avgusta 2012 v Sloveniji registriranih 218.078 psov (4), podobno število so prikazali tudi pri FEDIAF za leto 2012 (245.000 psov)



(1). Uradnih podatkov o številu mačk v RS ni, po podatkih FEDIAF pa naj bi jih bilo okoli 410.000 (1). V RS imamo tako približno 11 psov in 20 mačk na 100 prebivalcev, dejanske številke (neregistrirani psi, potepuške živali) pa so morda še višje.

*Preglednica 1: Število psov in mačk na 100 prebivalcev*  
**Table 1: Number of dogs and cats per 100 residents**

	Slovenija	EU	ZDA	Japonska
<b>Podatki iz leta</b>	2012	2012	2012	2011
Psi	10,9	12,0	26,2	9,0
Mačke	19,9	13,1	30,1	7,3
Psi in mačke	30,8	25,1	56,3	16,3

Do januarja 2014 je bilo v RS izdano dovoljenje za promet 561 zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, od tega 270 za pse in/ali mačke (5). Med zdravili za peroralno dajanje za pse in mačke je največ tablet (tablete, filmsko obložene tablete, žvečljive tablete) (90,1 %), v manjši meri pa peroralne paste (2,7 %), peroralne suspenzije (2,7 %), peroralne raztopine (1,8 %), sirupi (0,9 %), praški za peroralno suspenzijo (0,9 %) in peroralni geli (0,9 %). Psi in mačke obolevajo za podobnimi boleznimi kot ljudje in med zdravili najdemo zdravila za zdravljenje infekcijskih bolezni, okužb s paraziti, metaboličnih motenj (sladkorna bolezen), epilepsije, post-operativne bolečine, bolečine povezane z osteoporozo, srčne bolezni, strahu, debelosti in raka (5, 7).

## 2 ZAČETKI RAZVOJA ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Prvi dokazi o razvoju zdravil za živali segajo že v čas Mezopotamije in starega Egipta, uporabljali so jih antični Grki in Rimljani. Prva šola veterinarske medicine je bila odprta v Franciji, v Lyonu, leta 1762, z glavnim poudarkom na zdravljenju vojaških konj. Do 30-ih let 20. stoletja so zdravila navadno pripravljali veterinarji sami, prelom pa je pomenila proizvodnja prontosila (sulfonamid) v 30-ih letih, ki so ga kmalu začeli uporabljati tudi za živali. Hkrati so razvili tudi prva cepiva za živali, predvsem za ovce (6).

V času tik po 2. svetovni vojni so se nekatera podjetja usmerila v proizvodnjo zdravil za živali, ki pa so bila namenjena predvsem za rejne živali, kamor sodijo kopitarji, parkljarji, perutnina, kuncí, kožuharji, ribe, čebele in druge

živali, ki jih vzrejamo ali redimo za proizvodnjo hrane, volne, kož, krzna ali za druge gospodarske namene (4).

Če je še v 80-ih letih prejšnjega stoletja bilo 70 % zdravil namenjenih za rejne živali, so te številke zdaj že bistveno drugačne. Nekateri podatki kažejo, da je kar 55 % zdravil za uporabo v veterinarski medicini namenjeno hišnim živalim, kamor sodijo psi, domače mačke, sobne ptice, mali glodalci, terarijske, akvarijske in druge živali, ki jih vzrejamo ali redimo za družbo, varstvo ali pomoč človeku. Za rejne živali izdelamo 42 % zdravil, 3 % pa za ostale živali (npr. lisice) (6).

Prva zdravila za uporabo v veterinarski medicini so bila precej podobna zdravilom za humano uporabo, najpogosteje so živalim predpisali prav humana zdravila. Sredi 70-ih let prejšnjega stoletja pa so naredili prvo žvečljivo tableto za pse s palatabilnostjo od 70 do 85 %, kar je predstavljalo za tisti čas velik napredek (7). Palatabilnost pomeni okusnost, všečnost oz. prijetnost in je osnovana na začetnem prebujanju vonja in okusa, ki mu sledi uspešno zaužitje pripravka. Prvi poskusi so vključevali vonj po mleku in siru, poskusili so tudi z rastlinskim vonjem in vonjem po sadju, kar pa se je izkazalo za nepalatabilno. Ker so ta zdravila vsebovala dodatke živalskega izvora, kot so goveja jetra ter ostali stranski produkti pri predelavi mesa in rib, ter s tem veliko maščob, so hitro postala žarka, kljub stabilizaciji z antioksidanti. Živalski in ribji dodatki so imeli tudi visoko vsebnost mikroorganizmov, bili so kontaminirani z *E. coli*, salmonelo, idr. ter so bili hitro odpoklicani s trga (7).

Zaradi povečanega števila hišnih živali se je začel razvoj sinteznih palatabilnih snovi, tj. izboljševalcev okusa in vonja. Na začetku 90-ih let so tako razvili drugo generacijo žvečljivih okusnih tablet, kjer so izboljšali palatabilnost, nove palatabilne snovi pa so bile stabilne, enostavno proizvedljive ter so vsebovale zelo nizko ali celo nezaznavno količino bakterij, plesni, kvasovk in gliv. Nove snovi so dosegle tudi nivo kakovosti hrane za ljudi in za farmacevtske izdelke. S stabilnostjo dodatkov se je povečala tudi stabilnost celotnega izdelka, s tem pa se je podaljšal rok trajanja tudi do 36 mesecev (7).

## 3 POMEN FIZIOLOGIJE PREBAVNEGA TRAKTA

Pred razvojem zdravila za veterinarsko uporabo moramo upoštevati raznolikost v anatomiji prebavnega trakta, ki pa



je povezana s prehrano. Še posebej pazljivi moramo biti pri razvoju pripravka za zdravljenje različnih vrst živali, saj moramo upoštevati številne dejavnike, kot so:  $K_a$  učinkovine, pH v prebavnem traktu, čas prehoda hrane skozi prebavila, vpliv hrane na praznjenje želodca, encimi v prebavnem traktu ipd. Zanimiv primer so formulacije s prilagojenim sproščanjem, ki vsebujejo celulozo in zato niso primerne za vse vrste, saj ovce, krave in koze razgradijo celulozo z bakterijami v vampu (7).

### 3.1 POVRŠINA IN VELIKOST POR V ČREVESJU

Mesojede živali, kot so psi in mačke, jedo hrano, ki vsebuje nizko količino vlaknin in veliko proteinov ter maščob. Zato je njihovo tanko črevo precej krajše kot pri ljudeh, še posebej pri mačkah, imajo pa dolge črevesne resice in s tem veliko površino (8). Tudi debelo črevo pri obeh vrstah je precej krajše (8). Večina peroralnih zdravil se absorbira s pasivno transcelularno difuzijo, nekatere učinkovine pa se absorbirajo pasivno s paracelularno difuzijo. Kako se učinkovina absorbira, je odvisno od fizikalno-kemijskih lastnosti spojine in fizioloških dejavnikov (permeabilnost in površina membrane, ipd). Pri ljudeh zavzema površina malega črevesja za paracelularno absorpcijo približno 0,01 % celotne površine. Zaradi tega ima paracelularni transport pri ljudeh manjšo vlogo, razen za učinkovine, ki so manjše od 200 Da. Bistveno večja površina in večji premer por v črevesju mačk in psov omogočata, da se veliko več učinkovin absorbira s paracelularno absorpcijo. Ker velikost paracelularnega prostora vpliva na absorpcijo hidrofilnih spojin iz črevesja, je tudi biološka razpoložljivost manjših hidrofilnih spojin večja pri vrstah, kot so psi (7).

### 3.2 pH V ŽELODCU

Mačke imajo majhen želodec za sprejem več manjših obrokov tekom dneva, medtem ko je pasji želodec precej večji od mačjega in namenjen, da prejme večji obrok hrane, a manj pogosto (8). Psi imajo nižjo osnovno izločanje želodčne kisline na tešče, kar pomeni, da je njihov želodčni pH takrat višji v primerjavi s človeškim, prav tako pa je zelo variabilen. Psi imajo na tešče pH od 1 do celo 6, višja pH vrednost v želodcu pa omogoči boljšo absorpcijo spojin, ki so šibke baze, saj pri teh pogojih niso protonirane. Po drugi strani pa se izločanje želodčne kisline močno poveča takoj po obroku in se počasi povrne na osnovno vrednost. V času, ko je želodec poln, je pH v njem dosti nižji kot pri ljudeh s polnim želodcem (pH 2 ali nižje) (7). Prav tako nizek pH je v mačjem polnem želodcu (pH 2,5 ali nižje), kar je

idealno za prebavljanje proteinske hrane (9).

### 3.3 KONTRAKCIJA ŽELODCA

Pasji prebavni trakt je prilagojen za hrano, ki je slabo prežvečena. Izmerili so, da znašajo sile, katerim so izpostavljene tablete v pasjem želodcu, v povprečju 3,2 N, medtem ko so sile v človeškem želodcu v povprečju 1,5 N pri praznem in 1,9 N pri polnem želodcu (10, 11). To pomeni, da se farmacevtske oblike, ki se ne zdrobijo v želodcu pri ljudeh, lahko zdrobijo v pasjem želodcu. To je še posebej pomemben podatek v primeru razvitja formulacije, ki se zadrži v želodcu.

### 3.4 ČAS PRAZNJENJA IZ PREBAVNEGA TRAKTA

Praznjenje želodca je odvisno od velikosti delcev hrane. Te kočine in manjši delci hrane se zadržijo v črevesju psa podobno dolgo kot pri ljudeh (2–5 ur), vendar se večji delci hrane zadržijo v želodcu dlje, tudi do 6 ali 8 ur (9, 12). Podatek je pomemben za razvoj tablet, ki ne razpadajo v želodcu. Podobno drži tudi za mačke, kjer je čas praznjenja želodca na tešče 22 do 25 min, hrana pa se lahko zadrži v želodcu tudi do 7,5 ur (9). Čas prehoda hrane skozi tanko črevo pri mačkah je med 135 in 183 min, pri psih pa malo daljši, med 189 do 239 min (9).

## 4 RAZVOJ OKUSNIH TABLET IN NJIHOVO TESTIRANJE ZA PSE IN MAČKE

Odmerjanje zdravil živalim ima številne izzive. Trdne zdravilne oblike, kot so tablete, lažje sprejmejo psi kot mačke. Tableto lahko pojedó prostovoljno, ali pa jo damo na koren jezika ter žival prisilimo, da jo pogoltne (angl. *pillng*), kar pa je navadno zelo težko. V prosti prodaji so na voljo tudi različni pripomočki, kot npr. posebne pincete, za lažje odmerjanje tablet in kapsul živalim. Ravno zaradi tega veterinarji priporočajo zavijanje ali drobljenje tablete v hrano. Odmerjanje s hrano pa vselej ni primerno zaradi nižje biološke razpoložljivosti zdravil. Včasih so lahko bolne živali anoreksične in hrano odklanjajo.

Mačke so na splošno bolj previdne, ko gre za okus in konsistenco zdravila. Mačke se bodo slinile in se upirale dajanju zdravila, ali pa odklanjale hrano, v katero smo zdrobili ali skrili tableto (7). Morda so za mačke še najbolj primerne

peroralne raztopine in suspenzije, pa tudi t. i. okusne (palatabilne) tablete.

Da so tablete palatabilne, tako za ljudi kot za živali, morajo biti prijetnega okusa, vonja in sestave, ki daje prijeten občutek v ustih. Za palatabilnost uporabljamo dva testa: test sprejema in test izbire. Pri testu sprejema odgovorimo na vprašanje, ali bo žival pojedla ponujeno tableto. Pri testu izbire pa živali ponudimo dve različni tableti, kontrolno in ciljno. Ker se žival lahko odloča, je drugi test bolj občutljiv (13). Ves čas tudi spremljamo, kaj žival naredi s tableto: jo zavrne že v začetku, jo poskusi, jo poje ali izvrže. Vendar pa se moramo zavedati, da so tako živali kot ljudje posamezniki, ki se različno odzovejo, zato moramo biti pri izbiri testnih živali izredno pazljivi. Prav tako ne moremo primerjati laboratorijskih živali s hišnimi, kjer je potrebno upoštevati še dodatne dejavnike kot npr. lastnika in način ponujanja priboljškov (13). Dodaten dejavnik je tudi neofobija. Psi in mačke niso preveč naklonjeni novim stvarim, je pa znano, da bodo neznanu zaužili, če jo ponujamo nekaj dni. Lahko pa se tudi zgodi, da v začetku dobro sprejmejo tableto, kasneje pa jo zavračajo (14).

## 4.1 OKUS IN VONJ

Vonj in okus sta pomembni spremenljivki pri razvoju okusne tablete. Nekatere snovi dajejo prijeten okus, vendar so brez vonja. Po drugi strani pa nekatere arome dajejo prijeten vonj, hkrati pa so brez okusa. Zato je potrebna pravilna kombinacija različnih sestavin.

Evolucijsko gledano se predniki psov niso zanašali zgolj na živalski plen, ampak so uživali tudi hrano rastlinskega izvora, ko živalske hrane ni bilo na voljo. Zaradi tega psi zaužijejo tudi hrano rastlinskega izvora oz. z vonjem in okusom po rastlinski hrani. Po drugi strani pa so mačke vedno uživale hrano živalskega izvora in minimalno hrano rastlinskega izvora (14).

Psi imajo raje vonj in okus po govedini, svinjini in jagnjetini kot po perutnini, jetrih in konjskem mesu. Nasprotno pa imajo mačke najraje vonj in okus po ribah in jetrih, pa tudi po kvasu in kvasnem ekstraktu in mlečnih izdelkih. Za obe vrsti pa sta zelo nepalatabilna vonj in okus po rastlinskih proteinih, vlakninah, rastlinskem olju, vitaminih in mineralih (13). Med tabletami z dovoljenjem za promet v RS najdemo največkrat umetno aromo po govejem in piščančjem mesu ter po prašičjih in piščančjih jetrih ter dodatek kvasa.

Osnovni okusi so sladko, kislo, slano, grenko ter »umami« ali mesni okus (*umami* (jap.) = dober okus), ki ga vse več znanstvenikov priznava kot peti okus. Mesni okus nastane ob zaznavi karboksilnega aniona glutaminske kisline, ki je pogosto v mesu, siru, morski hrani in jedeh, bogatih z beljakovinami, nukleotidi pa ta okus še dodatno ojačajo. Zato glutamate velikokrat uporabljamo kot ojačevalce okusa (15).

### 4.1.1 Aminokislina in nukleotidi

Psi in mačke se najbolje odzovejo na aminokislina ter nukleotid trifosfate, kar ni presenetljivo, saj se nahajajo v surovem mesu. To je verjetno pomembno tudi za to, da lahko razlikujejo različno kvalitetno meso (16). Nukleotid monofosfati postopoma nastajajo v usmrčenem plenu, na njih pa se mačke odzivajo negativno, kar ni presenetljivo, saj mačke niso mrhovinarji.

Tako psi kot mačke imajo najraje tiste aminokislina, ki so za ljudi sladkobnega okusa: L-prolin, L-cistein, L-ornitin, L-lizin, L-histidin in L-alanin (testirano kot vodne raztopine). Mačke zavračajo aminokislina, ki so tudi za ljudi grenkega okusa (L-triptofan, L-izolevcin, L-levcin, L-arginin in L-fenilalanin). Te aminokislina psi navadno zaznajo kot nevtralnega okusa ali celo stimulatивно, z izjemo L-triptofana, ki ga tudi psi zavračajo (14, 16).

### 4.1.2 Sladko in slano

Mačke nimajo receptorja za sladko okušanje (17) ter ne zaznajo razlike med vodo in vodno raztopino saharoze (16). Izguba okusa za sladko za živali, ki se ne prehranjujejo s sadjem, nima vpliva na njihovo prehrano. Lahko pa zato bolje razlikujejo hrano z različno aminokislinsko sestavo, brez da bi morebitni sladkor zakril njen pravi okus (14).

Psi se dobro odzovejo na različne mono- in disaharide, najbolj na fruktozo in saharozo, vendar precej slabše kot na najbolj odzivne aminokislina (16). Ne odzivajo se na maltozo, prav tako ne na nekatera umetna sladila, kot je natrijev saharinat (17).

Pri izbiri pomožnih snovi moramo biti zelo previdni, saj je ksilitol, sladkorni nadomestek, ki ga uporabljamo v dietetični hrani kot tudi humanih zdravilih (tablete, geli, žvečilni gumiji za pomoč pri zdravljenju odvisnosti od kajenja), za pse lahko usoden. Pri psih povzroča nenaden padec glukoze v krvi ter odpoved jeter (18). Uporaba sladkornih alkoholov v pripravkih za pse torej ni primerna.



Tako psi kot mačke se ne odzivajo močno na NaCl, verjetno zato, ker je visoka koncentracija natrija že v njihovi hrani. Študija na beaglih je pokazala, da jih slano zelo slabo privlači (14), po drugi strani pa dodatek soli k sladkorjem že v nizki koncentraciji močno poveča odzivnost na sladkor pri psih (19).

#### 4.1.3 Grenko in kislo

Grenke in pekoče jedi (hren, čili, paprika) odbijajo pse in mačke. Imajo pa mačke rade rahlo kisle jedi. Za optimalno izločanje slin pri mačkah je najprimernejši pH hrane ali peroralnega zdravila med 4,5 in 5,5 (13)

## 4.2 OBLIKA IN TRDNOST TABLET

Pri razvoju tablet za mačke in pse moramo poleg sestave paziti tudi na maso, trdnost in obliko tablete. Čeljust pri mačkah se pomika gor-dol in ne levo-desno, zato mačke hrano trgajo in pregriznejo na kose, ki jih lahko hitro pogoltnejo. Ravno zato je trdnost tablet zelo pomembna (13). Idealna trdnost tablet za mačke je med 30 in 40 N, največ pa 60 N. Če presežemo trdnost 60 N, palatibilnost močno pade (7). Upoštevati moramo tudi velikost tablet, saj bo mačka zelo težko pojedla tableto z maso nad 500 mg. Testirali so tudi nekatere oblike in ugotovili, da imajo mačke veliko raje obliko obročka in obliko zvezde, kot pa obliko ribe. Nasprotno od mačk psi tablete, ki jih vzamejo prostovoljno, dlje časa žvečijo in nekajkrat pregriznejo. V nekaterih primerih so tablete razgrizli celo do prahu, preden so jo pogoltnili (13).

## 5 TRENDI IN PRIHODNOST

Vedno več proizvajalcev zdravil za pse in mačke se zaveda, da mora biti zdravilo takšno, da ga žival prostovoljno poje, tako iz posode s hrano kot z roke lastnika. Med trdnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami za pse in mačke z dovoljenjem za promet v RS najdemo tablete (67 %), filmsko obložene tablete (17 %) ter žvečljive tablete (16 %). S filmsko oblogo lahko tableti prekrijemo neprijeten vonj in/ali okus, vendar kot farmacevtska oblika za zdravila za pse in mačke v zadnjem času naraščajo t. i. okusne tablete. Med tabletami in žvečljivimi tabletami, ki so na voljo v RS, je že 35 % takih, ki imajo dodano aromo (5). Med zdravili v RS je tudi okusna peroralna suspenzija.

Veliko prednosti imajo tablete s podaljšanim sproščanjem, saj se s tem zmanjša število odmerkov, kar je veliko lažje tako za skrbnika kot za živali. Izboljša se tudi toleranca in učinkovitost (npr. zdravila proti parazitom). Ker pa je prehod hrane skozi pasje in mačje tanko črevo v povprečju trikrat hitrejši kot pri ljudeh, poleg tega pa močno variira (odvisen je od teže in pasme), je težko razviti tablete, ki bi počasi sproščale učinkovino skozi pasje črevo ne glede na pasmo (13). Na trgu je sicer že nekaj tablet s podaljšanim delovanjem, npr. tablete s karbimazolom za zdravljenje hipertiroidizma pri mačkah (20) in tablete s teofilinom za zdravljenje srčnega popuščanja, astme in bronhitisa pri psih in mačkah (21). Vendar pa je velika pomanjkljivost pripravka v tem, da žival tablet ne sme razgristi, saj s tem ni več zagotovljenega kontroliranega sproščanja učinkovine, kar pomeni, da moramo žival prisiliti, da tableto pogoltne. Zaradi relativno kratkega časa prehoda skozi tanko črevo je morda bolj smiselno narediti tablete s podaljšanim zadrževanjem v želodcu, kjer pa ne smemo pozabiti, da je moč kontrakcije pasjega želodca vsaj dvakrat večja od človeškega. Da bi zadrževanje v želodcu dosegli, so naredili številne poskuse. Eden takšnih so plavajoče matriks tablete, ki so se v želodcu psov beaglov zadržale v povprečju 4 ure, v tem času pa se niso adherirale na sluznico (22).

## 6 DODATNI IZZIVI PRI IZDELAVI ZDRAVIL ZA ŽIVALI

Poleg izziva, kako narediti pripravek okusen, se pri razvoju zdravil za živali srečamo še z dodatnimi izzivi. Eden izmed njih je preračunavanje odmerkov za posamezne živali. Navadno odmerek preračunamo v mg učinkovine na kg mase živali. Volumnov tekočin, ki so v stiku z zdravilom (želodčni sok ali količina zaužite tekočine), pa ne moremo predvideti. Razlika je očitna, če primerjamo psa in mačko z isto težo: mačka ima veliko manjši želodec kot pes z isto telesno maso. Izziv predstavljajo tudi kriteriji za dobro topne spojine, saj je prehod skozi gastrointestinalni trakt pri živalih bistveno hitrejši, pa tudi praznjenje iz želodca poteka v več stopnjah (7). Pred leti je bila na pobudo USP Veterinary Drug Expert Committee ustanovljena tudi posebna komisija z namenom proučevanja, ali je mogoče s konvencionalnimi kriteriji za dobro topne in dobro permeabilne učinkovine ekstrapolirati omenjeno na živali (veterinarska biofarmacevtska klasifikacija učinkovin) (7). Ugotovljeno je bilo, da ekstrapolacija ni enostavna, posebej za manjše hi-

drofilne učinkovine. Takšna primera sta aciklovir in nadolol s slabo biološko razpoložljivostjo pri ljudeh (25 % in 28 %) in dobro (100 %) pri psih. Razlike so tudi med drugimi živalskimi vrstami (7). Pri razvoju pa je prav tako pomembno, da upoštevamo tudi uporabo pomožnih snovi, saj molekule, večje od 600 Da, ki se pri ljudeh ne absorbirajo (npr. polietilenglikol 400), prehajajo skozi pasje črevo (7, 23).

## 7 SKLEP

V Sloveniji ima vsako tretje gospodinjstvo vsaj enega psa ali mačko. Naši zvesti spremljevalci nam poleg svoje pozornosti in igre nudijo tudi prijateljstvo, prijaznost in družbo, mi pa se obvežemo, da jim bomo omogočili dolgo ter zdravo življenje. V primerih, ko žival zbolí, lahko dajanje peroralnih zdravil predstavlja velike težave. Zato je pomembno, da tudi pri razvoju zdravil upoštevamo dejstva, ki zagotavljajo učinkovito in varno uporabo zdravil z upoštevanjem prehrabnih navad živali, fiziologijo prebavnega trakta ter tudi njihovega načina življenja in obnašanja. Razvoj palatabilnih zdravil za peroralno dajanje pa seveda ni omejen samo na hišne živali, temveč je pomembno, da okusna zdravila razvijemo tudi za rejne žival kot je npr. okusna peroralna pasta za konje (24), pa tudi za laboratorijske živali (npr. okusni žele za laboratorijske miši (25)). Tako zmanjšamo stres pri dajanju zdravila in zagotovimo uspešnost zdravljenja in s tem manjšo uporabo zdravil.

## 8 LITERATURA

- European Pet Food Industry Federation. <http://www.fediac.org/>. Dostop: 12-2-2014.
- Minister of Agriculture and Agri-Food Canada. *Consumer Trends, Pet Food in Japan. Market indicator report. 2012: 1-14.* <http://www.ats-sea.agr.gc.ca/>. Dostop 13-2-2014.
- The Humane Society of the United States. *U.S. pet-ownership estimates from the APPA for 2012.* <http://www.humanesociety.org/>. Dostop 13-2-2014.
- Republika Slovenija. Ministrstvo za kmetijstvo in okolje. Veterinarska uprava Republike Slovenije. <http://www.vurs.gov.si/>. Dostop 13-2-2014.
- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. *Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08 z dne 28.1.2014.* <http://www.jazmp.si/>. Dostop 13-2-2014.
- History. In: Kayne SB, Jepson MH. *Veterinary Pharmacy, Pharmaceutical Press, 2004: 66-69.*
- Fahmy R, Danielson D, Martinez M. *Formulation and Design of Veterinary Tablets.* In: Augsburger LL, Hoag SW. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Third Edition. Volume 2: Rational Design and Formulation.* Informa Healthcare USA, 2008. 383-431.
- Sutton SC. *Companion animal physiology and dosage form performance.* *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56 (10): 1383-1398.
- Comparative Digestive Physiology of Dogs and Cats.* In: Subcommittee on Dog and Cat Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture and Natural Resources, Division on Earth and Life Studies, National Research Council. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats.* National Academies Press, 2006: 5-21.
- Kamba M, Seta Y, Kusai A, Ikeda M, Nishimura K. *A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract.* *Int J Pharm* 2000; 208 (1-2): 61-70.
- Kamba M, Seta Y, Kusai A, Nishimura K. *Evaluation of the mechanical destructive force in the stomach of dog.* *Int J Pharm* 200; 228 (1-2): 209-217.
- Klausner EA, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. *Expandable gastroretentive dosage forms.* *J Control Release* 2003; 90 (2): 143-62.
- Thombre AG. *Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations.* *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56 (10): 1399-1413.
- Bradshaw JWS. *The Evolutionary Basis for the Feeding Behavior of Domestic Dogs (Canis familiaris) and Cats (Felis catus).* *Nutr* 2006; 136 (7): 1927S-1931S.
- Wikipedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/Umami/>. Dostop: 14-2-2014.
- Bradshaw JWS. *Sensory and experimental factors in the design of foods for domestic dogs and cats.* *Proc Nutrition Soc* 1991; 50: 99-106.
- Li X, Li W, Wang H et al. *Cats Lack a Sweet Taste Receptor.* *Nutr* 2006; 136 (7) 1932S-1934S.
- Dunayer EK. *New findings on the effects of xylitol ingestion in dogs.* *Veterinary Medicine* 2006; 12: 791-797.
- Kumazawa T, Kurihara K. *Large enhancement of canine taste responses to sugars by salts.* *J Gen Physiol.* 1990; 95 (5): 1007-1018.
- MSD Animal Health. *Vidalta prolonged-release tablets.* <http://www.msd-animal-health.co.uk/>. Dostop 17-2-2014.
- VetRxDirect. *Theophylline Extended-release tablets.* <http://www.vetrxdirect.com/>. Dostop 17-2-2014.
- Baumgartner S, Kristl J, Vrečer F et al. *Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time.* *Int J Pharm* 2000; 195 (1-2): 125-135.
- He YL, Murby S, Warhurst G et al. *Species differences in size discrimination in the paracellular pathway reflected by oral bioavailability of poly(ethylene glycol) and D-peptides.* *J Pharm Sci* 1998; 87 (5): 626-633.
- Bimeda Equine. <http://www.equimaxhorse.com/> Dostop: 3-3-2014
- Zhang L. *Voluntary oral administration of drugs in mice.* *Protocol Exchange* 2011; published online 11 May 2011.



# ANALIZA UPORABNOSTI PODATKOVNE BAZE LEXICOMP ZA PREPOZNAVANJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

## ANALYSIS OF USEFULNESS OF DATABASE LEXICOMP FOR DETECTING POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS

AVTORJI / AUTHORS:

Anže Vasle, štud.farm.,  
Nina Landekar, štud.farm.,  
prof.dr. Aleš Mrhar, mag.farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: anze.vasle@gmail.com

## POVZETEK

Farmacevti se pri svojem delu vedno pogosteje soočajo s pojavom polifarmakoterapije. Pri obvladovanju težav, povezanih z zdravili, uporabljajo elektronske podatkovne baze, ki med drugim uporabnika opozorijo na pojav potencialnih interakcij med zdravili. Namen tega prispevka je ovrednotiti bazo Lexicomp s stališča ustreznosti podatkov v opisih interakcij. V raziskavo smo vključili paciente Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pri katerih smo ugotovili potencialne interakcije. Od 25 opisov interakcij pri 7 bolnikih smo jih 7 označili kot ustrezne, 11 kot neustrezne, 5 kot neopredeljene, 2 pa ni bilo mogoče analizirati. Rezultati raziskave kažejo, da je pri izvajanju farmakoterapijskih pregledov s pomočjo podatkovnih baz sicer smiselno pridobiti podatke o potencialnih interakcijah, jih je pa potrebno kritično ovrednotiti pred končno odločitvijo o intervenciji.

## KLJUČNE BESEDE:

*interakcije med zdravili, podatkovna baza Lexicomp, ustreznost zapisov, zanesljivost virov, uporabnost v klinični praksi*

## SUMMARY

Pharmacists are more and more often faced with the problem of polypharmacotherapy. In order to manage drug related problems they use electronic databases that, among other things, alert the healthcare provider of potential drug–drug interactions. Our aim was to validate Lexi-Comp database from the viewpoint of adequacy of interaction descriptions in the database. Our research included patients from the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses at the University Medical Centre Ljubljana with discovered potential interactions. Of total 25 interaction descriptions in 7 patients there were 7 classified as ‘appropriate’, 11 as ‘inappropriate’ and 5 as ‘undefined’, while 2 interactions could not be examined with LexiComp. Results clearly imply that electronic databases are quite an useful tool for detecting potencial drug–drug interactions, however, a thorough evaluation of clinical status of individual patient is required before intervention or final decision is carried out.

**KEY WORDS:**

*drug-drug interactions, Lexicomp database, adequacy of descriptions, reliability of literature sources, applicability in clinical practice*

# 1 UVOD

## 1.1 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Farmacevti se pri svojem delu vedno pogosteje soočajo s pojavom polifarmakoterapije, tako v zunanjih lekarnah, kot tudi na kliničnih oddelkih bolnišnic. Poleg staranja prebivalstva so pomemben vzrok tudi komorbidnosti bolnikov. Neposredna posledica je pojav številnih interakcij med zdravili. Slednje delimo na farmakokinetične in farmakodinamične.

Farmakokinetične interakcije so najpogostejše in nastopijo, ko neko zdravilo vpliva na farmakokinetične procese drugega zdravila. Pri tem se lahko spremenijo absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem ali izločanje nekega zdravila. Farmakodinamične interakcije so lažje predvidljive in zato v praksi redkejše. Njihovi mehanizmi so različni, posledica pa je spremenjen farmakodinamski učinek. Dve zdravili lahko delujeta aditivno, sinergistično ali antagonistično. To se zgodi, kadar delujeta na isti fiziološki sistem, še posebej pogosto pa, kadar delujeta na isto tarčo (izpodrivanje iz vezavnih mest).

## 1.2 PODATKOVNE BAZE ZA SPREMLJANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Pri obvladovanju težav, povezanih z zdravili, farmacevti uporabljajo elektronske podatkovne baze, ki med drugim uporabnika opozorijo na pojav potencialnih interakcij med zdravili. Ta orodja so iz vidika zanesljivosti in preverljivosti zelo različna, zato je pomembno, da znajo farmacevti pri svojem delu izbrati zaupanja vredno podatkovno bazo. Z uporabo podatkovnih baz se zmanjša čas obravnave kliničnega primera v primerjavi z branjem SmPC-jev in literature, se pa je potrebno zavedati dejstva, da računalniška orodja ne nadomestijo človeških odločitev. Vsak bolnik je namreč pojem zase, ki se mu morata zdravnik in farmacevt posvetiti individualno in se pri tem ne opirati zgolj na podatkovne baze, kot se v praksi vse prepogosto dogaja.

## 1.3 PODATKOVNA BAZA LEXICOMP

V Sloveniji je eno najpogosteje uporabljenih orodij za odkrivanje interakcij med zdravili Lexicomp (1), ki je tudi vključeno v proces izdaje zdravil v večini lekarn in bolnišnic ter v proces predpisovanja zdravil v ambulantah. Pri tem postopku se lekarniškem oz. kliničnemu farmacevtu na računalniku izpišejo podatki o potencialnih interakcijah. Ti vključujejo naslov, stopnjo in opis interakcije, predlagan mehanizem (če je le-ta znan), ukrepe (npr. možne zamenjave zdravil) in primarne literaturne vire.

LexicompOnline™ vmesnik, ki smo ga uporabili v raziskavi, ponuja tudi druga orodja, kot so iskalnik zdravil po njihovem videzu, preverjanje skladnosti terapije z alergijami na zdravila, orodja za preračunavanje odmerkov, orodje za preverjanje i.v. kompatibilnosti, gradiva za izobraževanje bolnikov in orodje za ugotavljanje toksičnosti učinkovin (Lexi-Tox™).

# 2 NAMEN

Namen tega prispevka je ovrednotiti bazo Lexicomp s stališča ustreznosti podatkov v opisih interakcij. Na primeru dejanskih bolnikov nas je zanimalo, do kolikšne mere držijo trditve o interakcijah, navedene v tej podatkovni bazi. Glede na pridobljene podatke iz literature smo želeli oceniti zanesljivost posameznih sestavkov v Lexicompu. Takšne validacije so pomembne predvsem zato, ker se na informacije iz podobnih zbirk zanaša veliko lekarniških in kliničnih farmacevtov.

# 3 METODE

V raziskavo smo vključili paciente Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pri katerih smo ugotovili potencialne interakcije. Podatki so bili pridobljeni iz diplomskega dela, katerega namen je bil oceniti farmakoterapijo bolnikov, ki so se zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (2). Izbrali smo tiste bolnike, ki so bili hospitalizirani v letu 2012 in so imeli vsaj eno 'X' interakcijo. Dobili smo 7 bolnikov, ki so bili stari med 60 in 88 let in so



med zdravljenjem na kliniki prejeli 12 zdravil ali več. V pregled smo vključili njihove interakcije stopnje 'X' in 'D', saj le ti dve oznaki zahtevata intervencijo, t.j. spremembo terapije (tip D: priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije, tip X: kombinaciji se je potrebno izogibati). Skupno smo tako obravnavali 25 interakcij.

Stopnjo interakcije smo ugotavljali s pomočjo spletne baze Lexicomp (natančneje LexicompOnlineTM). Pregledali smo opise v bazi in navedene reference. Slednje smo poiskali in preverili vsebino, nato pa smo podatke v opisu in referencah primerjali s tistimi iz primarne literature, ki so jo predstavljali članki, objavljeni v revijah. Članke smo iskali v bazi Pubmed/Medline (3). Iskalni pojmi so vključevali iskane zdravilne učinkovine in ključne besede, ki zaradi specifičnosti tu ne bodo navedene, saj so pri vsaki interakciji različne. Pri vsaki preverbi interakcij smo naredili več iskanj, pri čemer smo uporabili več gesel, da bi zagotovili kar najbolj široko poizvedbo. Če je bilo pri iskanju veliko zadetkov, smo pregledali prvih 30 člankov. Do člankov smo dostopali v obdobju od decembra 2012 do aprila 2013. Pregledali smo tudi aktualne SmPC-je uporabljenih zdravil, ki smo jih pridobili iz Centralne baze zdravil (4) in EMA-e (5).

Najprej smo ocenili preglednost opisov in vsebinsko povezavo z navedenimi referencami. Pozorni smo bili predvsem na možno posploševanje znotraj skupine sorodnih učinkovin, nato pa smo dobljene ugotovitve primerjali s podatki iz primarne literature in SmPC-jev. Pri tem smo ocenjevali predvsem skladnost in smiselnost podatkov. Opise smo na koncu na podlagi zgoraj navedenih kriterijev ovrednotili z –ustrezen, -neustrezen oz. –neopredeljen.

**Tabela 1:** Razdelitev obravnavanih interakcij glede na ustreznost opisa v bazi Lexicomp

**Table 1:** Classification of interactions discussed in relation to the adequacy of the descriptions in Lexicomp database

USTREZEN OPIS	NEUSTREZEN OPIS	NEOPREDELJEN OPIS
X: pantoprazol – posakonazol	X: risperidon – ipratropij	X: klaritromicin – escitalopram
D: atorvastatin – klaritromicin	X: haloperidol – ipratropij	X: levofloksacin – escitalopram
D: doksiciklin – piperacilin	X → C: lorazepam – mirtazapin	X: fentanil – razagilin
D: gentamicin – piperacilin	D: posakonazol – bisoprolol	D: enalapril – CaCO <sub>3</sub>
D: kalinar – spironolakton	D: posakonazol – kalcitriol	D: tramadol – razagilin
D: takrolimus – posakonazol	D: razagilin – levodopa	
D: posakonazol – metilprednizolon	D: bromazepam – klaritromicin	
	D: mirtazapin – sertralin	
	D: risperidon – furosemid	
	D: alopurinol – ramipril	
	D: escitalopram – galantamin	

Neovrednoteni interakciji: metamizol – acetilsalicilna kislina (ASA), metamizol – varfarin

## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Obravnavanih 25 opisov potencialnih interakcij smo po navedenih kriterijih razvrstili, kot prikazuje Tabela 1. 'Ustreznih' je bilo 7 opisov; bili so smiselno urejeni in so imeli ustrezne reference, skladne z navedki v primarni literaturi in s SmPC-ji. 'Neustreznih' opisov je bilo 11; imeli so večje pomanjkljivosti in bodo opisani v nadaljevanju. 5 opisov pa je bilo 'neopredeljenih', kar pomeni, da so po navedenih kriterijih sicer vsebovali pomanjkljivosti, vendar pri njih nismo mogli z gotovostjo sklepati o pravilnosti podatkov. Izraz 'neopredeljeni' smo uporabili tudi v primeru zelo nepreglednih posplošenih opisov, ki so zajemali številne učinkovine.

Dve interakciji sta se pri bolnikih izrazili tudi klinično (2). Gre za kombinaciji metilprednizolon – posakonazol in doksiciklin – piperacilin; prva je privedla do krvavitve iz prebavil (verjetno zaradi povečane površine pod plazemsko koncentracijsko krivuljo metilprednizolona), druga pa do manjšega upada vrednosti C-reaktivnega proteina v primerjavi z obdobjem pred jemanjem doksiciklina (ker naj bi doksiciklin zmanjšal terapevtski učinek piperacilina). Podatkov o drugih klinično izraženih interakcijah v dokumentaciji bolnikov ni bilo.

Med pregledom dokumentacije smo odkrili tudi dve interakciji, ki jih z Lexicompom nismo mogli ovrednotiti, saj leta v iskalniku interakcij ni vseboval učinkovine metamizol. Ta napaka je bila v bazi popravljena spomladi 2014. Ostale



spremembe do oddaje članka v uredništvo so komentirane spodaj.

## 4.1 NEUSTREZNI SESTAVKI

*X: risperidon- ipratropij*

Lexicomp navaja, da lahko inhalacijski ipratropij poveča antiholinergične učinke risperidona (gre za posplošeno opozorilo, ki se ne nanaša zgolj na risperidon, temveč na vse učinkovine z antiholinergičnim delovanjem). Referenco predstavlja navodilo za predpisovanje ipratropija (zdravilo Atrovent HFA®). V SmPC-ju zdravila Risperdal® (risperidon) najdemo Lexicompu nasprotujočo trditev – zapisano je, da risperidon nima afinitete za vezavo na holinergične receptorje. V primarni literaturi ni bilo najti nobenih podatkov o interakciji, našli pa smo študijo, ki risperidonu pripisuje proholinergične učinke (6) in s tem oporeka trditvam Lexicomp.

Podatki SmPC-ja in primarne literature se ne skladajo z navedbami Lexicomp; slednjemu manjkajo tudi ustrezne reference. Glede na najdene podatke se poraja vprašanje o obstoju interakcije.

*X: haloperidol – ipratropij*

Lexicomp navaja, da lahko inhalacijski ipratropij poveča antiholinergične učinke haloperidola (gre za popolnoma enak posplošen opis kot pri zgornji interakciji). Referenco tako predstavlja zgolj navodilo za predpisovanje ipratropija (zdravilo Atrovent HFA®). SmPC zdravila Berodual® (ipratropij) haloperidola ne omenja, v SmPC-ju zdravila Haldol® (haloperidol) pa je zapisano, da naj bi imel haloperidol (močan antipsihotik) manj antiholinergičnih učinkov kot šibkejši antipsihotiki. V primarni literaturi nismo našli študije, ki bi podprla to interakcijo, na voljo je zgolj poročilo primera o razvoju akutne intestinalne psevdoobstrukcije ob jemanju haloperidola in benzatropina, kjer je tudi omenjeno, da ima haloperidol šibke antiholinergične učinke (7).

Glede na stopnjo interakcije (X) sestavku v Lexicompu manjkajo ustrezni viri – predvsem zato, ker v literaturi in SmPC-jih ni oprijemljivih dokazov o klinični pomembnosti te interakcije (našli smo zgolj omejene podatke o šibkih antiholinergičnih učinkih haloperidola).

*Prehod iz X v C: lorazepam – mirtazapin*

Lexicomp sočasno jemanje teh dveh zdravil odsvetuje zaradi možnega sinergizma depresije ČŽS in za referenco dodaja eno študijo z mirtazapinom in diazepamom na 12

prostovoljcih, kjer so opazili takšne neželene učinke. Med izvedbo raziskave je bila interakcija februarja 2013 spremenjena iz X v C. V SmPC-ju zdravila Mirzaten® (mirtazapin) je splošno opozorilo o takšni interakciji z benzodiazepini in ostalimi sedativi, v SmPC-ju zdravila Lorilan® (lorazepam) pa splošno opozorilo o takšni interakciji lorazepama in antipsihotikov (ter ostalih sedativov). V obeh primerih zgolj svetujejo previdnost. V primarni literaturi nismo našli nobenih podatkov.

Reference Lexicomp so neustrezne, v primarni literaturi pa ni najti dokazov za obstoj interakcije. Nenaden prehod interakcije iz tipa X v C predstavlja dodatno opozorilo o spremenljivosti sestavkov (kar pa ni nujno nezaželeno).

*D: posakonazol – bisoprolol*

Lexicomp navaja posplošeno opozorilo, da lahko močni CYP3A4 inhibitorji (posakonazol) zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (bisoprolol). Referenco predstavlja članek, ki opisuje dobro prakso načrtovanja *in vitro* ter *in vivo* raziskav interakcij, bisoprolol pa v njej ni omenjen, prav tako ne posakonazol, so pa kot inhibitorji CYP3A4 navedeni drugi azoli. V SmPC-ju zdravila Concor® (bisoprolol) ni opozorila, v SmPC-ju zdravila Noxafil® (posakonazol) pa je opozorilo o zmanjšanem metabolizmu CYP3A4 substratov. V primarni literaturi je najti podatke o CYP3A4 metabolizmu bisoprolola (8, 9) ter o inhibiciji tega encima s posakonazolom (10).

Če se bisoprolol deloma presnavlja preko omenjenih izoenzimov, bi to teoretično lahko pripeljalo do interakcije, čeprav zanesljivih podatkov nismo našli. Sestavek v Lexicompu je popolnoma brez ustreznih referenc.

*D: posakonazol – kalcitriol*

Lexicomp navaja posplošeno opozorilo, da lahko močni CYP3A4 inhibitorji (posakonazol) zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (kalcitriol). Referenco predstavlja (že omenjena) študija, ki opisuje dobro prakso načrtovanja *in vitro* ter *in vivo* raziskav interakcij. Kalcitriol in posakonazol v njej nista omenjena, so pa kot inhibitorji CYP3A4 navedeni drugi azoli. V SmPC-jih zdravil Rocaltrol® (kalcitriol) in Noxafil® (posakonazol) ni najti opozorila, prav tako v primarni literaturi ni bilo najti študij za obravnavano interakcijo. Našli smo zgolj raziskavo, v kateri so na človeških jetrnih mikrosomih dokazali, da se 1 $\alpha$ ,25-dihidroksiholekalciferol (D3) presnavlja preko CYP3A izoenzimov (11).



Sestavek je podprt zgolj z enim literaturnim virom, ki ne obravnava niti kalcitriola niti posakonazola. Iz podatkov smo težko skleпали o obstoju interakcije.

*D: razagilin – levodopa*

Lexicomp opozarja, da lahko levodopa poveča toksične učinke zaviralcev monoaminske oksidaze (v nadaljevanju zaviralcev MAO), kamor uvršča tudi razagilin. Posebej nevarne naj bi bile hipertenzivne krize pri sočasni uporabi neselektivnih zaviralcev MAO, verjetnost za neželene dogodke pa naj bi se zmanjšala s sočasno uporabo inhibitorja dekarboksilaze aromatskih aminokislin (karbidope), čeprav je treba biti tudi v tem primeru pozoren na možne neželene učinke (glavobol, navzeja, palpitacije). Referenci sta študija na enem samem pacientu iz 1970 (ki zaključuje, da obstaja od odmerka povezana verjetnost neželenih učinkov med levodopo in fenelzinom) in članek iz 1993 (ki navaja, da kombinacijo moklobemida, levodope in benserazida bolniki dobro prenašajo). V SmPC-ju zdravila Azilect® (razagilin) je zapisano, da se lahko razagilin jemlje skupaj z levodopo (študije so pokazale prehodne učinke na srčno-žilni sistem pri desetkratnih terapevtskih koncentracijah). SmPC zdravila Nakom mite® (levodopa+karbidopa) souporabo neselektivnih zaviralev MAO kontraindicira, dopušča pa uporabo selektivnih zaviralcev MAO-B (kamor spada razagilin). V primarni literaturi smo našli članke, ki kombinacijo razagilina in levodope navajajo kot uspešno terapijo, ki omogoča kasnejšo uvedbo levodope (12, 13, 14). Lexicomp tudi ne navaja nobene reference za trditve o pozitivnih učinkih pri sočasnem jemanju karbidope (zgolj za benserazid), sicer pa ta podatek drži (15).

Lexicomp ne podaja nobenih ustreznih referenc za svoje trditve, ki so povečini tudi v nasprotju s podatki iz primarne literature in SmPC-jev.

*D: bromazepam – klaritromicin*

Lexicomp sočasno dajanje teh dveh zdravil odsvetuje in opozarja, da lahko nekateri makrolidni antibiotiki (klaritromicin) zmanjšajo oksidativni metabolizem nekaterih benzodiazepinov (gre za posplošeno opozorilo). Predpostavljen mehanizem naj bi bil inhibicija CYP3A4 z makrolidi. Reference predstavljajo članki, v katerih so ugotovili povečane serumske koncentracije benzodiazepinov ob hkratni uporabi makrolida, vendar bromazepam v njih ni omenjen. V SmPC-jih zdravil Lexaurin® in Lexilium® (bromazepam) interakcija ni omenjena. V SmPC-ju zdravila Fromilid® odsvetujejo sočasno jemanje klaritromicina z

triazolobenzodiazepini (alprazolam, midazolam, triazolam), saj se ti presnavljajo s pomočjo CYP3A4, in navajajo majhno verjetnost klinično izraženih interakcij s klaritromicinom pri benzodiazepinih, ki se ne presnavljajo s CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam). V primarni literaturi nismo našli podatkov o obravnavani kombinaciji, čeprav obstajajo dokazi za interakcijo klaritromicina z nekaterimi drugimi benzodiazepini (16, 17). Našli pa smo članek, ki navaja, da se bromazepam ne presnavlja s CYP3A4 (18). Reference Lexicomp so bile za stopnjo 'D' neustrezne, saj bromazepam v njih ni bil omenjen, primarna literatura pa podaja šibke dokaze..

*D: mirtazapin – sertralin*

Lexicomp opozarja, da lahko sočasno jemanje dveh modulatorjev serotoninskih receptorjev povzroči nastanek serotoninskega sindroma (gre za posplošeno opozorilo). Referenci predstavljata dva članka, ki zgolj opisujeta nastanek in diagnostiko serotoninskega sindroma ter pri tem ne omenjata obravnavanih učinkovin. SmPC zdravila Zolof® (sertralin) opozarja na takšno interakcijo z antipsihotiki (mirtazapin v njem ni omenjen), enako pa SmPC zdravila Mirzaten® (mirtazapin) opozarja na takšno interakcijo s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (sertralin v njem ni omenjen). V primarni literaturi nismo našli podatkov o interakciji, se pa več avtorjev sprašuje, ali je mirtazapin sploh zmožen povzročiti takšno stanje (19, 20, 21). Kombinacija je omenjena celo kot potencialno uspešna terapija z majhno verjetnostjo neželenih učinkov (22), čeprav je bilo najti poročila primerov nastanka serotoninskega sindroma pri petih starejših bolnikih (monoterapija z mirtazapinom ali kombinacije) (23, 24, 25, 26, 27).

Referenci sestavka sta popolnoma neustrezni. Podatki v literaturi se ne ujemajo, na kar bi nujno morali opozoriti tudi pri Lexicompu.

*D: risperidon – furosemid*

Lexicomp opozarja, da lahko diuretiki Henleyeve zanke povečajo neželene/toksične učinke risperidona (velja za furosemid, bumetanid, etakrinsko kislino in torsemid). Referenci predstavljata kanadska monografija zdravila Lasix® (furosemid) in ameriška navodila za predpisovanje zdravila Risperdal® (risperidon). V prvi trdijo, da so v študijah ugotovili višjo smrtnost pri starejših dementnih pacientih, ki so prejeli furosemid in risperidon (7%) v primerjavi z monoterapijo z risperidonom (3%) ali furosemidom (4%). V drugi referenci pa je opisana višja smrtnost pri starejših, dementnih in psihotičnih bolnikih, ne glede na

kombinacijo s furosemidom. SmPC zdravila Risperdal® opisuje iste študije, ki jih navaja že omenjena monografija Lasix®. Povečano smrtnost so ugotovili v dveh od štirih opravljenih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki v majhnih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami. V primarni literaturi nismo našli podatkov o takšni interakciji.

Podatki so za interakcijo stopnje D zelo skopi, podan pa tudi ni noben možen mehanizem.

#### *D: alopurinol – ramipril*

Lexicomp opozarja, da lahko zaviralci angiotenzinske konvertaze (ramipril) po neznanem mehanizmu povečajo verjetnost za alergične oz. hipersenzitivne reakcije, povezane s alopurinolom (Steven-Johnsonov sindrom, artralgiya, mialgija, anafilaktične reakcije). Reference Lexicompa predstavljajo poročila primerov takšnih reakcij pri treh pacientih, ki so alopurinol jemali s kaptoprilom ali enalaprilom. Pri enem pacientu se je stanje izboljšalo po ukinitvi alopurinola. SmPC-ja zdravil Alopurinol Belupo® (alopurinol) in Ampril® (ramipril) opozarjata, da lahko učinkovini takšne reakcije povzročita že v monoterapiji, sicer pa interakcija v njih ni omenjena. V primarni literaturi smo našli zgolj članek, ki povzema, da obstajajo šibki dokazi za povezavo kombinacije z resnimi hipersenzitivnimi reakcijami (28).

Glede na pomanjkanje pravih podatkov je težko oceniti obstoj oz. pomembnost te interakcije, na kar bi morali opozoriti tudi pri Lexicompu. Opozarjajo tudi na povečano nevarnost za ledvične bolnike, ki sicer obstaja, vendar izvira zgolj iz podatkov za monoterapijo alopurinola.

#### *D: escitalopram – galantamin*

Lexicomp kombinacijo odsvetuje zaradi povečane nevarnosti za podaljšanje QT intervala. Escitalopram uvršča med zdravila z visoko stopnjo tveganja, galantamin pa med zdravila z nedoločeno stopnjo tveganja. Reference predstavljajo pregledni članek, ki potrjuje povezanost med dejavniki tveganja in podaljšanjem QT intervala za haloperidol (pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki podaljšajo interval) ter štiri študije povezave dejavnikov tveganja in podaljšanja QT intervala. V SmPC-jih zdravil Reminyl® (galantamin) in Cipralax® (escitalopram) je najti opozorilo možnem podaljšanju QT. V primarni literaturi nismo našli podatkov o obravnavani kombinaciji. Pri posameznih učinkovinah smo našli precej podatkov za escitalopram, zato v njegov učinek na QT interval ne gre dvomiti. Za galantamin smo našli študijo, ki galantamin omenja kot šibek blokator hERG K+

kanalčka (29), in poročili primerov dveh pacientov, ki sta razvila podaljšan QT interval ob jemanju galantamina (30, 31). Pri starejšem poročilu so posebej navedli, da je to prva omemba takšnega zapleta z galantaminom dotlej, na to poročilo pa so se odzvali pri Johnson & Johnson ter poudarili, da so pri njih izvedli tri študije na pacientih z Alzheimerjevo boleznijo in niso zaznali nobenih pomembnih sprememb srčnega ritma (32).

Sestavku manjkajo ustrezne reference, morali pa bi biti omenjeni tudi nasprotujoči si rezultati raziskav, saj se poraja vprašanje o kliničnem pomenu interakcije.

## 4.2 SPREMEMBE V BAZI LEXICOMP

Od začetka raziskave do končne oddaje članka v uredništvo se je v bazi zgodilo več sprememb.

Tako je že v času izvedbe raziskave opis interakcije 'mirtazapin – lorazepam' prešel iz 'X' v 'C'. Spomladi 2014 se je interakcija 'bromazepam – klaritromicin' spremenila iz 'D' v 'B'. Oba opisa smo sprva ovrednotili kot neustrezna za prvotno stopnjo. Maja 2014 je bil v bazo dodan tudi metamizol, posledično sta obe prej neovrednoteni interakciji z ASA in varfarinom postali 'D'.

Navedeno kaže, da je baza Lexicomp spremenljivo okolje. To je sicer zaželeno, saj se na ta način baza posodablja in aktualizira, seveda pa je pomembna tudi vsebina in dinamika sprememb.

## 5 ZAKLJUČEK

Od 25 obravnavanih interakcij v bazi Lexicomp smo 11 opisov interakcij ovrednotili kot 'neustrezne', kar predstavlja kar 44% obravnavanih opisov, le 7 opisov (28%) pa smo ovrednotili kot 'ustrezne'. Pomanjkljivosti neustreznih opisov so bile pomanjkanje podatkov v Lexicompu, neskladnost podatkov s primarnimi literaturnimi viri in SmPC-ji ter zelo skope ali celo neustrezne reference. Ugotovili smo tudi, da se informacije v Lexicompu skozi čas spreminjajo.

Pri raziskavi smo izhajali iz vzorca dejanskih bolnikov in na podlagi rezultatov zaključujemo, da je pri izvajanju podobnih pregledov interakcij potrebna velika previdnost pri in-



terpretaciji rezultatov. Menimo, da je pri izvajanju farmakoterapijskih pregledov s pomočjo podatkovnih baz sicer smiselno pridobiti podatke o potencialnih interakcijah, jih je pa potrebno kritično ovrednotiti pred končno odločitvijo o intervenciji.

## 6 LITERATURA

- Podatkovna baza LexicompOnline TM <http://online.lexi.com/lco/action/home>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013
- Jeraj S. 2013. Spremljanje izidov zdravljenja s protimikrobnimi zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Diplomsko delo. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani.
- Podatkovna baza Pubmed/Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013
- Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. <http://www.cbz.si/> Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013.
- European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>, Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013.
- Rockwood K, Walsh R, Martin E, Darvesh S. Potentially procholinergic effects of medications commonly used in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9 (1): 80-7.
- Sheikh R A, Prindiville T, Yasmeen S. Haloperidol and benzotropine interaction presenting as acute intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 934-5.
- Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci* 1998; 87 (3): 289-94.
- Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Stereoselective metabolism of bisoprolol enantiomers in dogs and humans. *Life Sci* 1998; 63 (13): 1097-108.
- Krishna G, Ma L, Prasad P et al. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of simvastatin and midazolam in healthy volunteers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Jan; 8 (1): 1-10.
- Deb S, Pandey M, Adomat H, Guns E S. Cytochrome P450 3A-mediated microsomal biotransformation of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in mouse and human liver: drug-related induction and inhibition of catabolism. *Drug Metab Dispos* 2012; 40 (5): 907-18.
- Perez-Lloret S, Rascol O. Safety of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10 (4): 633-43.
- Pagonabarraga J, Rodríguez-Oroz MC. Rasagiline in monotherapy in patients with early stages of Parkinson's disease and in combined and adjunct therapy to levodopa with moderate and advanced stages. *Rev Neurol* 2013; 56 (1): 25-34.
- Gaines K D, Hinson V K. Adjunctive therapy in Parkinson's disease: the role of rasagiline. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 285-294.
- Ossig C., Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm* 2013 April; 120 (4): 523 – 529.
- Quinney S K, Haehner B D, Rhoades M B, et al. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65 (1): 98-109.
- Pinto A G, Wang Y H, Chalasani N, et al. Inhibition of human intestinal wall metabolism by macrolide antibiotics: effect of clarithromycin on cytochrome P450 3A4/5 activity and expression. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77 (3): 178-88.
- Oda M, Kotegawa T, Tsutsumi K, et al. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bromazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (8-9): 615-9.
- Gillman P K. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (11): 1046-51.
- Buckley N A, Faunce T A. 'Atypical' antidepressants in overdose: clinical considerations with respect to safety. *Drug Saf* 2003; 26(8): 539-51.
- Butler M C, DiBattista M, Warden M. Sertraline-induced serotonin syndrome followed by mirtazapine reaction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 (6): 1128-9.
- Gandara M, Aguera O, Ferre N, et al. Eficacia y seguridad de la asociacion de antidepressivos. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30 (2): 75-84.
- Hernández J L, Ramos F J, Infante J, et al. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (4): 641-3.
- Poeschla B D, Bartle P, Hansen K P. Serotonin syndrome associated with polypharmacy in the elderly. *General Hospital Psychiatry* 2011; 33 (3): 301.e9–e11.
- Ubogu E E, Katirji B. Mirtazapine-induced serotonin syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(2): 54-7.
- Decoutere L, De Winter S, Vander Weyden L, et al. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge. *Int J Clin Pharm* 2012; 34 (5): 686-8.
- Bertolia R, Tosib M, Vaninib G, et al. Serotonin-Syndrom bei Mirtazapin-Monotherapie. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 859–861.
- Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 12 (5): 334-47.
- Vigneault P, Bourgault S, Kaddar N, et al. Galantamine (Reminyl) delays cardiac ventricular repolarization and prolongs the QT interval by blocking the HERG current. *Eur J Pharmacol* 2012; 681 (1-3): 68-74.
- Fisher A A, Davis M W. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (2): 278-83.
- Nelson M W, Buchanan R W. Galantamine-induced QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (1): 166-7.
- Robert Brashear H, Spivey J M. Galantamine and QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (1): 169-70.

# NOVI DOKTORJI ZNANOSTI

## NEW DOCTORS OF SCIENCE

UREDILA:

asis. dr. Janja Zupan, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

**dr. Marija Petruševska**

## UVEDBA NOVIH VISOKO ZMOGLJIVIH EKSPERIMENTALNIH METOD ZA DOLOČITEV IN IZBOLJŠANJE TOPNOSTI ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Mentor: prof. dr. Uroš Urleb, mag. farm.

Somentor: razv. sod. dr. Luka Peternel

Disertacija je usmerjena v raziskave preprečevanja obarjanja učinkovin v prebavnem traktu. Z uporabo ustreznega inhibitorja obarjanja lahko namreč povečamo delež raztopljene učinkovine v prebavnem traktu in posledično izboljšamo absorpcijo učinkovine iz prebavnega trakta v centralni krvni obtok. Dr. Marija Petruševska je z uspešnim načrtovanjem in izvedbo visoko zmogljivih metod določila nabor možnih inhibitorjev obarjanja izbranih učinkovin. V drugem koraku je s pomočjo mehanističnih študij potrdila učinkovitost izbranih inhibitorjev obarjanja ter obenem tudi raziskala povezavo med *in vitro* študijami in rezultati pridobljenimi v klinični študiji. Rezultate dela s področja doktorske disertacije je kandidatka objavila v štirih znanstvenih člankih, ki so bili objavljeni v:

1. Journal of Pharmaceutical Sciences 2012
2. Assay Drug Development Technology 2013

3. Molecular Pharmaceutics 2013

4. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2013

**dr. Zoran Lavrič, mag. farm.**

## UPORABA <sup>14</sup>N JEDRSKE KVADRUPOLNE RESONANCE ZA PROUČEVANJE POLIMORFIZMA FARMACEVTSKIH UČINKOVIN

Mentor: prof. dr. Stane Srčič, mag. farm.

Somentor: prof. dr. Zvonko Trontelj, univ. dipl. fiz.

Dr. Zoran Lavrič je svoje doktorsko izobraževanje opravil na Fakulteti za farmacijo kot mladi raziskovalec na doktorskem programu Biomedicina. Delo je opravil ob mentorstvu prof. dr. Staneta Srčiča s Fakultete za farmacijo in somentorstvom prof. dr. Zvonka Trontlja z Inštituta za matematiko fiziko in mehaniko. Poudarek doktorske naloge je bil v potrjevanju zmožnosti metode, da najmanj tako uspešno kot alternativne razloči strukturno zelo podobne kristalne oblike učinkovin, ki vsebujejo v svoji kemijski strukturi dušikov atom. Doktorand je to s svojim delom uspešno izvedel in potrdil. Pripravil in proučil je različne polimorfne oblike protivnetne učinkovine piroksikama in analgetika-antipiretika paracetamola. Kot prvi je tudi potrdil novo polimorfno obliko piroksikama, poimenovano oblika 4. Vse kristalne strukture proučevanih molekul-učinkovin so bile poleg z jedrsko kvadrupolno resonanco proučene tudi z alternativnimi, ki se sicer uporabljajo za ta namen: kot so rentgenska difrakcija, ramanska in infrardeča spektroskopija ter termična analiza. Doktorand je dokazal, da je metoda najmanj enakovredna ostalim, ki se uporabljajo za proučevanje polimorfizma, izkazuje pa nova metoda nekatere velike prednosti, kot so: izjemna selektivnost, nedeaktivnost, ni potrebe po posebni pripravi vzorca ter celo možnost opazovanja polimorfizma skozi ovojnino-embalažo, kar se kaže kot izjemno koristno pri sledenju eksplozivov in ponarejenih zdravil. Potrdil je linearnost odziva in zanemarljivo možnost interferenc v heterogenih zmeseh. Rezultati tega dela so bili objavljeni v vrhunski ameriški reviji Journal of Pharmaceutical Sciences.



V nadaljevnaju je doktorand proučil vpliv zviševanja temperature in tlaka na kristalno strukturo piroksikama in paracetamola. Določil je smer polimorfnih pretvorb metastabilnih polimorfov piroksikama pri povišanih temperaturah, kar je izjemno pomembno pri kontroli kristalizacijskih procesov. Pri proučevanju odvisnosti kvadrupolnega signala paracetamola od tlaka komprimiranja, kar se sicer uporablja pri izdelavi tablet s to učinkovino, je potrdil razširitev spektralnih črt, kar metodo kvadrupolne resonance uvršča med učinkovita orodja pri reverznem inženirstvu trdnih farmacevtskih oblik in pri boju proti ponarejenim zdravilom. Rezultati proučevanj tlačnih in temperaturnih vplivov so bili objavljeni v revijah Powder Technology in Applied Magnetic Resonance.

Njegovo doktorsko delo je potrdilo uporabnost jedrske kvadrupolne resonance na področju izdelave kakovostnih in učinkovitih zdravil, dodatno pa je pokazalo, da je metoda uporabna še pri sledenju in potrjevanju prisotnosti ponarejenih zdravil.

**dr. Andrej Artenjak, mag. farm.**

## VPLIVI VISOKO AVIDNIH PROTITELES PROTI $\beta$ 2-GLIKOPROTEINU I IN OKSIDATIVNO SPREMENJENIH NARAVNIH PROTITELES NA ČLOVEŠKE ENDOTELIJSKE CELICE KORONARNE ARTERIJE GOJENE IN VITRO

Mentor: prof. dr. Borut Božič, mag. farm., spec. med. biokem.

Somentorica: doc. dr. Saša Čučnik, univ. dipl. biol. spec. med. biokem.

Dr. Andrej Artenjak se je v svojem delu soočal z izzivi razumevanja nastanka, diagnostike in zdravljenja avtoimunske bolezni, imenovane antifosfolipidni sindrom. Klinično jo označujejo imunske pogojene tromboze arterij in ven, zapleti v nosečnosti z zastojem rasti in splavi, ter laboratorijsko prisotnost skupine avtoprotiteles. Tako imenovana antifosfolipidna protitelesa niso le laboratorijski označevalec bolezni, temveč imajo pomembno vlogo pri njenem nastanku.

Kandidat je najprej optimiziral izolacijo tarčnega proteina beta2 glikoproteina I in ustreznih avtoprotiteles visoke avidnosti iz bioloških vzorcev bolnikov in zdravih oseb. Vprašanje ima tako tehnično kot tudi etično noto, saj gre za človeški material, ki je v omejenih količinah.

Dokazal je, da visoko afinitetna protitelesa proti beta2 glikoproteinu I aktivirajo endotelijske celice koronarnih arterij s sproščanjem kemotaktičnih in vnetnih citokinov. Slednje je povezano tako s pospešeno aterosklerozo kot tudi z razvojem venske tromboze. Klinični pomen študiranih avtoprotiteles je bil ovrednoten v okviru mednarodne multicentrične študije, ki je vključevala skoraj 500 bolnikov iz sedmih evropskih centrov.

Nadalje je pokazal, da *in vitro* sprožajo podobne učinke tudi protitelesa, ki nastanejo iz normalno prisotnih protiteles z oksidacijo v procesu oksidativnega stresa. Eksperimentalno je dokazal, da oksidirana protitelesa poškodujejo endotelijske celice koronarnih arterij, saj spodbudijo povišano sproščanje kemokinov. Skupno rezultati kažejo na različno dovzetnost naravnih protiteles med posamezniki za tovrstne posttranslacijske spremembe protiteles.

Tako je kandidat pojasnil, da vnetna stanja po eni strani povzročijo posttranslacijske spremembe protiteles in po drugi potencirajo njihovo delovanje na endotelij preko skupnih učinkov vnetnih citokinov in proteinov akutne faze, kar lahko vodi do trajnih poškodb endotelija in razvoja žilnih bolezni.

**dr. Jan Schmidt, mag. farm.**

## IN VITRO PREUČEVANJE NASTAJANJA REAKTIVNIH METABOLITOV OKOLJSKIH ESTROGENOV IN NJIHOVIH ANALOGOV

Mentorica: izr. prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Bisfenoli so trenutno ena izmed najbolj zanimivih skupin okoljskih endokrinih motilcev, predvsem s stališča raziskovanja mehanizmov toksičnosti in njihovega vpliva na zdravje ljudi. Bisfenol A spada med najbolj preučevane bisfenole s potencialnim vplivom na zdravje ljudi, zato se



vse bolj uporabljajo in ga nadomeščajo njegovi analogi kot so bisfenol S, F in AF, ki so s stališča varnosti in potencialne toksičnosti veliko manj preučevani. Pri vrednotenju ocene tveganja za zdravje ljudi je pomembno poznati metabolne pretvorbe preučevanih okoljskih estrogenov in potencialen nastanek njihovih toksičnih reaktivnih metabolitov.

Zato je v okviru doktorskega dela, ki spada na področje toksikologije, Jan Schmidt preučeval nastanek, vlogo in pomen reaktivnih metabolitov in ostalih metabolitov okoljskih endokrinih motilcev kot so analogi bisfenola A v vzorcih po *in vitro* inkubaciji z mikrosomi s pomočjo tekočinske kromatografije s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS/MS) in ugotavljal potencialne toksične učinke nastalih metabolitov na organizem. Doktorsko delo je potekalo v sodelovanju s Fakulteto za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Mariboru.

Dr. Jan Schmidt je ugotovil, da oksidativni metabolizem BPA analogov poteka po naslednjih poteh: 1. mono/di-hidroksilacija, 2. nastanek različnih GSH konjugatov, kjer prihaja do potencialne tvorbe intermediatov aren oksidov in kinonov ter 3. cepitev osrednjega dela molekule z *ipso*-substitucijo in nastankom *ipso*-metabolitov. Ovrednoten je tudi prispevek posameznih P450 izocimov pri posamezni metabolni reakciji. Rezultati potrjujejo, da je za metabolizem bisfenolov najpomembnejša CYP2C poddružina, predvsem CYP2C9, kar je v nasprotju s hipotezo, da je najbolj aktiven encim pri oksidativnih pretvorbah BPA analogov CYP3A4.

Doktorska disertacija Jana Schmidta vsebuje dva objavljena znanstvena članka v uglednih mednarodnih znanstvenih revijah s področja disertacije.

**dr. Eva Kralj, mag. farm.**

## VPLIV AKTIVNEGA TRANSPORTA IMATINIBA NA USPEŠNOST ZDRAVLJENJA KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE

Mentor: prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Somentor: doc. dr. Simon Žakelj, mag. farm.

Dr. Eva Kralj podrobno raziskala aktivni transport imatiniba v sluznici tankega črevesa in v levkocitih. Imatinib je prva

učinkovina iz skupine inhibitorjev tirozinskih kinaz, s katero se je začelo zelo uspešno obdobje tarčnega zdravljenja kroničnih mieloičnih levkemij. Še vedno pa se bolezen pri petini do četrtini bolnikov povrne. Med drugim so za odpornost tarčnih celic na imatinib lahko pomembni farmakokinetični dejavniki, ki vplivajo na koncentracijo učinkovine v tarčnih celicah. Kot je v svojem delu potrdila tudi doktorandka, imajo pri pojavu tako imenovane farmakokinetične rezistence na imatinib velik pomen prenašalni proteini, odgovorni za privzem učinkovine v tarčne celice. Doktorandka je ugotovila, da na nivoju absorpcije imatiniba iz prebavnega trakta in tudi sicer pri prehajanju te učinkovine skozi biološke membrane prevladuje aktivni transport, razložila pa je tudi mehanizem eliminacije imatiniba skozi sluznico tankega črevesa s sinergističnim delovanjem treh prenašalnih proteinov.

Kot prva je razvila nove postopke priprave vzorcev levkocitov za analizo z občutljivo tekočinsko kromatografijo, sklopljeno s tandemsko masno spektrometrijo, kar ji je omogočilo določiti znotrajcelične koncentracije imatiniba brez uporabe radioaktivno označene učinkovine. S to metodo je v raziskavi na bolnikih v kronični fazi kronične mieloične levkemije, zdravljenih z imatinibom, ugotovila, da *in vitro* aktivni privzem imatiniba v granulocite bolnika s prenašalci OCT1 dobro napoveduje uspešnost terapije, oz. pokaže, kateri bolniki potrebujejo povečan odmerek imatiniba. Po drugi strani pa je ugotovila, da z *in vivo* znotrajceličnimi koncentracijami imatiniba v granulocitih bolnikov ne moremo napovedovati uspešnosti terapije bolje kot s spremljanjem koncentracij v krvni plazmi. Kot preprostejši in bolniku prijaznejši nadomestek terapevtskega spremljanja koncentracij imatiniba v plazmi je tudi razvila in validirala novo metodo določanja imatiniba iz krvnega madeža.

**dr. Menči Kunstelj, mag. farm.**

## PRIPRAVA IN OVREDNOTENJE USMERJENO PEGILIRANIH KONJUGATOV FILGRASTIMA

Mentor: prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Dr. Menči Kunstelj se je v svoji doktorski disertaciji ukvarjala s področjem priprave rekombinantnih analogov humanega granulocitne kolonije spodbujajočega dejavnika oziroma filgrastima. Filgrastim se že vrsto let uspešno uporablja za preprečevanje različnih nevtropeničnih stanj, najpogosteje

pa nevtropenije, ki je posledica kemoterapije. V začetnem tržnem obdobju je bil za zdravljenje na razpolago le osnovni, nespremenjeni filgrastim, v zadnjih nekaj letih pa je na tržišču tudi pegilirani analog filgrastima. Tako pripravljen PEG-filgrastim, ki ga uvrščamo med biološka zdravila druge generacije, predstavlja velik tržni potencial, vendar je še pod patentno zaščito. Prav velika tržna uspešnost pegilirane oblike filgrastima je pomemben razlog za iskanje novih, še izboljšanih oblik, kar je bil osnovni namen doktorskega dela kandidatke. V okviru doktorske disertacije je opisana priprava različnih mestno-specifično pegiliranih konjugatov filgrastima po kloniranju in izražanju v bakteriji *E. coli*. Vse izražene rekombinantne analoge je kandidatka okarakterizirala z analitskimi tehnikami, določila pa je tudi biološko aktivnost *in vitro*, stabilnost in farmakokinetične ter farmakodinamične parametre, določene na podganjih živalskih modelih. Doktorandka je naredila serijo različnih konjugatov osnovnega filgrastima in karakterizirala tudi nov mestno-specifični diselenidni pegilacijski reagent. S tem reagentom je pripravila konjugat in pokazala, da je konjugacija cisteinov s tvorbo selenisulfidne vezi zelo selektivna in da si reagent PEG-Se zasluži nadaljnji razvoj. Konjugat, pripravljen z reagentom PEG-Se, je izkazoval nekatere zanimive lastnosti. Najpomembnejši sta visoko ohranjena biološka aktivnost *in vitro* in možnost sproščanja aktivnega rekombinantnega filgrastima *in vivo*. Konjugat, pripravljen z ortopiridildisulfidnim pegilacijskim reagentom pa je izkazoval najboljši farmakokinetični profil. Ker se je konjugat cisteinskega analoga, pripravljen z maleimidnim reagentom PEG, izkazal kot bistveno bolj stabilen v primerjavi s konjugati z mestom pripetja na Cys<sub>18</sub>, kandidatka v nadaljevanju predlaga, da bi bilo smiselno nadaljevati s pripravo konjugata cisteinskega analoga z novim reagentom PEG-Se. Izsledke svojih raziskav je doktorandka objavila v treh znanstvenih revijah z dejavnikov vpliva IF.

**dr. Jan Pelipenko, mag. farm.**

## POLIMERNA NANOVLAKNA: RAZVOJ, VREDNOTENJE IN CELIČNI ODZIV

Mentorica: prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.

Somentorica: doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

Disertacija Jana Pelipenka predstavlja novo in aktualno področje nanoznanosti, natančneje polimerna nanovlakna, ki imajo zaradi fizikalno-kemijskih lastnosti velik potencial za

dostavljanje zdravilnih učinkovin in regeneracijo tkiv. Najpogosteje uporabljena metoda za izdelavo nanovlakn je elektrostatsko sukanje, ki je zaradi medsebojno soodvisnih okoljskih, sistemskih in procesnih dejavnikov, zahteven in časovno potraten proces. Zaključki o vplivu posameznih dejavnikov na proces elektrostatskega sukanja so si bili, po našem mnenju, zaradi premalo poglobljenih raziskav, v katerih so najpogosteje proučevali vpliv le enega ali nekaj parametrov, ostale pa zanemarili, mnogokrat nasprotujoči. Pri izdelavi doktorske disertacije je kandidat uporabljal metodo elektrostatskega sukanja z enokanalno ali koaksialno šobo v spreminjajočih tehnoloških pogojih in sodobne metode vrednotenja: reologijo, mikroskopske metode (SEM; TEM; AFM, fluorescenčno) ter metode za vrednotenje biološkega odziva na celičnih linij keratinocitov in fibroblastov (MTS, PCR, statistične in korelacijske metode).

Raziskovalne hipoteze, ki jih je raziskoval in potrdil lahko strnemo v naslednje ugotovitve, da

- lahko s spreminjanjem parametrov elektrostatskega sukanja izdelamo različna nanovlakna, ki se razlikujejo po morfologiji, usmerjenosti in zgradbi,
- je vlaga kritičen parameter okolja, ki vpliva na elektrostatsko sukanje in debelino,
- lahko izdelamo nanovlakna z različnimi mehanskimi lastnostmi,
- je celični odziv odvisen od vrste in lastnosti nanovlakn, na katerih rastejo,
- je celični odziv tudi posledica razlik v genskem izražanju preiskovanih celic,
- lahko z metodo elektrostatskega sukanja v nanovlakna vgradimo biološke makromolekule, ne da bi pri tem vplivali na njihovo biološko aktivnost in tako dosežemo sinergističen učinek nanotopografije in vgrajene zdravilne učinkovine,
- so nanovlakna primerna za uporabo v tkivnem inženirstvu in sodobnih oblogah za rane.

Dosežke je objavil v znanstvenih revijah in predstavil na kongresih. Zaenkrat so najodmevnejši rezultati objavljeni v *European Polymer Journal* (2012, 48: 1374-1384), ki kažejo, da so polimerne raztopine primerne za elektrostatsko sukanje le takrat, kadar tvorijo prevodne nestrukturirane sisteme, ki izkazujejo bistveno večjo stopnjo plastičnosti kot elastičnosti tako v notranjosti raztopine kot na mejni površini. Doktorand je kot prvi dokazal, da interfacialne reološke lastnosti, v primerjavi z »bulk« reološkimi lastnostmi, izkazujejo bistveno boljšo napovedno vrednost za izvedbo biološkega odziva na celičnih linijah elektrostatskega sukanja.



V WoS bazi podatkov ima 11 enot, 9 izvirnih znanstvenih in 2 pregledna članka, vsi v revijah s faktorjem vpliva. Doslej je dosegel že 25 citatov in h-indeks 3 (dne 2.6.2014). Rezultate je predstavil tudi na številnih mednarodnih znanstvenih srečanjih. Doktorand Jan Pelipenko je med študijem pridobil znanje na UL in mednarodnih delavnicah, razvil spretnosti in kompetence za reševanje zahtevnih nalog. Poleg teh pa tudi samostojnost, kreativnost, vztrajnost in delavnost. Takoj po doktoratu se je zaposlil v farmacevtski družbi Lek d.d. kot samostojni raziskovalec v oddelku za razvoj farmacevtskih oblik.

**dr. Tina Trdan Lušin, mag. farm.**

## FARMAKOGENETSKI VIDIKI METABOLIZMA IN TRANSPORTA SELEKTIVNIH MODULATORJEV ESTROGENSKIH RECEPTORJEV

Mentor: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Somentorica: doc. dr. Barbara Ostanek, mag. farm.

Dr. Tina Trdan Lušin se je v okviru svoje doktorske disertacije podrobneje posvetila raziskavam transporta in metabolizma dveh zdravil, raloksifena in bazedoksifena, ki sta indicirani za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze in invazivnega raka dojke. Osnovni problem pri zdravljenju s temi zdravili je velika variabilnost plazemskih koncentracij učinkovin in njihovih metabolitov, s tem pa tudi velika variabilnost želenih in neželenih učinkov.

Doktorska disertacija je bila izvedena v zelo širokem obsegu in z zelo različnimi eksperimentalnimi pristopi, saj vključuje izolacijo raloksifena in sintezo bazedoksifena, razvoj bioanaliznih metod za spremljanje plazemskih koncentracij različnih kemijskih entitet, *in vitro* eksperimente za ugotavljanje metabolnih in transportnih lastnosti ter klinično študijo. Disertacija je dober primer translacijske medicine, za katero je značilno, da *in vivo* opaženo variabilnost pojasnjuje z *in vitro* eksperimenti. Predstavljeni multidisciplinarni pristop translacijskih raziskav je omogočil vpogled v kompleksen mehanizem farmakokinetike in farmakodinamike raloksi-

fena, vključno z vplivom polimorfizma genov, ki kodirajo za metabolne encime in prenašalce. Raziskava prinaša pomembno sporočilo, da bi lahko s pomočjo določitve genomskega označevalca pred aplikacijo zdravila predvideli odziv na zdravilo in tako prispevali k uvedbi terapije prilagojene posamezniku in s tem k bolj učinkovitemu in varnemu zdravljenju. Pri osteoporozi bi personalizirana terapija pomenila še posebno veliko, saj lahko učinkovitost zdravljenja preverimo šele po daljšem času, prav tako pa je daljši čas potreben tudi za pojav nekaterih neželenih učinkov.

V okviru teme doktorske disertacije je kandidatka do sedaj objavila osem člankov s prvim avtorstvom, od tega sedem v revijah s faktorjem vpliva, še dva članka v revijah s faktorjem vpliva pa sta v postopku sprejemanja.



# PREBRALI SMO ZA VAS SHORT PHARMA NEWS

UREDIL:

prof. dr. Borut Štrukelj,  
Lidija Gerzej, mag. farm.

## EMA IZDALA POZITIVNO MNENJE ZA ZDRAVILO DAKLINZA ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA HEPATITISA C

Okužba z virusom hepatitisa C je v Evropskem prostoru relativno pogosta, saj ocenjujemo, da je okuženih med 0,4% do 3,5 odstotkov vsega prebivalstva v Evropski uniji. Bolezen lahko poteka neopaženo več let, bolniki so večinoma tudi prenašalci virusa hepatitisa C. Do nedavnega je bilo standardno zdravljenje sestavljeno iz kombinacije interferona oziroma pegiliranega interferona in ribavirina, včasih pa so zdravljenju dodali še tretjo zdravilno učinkovino: inhibitor virusne NS3/4A proteaze. Poleg ekonomsko zahtevne kombinacije zdravil je ob redni uporabi prisotno še veliko neželjenih stranskih učinkov. Sedaj pa bo na voljo kombinacija novega razreda antivirusnih učinkovin, ki delujejo na protein NS5A, ki je nujen za virsuno podvojevanje. Inhibitor, ki prepreči širjenje virusa preko blokade podvojitve njegove genske zasnove, se imenuje daclatasvir in je izjemno učinkovit v kombinaciji z drugimi protivirusnimi učinkovinami. Izkazuje visoko varnost, učinkovitost, posebej pa poudarjajo, da ga bo možno uporabiti kot peroralni pripravek.

Vir:  
EMA Press Release, 27.6.2014

## BOTOKS PROTI DEPRESIJI

Le en subkutani odmerek botulinškega toksina, ki se uporablja v lepotne namene za odpravljanje obraznih gubic lahko izboljša težave z depresijo! Do teh ugotovitev so prišli že raziskovalci iz Hannovrske Medicinske fakultete po opazovanju učinkov botoksa na bolnike z močno izraženo, ponavljajočo, kronično depresijo. Učinek naj bi temeljil na dejstvu, da se psihično počutje izraža tudi z obraznimi mišicami, ki v primeru depresije s povratno zvezo možganom preko živčevja prenašajo negativno izraznost, kar vodi v začaran krog in še poslabša prvotno izraženo depresivno stanje. Ker toksini iz vrste *Clostridium botulinum* prekinejo pretok živčnega impulza, ki oživčuje obrazne mišice, te močne povratne informacije v možganih ni več. Da bi nedvoumno dokazali ta sicer opažen učinek, je skupina raziskovalcev pod vodstvom prof. Tillmann Krugerja iz klinike Asklepios Clinic North Oshsenzool v Hamburgu izvedla randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično študijo na tridesetih pacientih z močno izraženo depresijo. Bolniki so bili naključno razvrščeni v dve skupini: ena je dobila enkratni odmerek botulinškega toksina, druga pa fiziološko raztopino, v obeh primerih subkutano. Kot merilo izboljšanja so upoštevali Hamiltonovo lestvico napredovanjem depresije (HAMD17). Že po enkratnem odmerku botulinškega toksina se je po šestih tednih stanje v skupini, ki je prejela odmerek botulinškega toksina, stanje izboljšalo za 47,1%, v primerjavi s placebo skupino, kjer so zasledili 9,2% izboljšanje. Raziskovalci poročajo, da je po 16. tedenskem zdravljenju razlika celo bolj izrazita in predlagajo, da bi se v smernice za zdravljenje depresije uvedlo enkratni odmerek botulinškega toksina, saj to predstavlja varno, učinkovito in izjemno ekonomično alternativo zdravljenje močne in ponavljajoče depresije.

Vir:  
*Medscape Medical News, Junij 2014, na osnovi: Kruger, Wollmer, Borenstein: American Psychiatric Association's Annual Scientific Meeting, Abstract NR3-030, MAY 4, 2014.*

## UPORABA KODEINA PRI OTROCIH – ŠE NAPREJ POD DROBNOGLEDOM EMA-E

Na zahtevo nemške agencije za zdravila bo Evropska agencija za zdravila nadaljevala s pregledovanjem zdravil, ki vsebujejo kodein in se uporabljajo za lajšanje prehlada

in kašlja pri otrocih, mlajših od 18 let. EMA se je predhodno z uporabo kodeina pri otrocih že ukvarjala in je že junija lani omejila uporabo kodeina pri otrocih za namen lajšanje bolečin. Zaradi tveganja za t.i. morfinsko toksičnost je priporočila, naj se kodein ne uporablja pri otrocih s stanji, kjer se lahko pojavijo težave z dihanjem. Kodein se lahko uporablja le pri otrocih, starejših od 12 let, za kratkotrajno blazenje zmerne bolečine, ki je druga protibolečinska zdravila ne olajšajo, kot npr. paracetamol ali ibuprofen. Kodein pa naj se sploh ne uporablja za lajšanje bolečin pri otrocih (0 – 18 let) po odstranitvi mandljev ali nosnih polipov zaradi sindroma obstruktivne apneje v spanju.

Kodein se v telesu s pomočjo encima CYP2D6 pretvori v morfin. Presnova kodeina v morfin pa poteka pri otrocih hitreje kot običajno, zato v krvi teh bolnikov raven morfina nevarno naraste in lahko povzroči depresijo dihanja.

Ker se enaka tveganja lahko pojavijo tudi pri uporabi kodeina za lajšanje kašlja in prehlada, bo Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance pri EMA preučil vse razpoložljive podatke o razmerju med koristjo in tveganjem teh zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje kašlja in prehlada pri otrocih, in izdal ustrezna priporočila.

Vir:  
EMA, *Sporočilo za javnost*, 11. april 2014

## POD VARNOSTNI DROBNOGLED EKSPETORANSA AMBROKSOL IN BROMHEKSIN

EMA je na zahtevo Belgije vzela pod drobnogled tudi zdravila, ki vsebujejo ambroksol in bromheksin. Omenjena zdravila so indicirana za olajševanje izkašljevanja in čiščenje dihalnih poti. Farmacevtske oblike za injiciranje pa se uporabljajo za zdravljenje motenj dihanja zaradi nerazvitih pljuč pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Pregled omenjenih učinkovin je sprožilo povečano število poročil o alergijskih reakcijah povezanih z ambroksolom, vključno z anafilaktičnim šokom ter poročil o resnih neželenih učinkih na koži. Belgijska agencija za zdravila tudi meni, da koristi uporabe ambroksola kot ekspektoransa pri otrocih mlajših od šest let, ne odtehtajo tveganj njihove uporabe pri tej skupini bolnikov. Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance pri EMA bo zato preučil vse razpoložljive podatke o

razmerju med koristjo in tveganjem teh zdravil in izdal ustrezna priporočila.

Ker se bromheksin v telesu v glavnem presnovi v ambroksol, so v pregled vključena tudi vsa zdravila z bromheksinom.

Vir:  
EMA, *Sporočilo za javnost*, 11. april 2014

## BI SE RAD(A) IZOGNIL(A) TVEGANJU ZA RAKA JETER? PELJEM TE NA KAVO!

Raziskovalci so nam postregli še z enim razlogom, zakaj imeti rad kavo. Dnevno uživanje kave, vsaj ene skodelice, lahko zmanjša tveganje za jetrnega raka, je pokazala raziskava, ki je bila predstavljena v okviru letnega srečanja Ameriškega združenja za raziskave raka v San Diegu. V raziskavo, ki se je pričela že v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, je bilo vključenih 180.000 odraslih različnih ras in narodnosti. Udeležence raziskave so povprašali glede uživanja kave in drugih življenjskih navad ter jih laboratorijsko spremljali glede hepatocelularnega karcinoma, ki je najpogostejši rak jeter. Po 18 letih, kolikor sedaj traja spremljanje, se je hepatocelularni rak razvil pri 498 udeležencih. Pri ljudeh, ki so navedli, da spijejo eno do tri skodelice kave na dan so ugotovili 29% zmanjšanje tveganja za jetrnega raka, v primerjavi s tistimi, ki so spili šest ali manj skodelic kave na teden. In kot kaže, več je bolje. Ljudje, ki so zaužili več kot štiri skodelice kave dnevno, se jim je tveganje zmanjšalo za 42%. Po podatkih Ameriškega združenja za raka v splošnem velja, da se bo rak jeter do konca življenja razvil pri enem na 81 moških in eni na 196 žensk. Z upoštevanjem rezultatov te raziskave pa ob pitju kave to tveganje pade na enega na 104 moških in eno žensko na 253 žensk. Pomemben je tudi podatek, da se je zaščitni učinek kave ohranil tudi, ko so upoštevali vpliv ostalih dejavnikov tveganja, tj. starost, spol, debelost, kajenje, uživanje alkohola in sladkorno bolezen. Omejitev raziskave je ta, da je bila zasnovana tako, da zgolj pokaže na povezavo, ne pa tudi da dokaže povezavo med konkretnim vzrokom in učinkom. Redni pivci kave imajo morda skupnega še kaj drugega, kar zmanjšuje tveganje za raka. Kakorkoli pa to ni prva raziskava, ki je odkrila povezavo med kavo in rakom. V reviji *Clinical Gastroenterology and Hepatology* so bili v lanskem letu predstavljeni rezultati pregleda 16 različnih študij, v katerih je sodelovalo več kot 3200 ljudi. Zaužitje več kot treh skodelic kave dnevno



lahko zniža tveganje za jetrnega raka do 50%, so pokazali rezultati. Po kakšnem mehanizmu naj bi kava zaščitno vplivala na jetra? Znanstveniki tega še ne vedo. Prav tako še ne vedo, katera učinkovina je odgovorna za zaščitni učinek. Ta rjav dišeč poživiljajoč napitek namreč poleg kofeina vsebuje še skoraj 100 drugih različnih učinkovin, od antioksidantov do polifenolov. Temna tekočina je poleg zaščite proti jetrnemu raku obetavna še na področjih raka glave in vratu, debelega črevesa in danke, raka prostate in mehurja, požiralnika, endometrija ter trebušne slinavke.

Vir:

1. *Novice MedlinePlus*, [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news/fullstory\\_145589.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/news/fullstory_145589.html) 9. april 2014
2. *American Association for Cancer Research*, *Sporočilo za javnost*, 9. april 2014

## ALI SO KORISTI ZDRAVLJENJA Z ANTIDEPRESIVI MORDA PODCENJENE?

V zadnjih 5 letih so vzklili dvomi o terapevtski učinkovitosti antidpresivov pri bolnikih z depresivnimi motnjami zaradi majhnih razlik v izboljšanju simptomov med antidpresivi in placebom v randomiziranih kontroliranih raziskavah. V nekaterih smernicah (npr. NICE, nemške smernice) se zato pri bolnikih z blago in zmerno depresijo namesto zdravljenja z zdravili zdaj kot pristop prvega reda priporoča raje psihoterapijo. V ugledni reviji *Lancet* se nekateri strokovnjaki sprašujejo ali morda ni šel skepticizem glede zdravil za zdravljenje depresije predaleč in že škodi bolnikom z depresijo, ker jim odreka zdravila.

Zdajšnji pristop za oceno kliničnega pomena antidpresivov naj bi bil zavajajoč iz večih vidikov. Upanje, ki ga vzbudi zdravljenje, je pomemben dejavnik pri zdravljenju depresije. V dvojno slepih raziskavah je upanje, ki ga vzbudi zdravljenje z zdravilom v preskušanju, manjše kot pri rutinskem zdravljenju zunaj raziskav, ker so bolniki negotovi, v katero skupino zdravljenja so vključeni. Po drugi strani pa je upanje pri bolnikih, ki dobivajo placebo, večje v primerjavi s tistimi, ki jih samo skrbno spremljajo, saj že tableta sama pomeni zdravilo. Oba ta dejavnika skupaj lahko zmanjšata razliko med učinkom antidpresiva in placeba v randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskavah v primerjavi z učinkom neprekritega zdravljenja v vsakdanjih okoliščinah. Bolniki brez ustreznega zdravstvenega zavarovanja naj bi bili zaradi možnosti brezplačnega zdravljenja bolj motivirani

za sodelovanje v raziskavah, raziskovalni centri pa zaradi finančnih razlogov bolj motivirani za vključevanje več bolnikov za krajše obdobje. Posledica je tako lahko vključitev občutnega deleža neprimernih bolnikov, ki manj upoštevajo navodila za zdravljenje, kar je drugi razlog, ki lahko vodi v manjšo velikost učinka. Zdravljenje v vsakdanji praksi pa omogoča prilagoditev zdravljenja z zdravili vsakemu posamezniku, tako glede izbire zdravil kot odmerjanja. Avtorja še navajata, da je ugotovljena velikost učinka v raziskavah depresije popolnoma primerljiva z velikostjo učinka drugih zdravil drugih terapevtskih področij (npr. inhibitorji protonske črpalke in triptani). Po drugi strani so koristi psihoterapije nesporni, čeprav so dokazi za njeno učinkovitost manj trdni kot za zdravila. Glavni razlog temu je, da je v raziskavah težko določiti kontrolne skupine oziroma nemogoče je narediti slepi preskus. Rezultat pri bolnikih v kontrolnih skupinah je pri raziskovanju psihoterapije še slabši, saj pride lahko celo do nocebo učinka in s tem lažnega povečanja razlike v učinku, saj se bolniki zavedajo, v katero testno skupino sodijo. Avtorja prispevka tako zaključujeta, da trenutni pristop verjetno podcenjuje zdravljenje depresije z zdravili in precenjuje vrednost psihoterapije. Hkrati smo v obdobju, ko bi radi zdravili že posameznike, ki imajo normalne čustvene reakcije na težke življenjske situacije, a brez kliničnih znakov depresije, kar morda za njih ni ustrežno. Pomembno je, da se ne ponuja zdravljenja napačnim bolnikom, ampak da se dosledno omogoči zdravljenje tistim, ki to res potrebujejo.

Vir:

*M Adli, U Hegerl: Do we underestimate the benefits of antidepressants? The Lancet, Vol 383, Issue 9926: 1361 - 1362, 19.4.2014*

## 10 NAJBOLJE PRODAJANIH ZDRAVIL PROTI RAKU V LETU 2013

Družba EvaluatePharma, ki trži novice in študije v povezavi s farmakoekonomskimi kazalci in trendi v globalnem in farmacevtsko razvitem trgu, je objavila seznam desetih najbolje prodajanih zdravilnih učinkovin za zdravljenje oziroma zmanjševanje napredovanja raka oziroma lajšanje težav zaradi agresivnega zdravljenja pri nekaterih rakavih obolenjih. Gre za pregled na svetovnem tržišču, ki pa se glede vrstnega reda posameznih učinkovin nekoliko razlikuje od trga do trga v razvitem svetu, a večjih razlik med trgi ni (tabela 1).

**Tabela 1:** Najbolje prodajane zdravilne učinkovine pri rakavih obolenjih ( v milijardah US \$)

Učinkovina	Prodaja v milijardah US \$	indikacija
Rituksimab	7,78	Ne-Hodgkinov limfom, kronična limfocitna levkemija
Bevacizumab	6,75	Kolorektalni, pljučni, ledvični rak, glioblastom
Trastuzumab	6,56	Rak dojke, tudi ezofagusa
Imatinib	4,69	Vrsta levkemij, gastrointestinalni raki
Pegfilgrastim	4,39	Nevtropenija zaradi kemo in radioterapije
Lenalidomid	4,28	Multipli mielom, limfomi, mielodisplastični sindrom
Pemetreksed	2,70	Pljučni rak
Bortezomib	2,61	Multipli mielom, limfomi
Cetuksimab	1,87	Kolorektalni rak, rak vratu in glave
Abirateron	1,70	Rak prostate

Vir:

*Medscape Medical News, junij 2014*



PREBRALI SMO ZA VAS

# IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA ACTIVITIES OF THE SOCIETY

AVTOR / AUTHOR:  
Julijana Kristl

## PRIZNANJA SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA 2014

Podeljevanje priznanj Slovenskega farmacevtskega društva z vsakokratnim izvirnim kulturnim programom je postalo najštevilčnejše družabno druženje članov SFD.

Letošnja podelitev priznanj je potekla v Tartinijevem gledališču v Piranu, 15. maja. Za podelitev društvenih priznanj v letu 2014 je tajništvo SFD prejelo en predlog za *Minařikovo* odličje in tri za *Minařikovo* priznanje:

- Predlog Tehnološke sekcije za podelitev Minařikovega odličja prof. dr. Stanetu Srčiču
- Predlog Ljubljanske podružnice za Minařikovo priznanje prof. dr. Samu Kreftu
- Predlog Sekcije kliničnih farmacevtov za Minařikovo priznanje Maji Petre, mag. farm. spec.
- Predlog Tehnološke sekcije za Minařikovo priznanje dr. Jerneju Zadniku

Vsi predlogi za podelitev Minařikovih priznanj so bili posredovani do 31. januarja 2014 in pred tem potrjeni na občnih zborih podružnic oz. sekcij.

Odbor je obravnaval in potrdil vse predloge, ki so bili popolni, utemeljitve pa dobro pripravljene in dovolj izčrpne. Skladno z razpisnimi pogoji in določili Pravilnika o podeljevanju društvenih priznanj je Odbor posamično ocenjeval uspešnost kandidatov. Predvsem je analiziral, kako in na katerih področjih farmacevtske stroke so se posamezni kandidati posebej izkazali z aktivnostmi izven primarnih delovnih obveznosti.

Minařikovo odličje in tri Minařikova priznanja je podelil predsednik SFD Matjaž Tuš, predsednica Odbora prof.dr. Julijana Kristl pa je slikovito predstavila dosežke in zasluge nagrajencev.



Prejemniki društvenih priznanj v letu 2014.

## MINAŘIKOVO ODLIČJE PROF. DR. STANE SRČIČ, MAG. FARM.

Profesor Stane Srčič je poznan kot široko razgledan strokovnjak in kooperativen sodelavec s toplim značajem. Sodi v vrh evropskih farmacevtskih tehnologov, učiteljev in raziskovalcev. S svojim celotnim opusom daje slovenski farmacevtski stroki nepogrešljiv pečat kot izjemen učitelj na vseh treh stopnjah farmacevtskega izobraževanja, osrednji steber trdnih farmacevtskih oblik v Republiki Sloveniji, posebno mesto pa ima tudi v svetovnem merilu.

Gimnazijo je zaključil na Ravnah na Koroškem, diplomiral, magistriral in doktoriral pa je na tedanjem Odseku za farmacijo Fakultete za naravoslovje in tehnologijo, Univerze v Ljubljani. Postdoktorsko se je v obdobju 1987-88 izpopolnjeval na Univerzi v Regensburgu v Nemčiji, pri znanem farmacevtskem tehnologu, profesorju Herbertu Rupprechtu. Kasneje je bil krajši čas na Univerzi v Liverpoolu, Velika Britanija. Akademsko karierno je pričel na Univerzi v Ljubljani najprej na mestu asistenta (1979-1985) pri svoji učiteljici prof. Jelki Šmid Korbar, nadaljeval kot docent (1985-1990) in izredni profesor (1990-1997), v naziv redni profesor za področje farmacevtske tehnologije pa je bil izvoljen leta 1997. Kot predstojnik je vodil Oddelek za farmacijo, Fakultete za naravoslovje in tehnologijo, Univerze v Ljubljani, od 1989-1991. Na Fakulteti za farmacijo UL je deloval kot prodekan za študijske zadeve v letih od 1996-2000, kot predstojnik pa je vodil Katedro za farmacevtsko tehnologijo v letih 2000-2003 ter od 2005-2013.



Stane Srčič med predavanjem

Dosežki prof. Staneta Srčiča so podoba njegovega skrajno zavzetega pedagoškega dela in ustvarjalnega raziskovanja, ki je bilo skozi iskanje tehnoloških novosti ves

čas usmerjeno v razvoj laboratorijev in znanj doma in komparativno rast, primerljivo s kolegi v Evropi in širše. Ob tem se je odzival na svetovni tehnološki razvoj in uvedel v farmacevtski študijski program predmete fizikalno farmacijo, industrijsko farmacijo in kakovost zdravil že leta 1995. V času Bolonjske reforme izobraževanja v Republiki Sloveniji je bil ključni nosilec in koordinator za pripravo gradiv in akreditacijskega postopka za magistrski študijski program Industrijska farmacija (2007), sedaj pa deluje kot prvi skrbnik tega programa. Opravljal je tudi funkcijo koordinatorja specializacij iz oblikovanja zdravil. Prof. Srčič je iskriv pedagog s širokim znanjem in izkušnjami. Njegova pedagoška uspešnost se kaže v številnih vlogah mentorja na dodiplomski (105) in podiplomski stopnji: pri 16 magistrskih, 5 specializacijah ter 13 doktoratih. Na pedagoškem področju s skupnimi predmeti na podiplomski stopnji in projekti povezuje tudi slovensko farmacijo in veterino.

Prof. Srčič je prehodil bogato raziskovalno pot v sklopu znanstveno raziskovalnega dela na širokem spektru farmacevtske tehnologije, vseskozi s poudarjeno osebno noto ter veliko voljo za napredek. Svoje ideje o novih raziskovalnih pristopih je udeleževal s skrbno izbrano nabavo tehnološke opreme in jo uvedel v raziskovalno ter pedagoško delo skupaj s svojimi doktorandi: prof. dr. Francem Vrečerjem, prof. dr. Janezom Kerčem, prof. dr. Odonom Planinškom, dr. Robert Piškom, dr. Andrijano Tivadar, dr. Natalijo Zajc, dr. Milo Božič, doc. dr. Rokom Dreuom, dr. Judito Širca, doc. dr. Biljano Janković, doc. dr. Ilijo Iličem, dr. Matevžem Luštrikom, asist. dr. Zoranom Lavričem, ter prof. dr. Edino Vranič in dr. Midhat Vehabovićem iz Sarajeva. Vsi ti njegovi doktorandi zasedajo danes pomembna in odgovorna delovna mesta doma ali v tujini. V slovenski farmacevtski raziskovalni prostor so skupaj uvedli analizne tehnike kot so diferenčna termična analiza, inverzna plinska kromatografija, mikroskopija na atomsko silo,  $^{14}\text{N}$  jedrska kvadropolna resonanca, nanoindentacija. Med tehnološkimi postopki so največ delali na področju vrtnično slojnih tehnologij v Wursterjevi komori, kjer so optimirali proces z modifikacijo strojne opreme in z računalniško simulacijo gibanja delcev v njej. Naslednji tehnološki proces, ki so ga intenzivno obdelovali je bil komprimiranje (tabletiranje) in raziskave z uporabo različni kompresijskih modelov. Izjemno pomembna so zgodnja raziskovalna dela na področju pelet, ker je iz tega izšla t.im. ljubljanska šola, katere znanje je bilo pomembno pri obeh slovenskih farmacevtskih proizvajalcih.



Profesor Srčič si je poleg mednarodne prepoznavnosti vsekozi prizadeval za aktivno povezovanje univerzitetnega okolja z industrijo (farmacevstvo in strojno), kar se odraža v izpeljavi številnih gospodarskih projektov ter implementaciji inovativnih idej v obliki domačih ter mednarodnih patentnih prijav (3) ter podeljenih patentov (5). Je tudi dobitnik zlatega priznanja Gospodarske zbornice Slovenije (2004). Je tisti strokovnjak iz akademskega okolja, ki gospodarstvu praktično nikoli ne zavrne pomoči in sodelovanja.

Izsledke raziskav je objavil skupaj s soavtorji v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva v več kot 110 raziskovalnih in preglednih znanstvenih člankih. V svojem delovanju kot univerzitetni učitelj je aktivno promoviral delovanje »slovenske tehnološke šole« v tujini (Srbiji, Bosni in Hercegovina, Nemčiji, Italiji, Madžarski, Češki, Slovaški, Poljski, Rusiji, Veliki Britaniji, Gruziji), predvsem na področju trdnih farmacevtskih oblik. Njegova mednarodna vpetost se odraža tudi v iniciaciji in vodenju številnih bilateralnih sodelovanj, CEEPUS mreže ter TEMPUS projektov. Na podlagi evropske prepoznavnosti je bila Katedra za farmacevtsko tehnologijo na FFA UL povabljen tudi v prestižni klub Pharmaceutical Solid State Research Cluster-a (PSSRC), ki združuje 11 evropskih farmacevtskih fakultet ter eno iz Nove Zelandije. Strokovno deluje že več kot desetletje na področju regulative zdravil za uporabo v veterinarski medicini na nacional-

nem in na najvišjem evropskem nivoju. Od leta 2004 je član Komiteja za registracijo zdravil v veterinarski medicini (CVMP, EMA) in tudi podpredsednik Komisije za znanstvene nasvete (SAWP) pri CVMP ter ekspert EMA-e. Je član uredniških odborov Pharmaceutical Technology Europe (od 2005) ter Recent Patents on Drug & Delivery Formulation (od 2007), v obdobjih 1996-2005 ter 1992-2000 pa je bil član uredniških odborov Acta Pharmaceutica in Farmaceutskega vestnika. Od 2013 je član znanstvenega svetovalnega telesa pri Research Center Pharmaceutical Engineering v Gradcu.

V okviru SFD je bil leta 1988 med ustanovitelji Tehnološke sekcije in bil njen prvi predsednik. Na številnih letnih simpozijih Tehnološke sekcije je sodeloval kot predsednik ali član strokovno organizacijskega odbora ali kot predavatelj. Profesor Stane Srčič je izjemna in vsestransko ustvarjalna osebnost, in je, ko je potrebno, kritičen ter nepopustljiv, predvsem pa je ustoličen klasik farmacevtske tehnologije z velikim entuziazmom za njen napredek. V svojem govoru je ob podelitvi tega odličja povedal, da je vselej delal in skrbel za ugled slovenske farmacije doma in na tujem. In še, da bo to počel tudi v prihodnje. Kot njegova dolgoletna kolegica verjamem in vem, da se temu cilju ne bo odrekel nikoli. Tudi zato je Minaříkovo odličje v letu 2014 prišlo v prave roke.



*Predsednica Odbora za podeljevanje društvenih priznanj Julijana Kristl, Stane Srčič in predsednik SFD Matjaž Tuš*



## MINAŘIKOVO PRIZNANJE PROF. DR. SAMO KREFT, MAG. FARM.



*Samo Kref na botanični ekskurziji Sekcije farmacevtskih tehnikov, Boč 2012*

Prof. dr. Samo Kref se je rodil v Ljubljani leta 1972, kjer se je tudi šolal vse do doktorata na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo leta 1999. Zaposlen je na UL FFA kot redni profesor za področje farmacevtska biologija in predstojnik katedre za farmacevtsko biologijo. Profesor Kref predava predmete farmacevtsko biologijo z genetiko (študij farmacije, od 2002), rastlinsko biokemijo (študij biokemije, od 2003) in od leta 2007 tudi zdravila v alternativni medicini in prehranska dopolnila. Ukvarja se predvsem z znanstvenim in strokovnim delom na področju zdravilnih rastlin, rastlinskih sekundarnih metabolitov, njihove analitike in biološke aktivnosti. Največ pozornosti posveča šentjanževki, ameriškemu slamniku, ajdi in buči. Pri svojem delu uporablja širok spekter pristopov od analize kemije prek sistemske botanike, morfologije rastlin, statistike, matematičnega modeliranja, molekularne in celične biologije, fiziologije do kliničnih raziskav. Od leta 2001 je bil mentor 5 doktorandov, 2 znanstvenim magistrandom, 82 diplomantom in 8 bolonjskim magistrandom, ter večkrat somentor. Na UL FFA je bil koordinator mednarodnega programa študentskih izmenjav ERASMUS v letih od 2003 do 2007.

Objavil je več kot 80 znanstvenih člankov v revijah z dejavnikom vpliva in več kot 70 strokovnih in poljudnih člankov v revijah Proteus, Herbika in drugih ter prispeval številna gesla v Enciklopediji Slovenije. Je soavtor člankov v knjigi Biološka zdravila, dveh gimnazijskih učbenikov Genetika in evolucija, in Spoznajmo gene in dedovanje. Plod njegovega širokega znanja je strokovna monografija Sodobna fitoterapija, pri kateri je sodeloval kot so-urednik in

avtor in jo je izdalo SFD leta 2013. Odziv strokovne in laične javnosti je presegel pričakovanja, kar samo zase govori o kakovosti knjige. Za pomembne dosežke v farmaciji je prejel Zoisovo priznanje novembra 2010.



*Predsednik SFD in Samo Kref*

Je aktiven član SFD, European Phytochemical Society, Prirodoslovnega društva Slovenije, Botaničnega društva Slovenije in drugih. Kot član Odbora za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) je sodeloval s Slovensko agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in Evropsko agencijo za zdravila (EMA) ter kot član Delovne skupine za pripravo monografij in list zdravilnih rastlin (MLWP).

S SFD aktivno sodeluje že od leta 2007 kot član organizacijskih odborov pri pripravi simpozijev ob rednih letnih skupščinah SFD, večkrat tudi v vlogi predavatelja in moderatorja okroglih miz. Prof. Kref se z veseljem odzove povabilom SFD za strokovno vodenje botaničnih ekskurzij tako za farmacevte kot farmacevtske tehnike.

Za nenehno odkrivanje in razglabljanje na področju farmacevtske biologije in za prodornost, s katero je dvignil zavedanje o farmacevtskem poznavanju zdravilnih rastlin, je prejemnik Minařikovega priznanja v letu 2014.



## MINAŘIKOVO PRIZNANJE MAJA PETRE, MAG. FARM., SPEC. KLIN. FARM.

Maja Petre roj. Kopič se je rodila v Mariboru, kjer je zaključila osnovno- in srednješolsko izobraževanje ter ga nadaljevala v Ljubljani. Študijski program farmacije je zaključila na UL FFA in se zaposlila kot magistra farmacije po končanem pripravništvu v Centralni lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (takrat še Splošni bolnišnici Maribor) leta 2003. Specialistični študij klinične farmacije je zaključila na Lekarniški zbornici Slovenije septembra 2010.



Maja Petre s kolegicami lekarnice UKC Maribor

Maja Petre je ob podpori direktorja lekarnice Silva Kodra aktivno pristopila k uvajanju klinične farmacije v UKC Maribor. S svojim strokovno prepoznanim delom je začela že leta 2007, ko je pristopila k sodelovanju z zdravniki v svojem delovnem okolju. Preboj in začetek rednega dela kliničnega farmacevta je bil na ortopedskem oddelku bolnišnice, tako da je prisostvovala vizitam in svetovala zdravnikom glede optimiziranja predpisovanja različnih kombinacij zdravil. Ta praksa se uveljavlja še danes, ko šteje skupina kliničnih farmacevtek že pet članic in sodelujejo tudi na nekaterih drugih oddelkih bolnišnice. Glas dobre klinične prakse se je hitro razširil po vsej Sloveniji in tudi širše, tudi zaradi njenih odmevnih nastopov v strokovni javnosti in v medijih.

Maja Petre sodeluje v dveh razvojnih projektih ZZZS z naslovom Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalec. Kot farmacevt svetovalec dela v Zdravstvenem domu Gornja Radgona, kjer ima zelo dobre rezultate. Zdravniki v njeno ambulanto redno tedensko naročajo in so jo sprejeli kot del svojega tima. S tem je bistveno prispevala k prepoznavnosti kliničnega farmacevta kot enakovrednega specialista tudi na primarnem nivoju zdravstvenega varstva.



Predsednica Odbora za podeljevanje društvenih priznanj, Maja Petre in predsednik SFD

Zaradi njenega znanja, izkušenj in uspehov je pogosto vabljena predavateljica različnih strokovnih srečanj farmacevtov, zdravnikov družinske medicine, medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v anesteziologiji, intenzivni terapiji in transfuziologiji, združenju ortopedov SZD in drugih zdravnikov specialistov. Nastopila je tudi na ESCP International Workshop Leuven v Belgiji leta 2012 in 1. Srečanju kliničnih farmacevtov Hrvaške v Zagrebu 2014. Razen navedenega je bila imenovana za področnega mentorja specializacije iz klinične farmacije (mentoriranje specializantov na kroženju) pri LZS in somentorica (delovna mentorica) diplomantom UL FFA.

Maja Petre je članica SFD od 2003, v tem mandatnem obdobju pa tudi predsednica Mariborske podružnice SFD. Kot pronicljiva izvajalka in predavateljica za klinično farmacijo na srečanjih SFD in v drugih zdravstvenih sredinah, je zaslužna prejemnica Minařikovega priznanja v letu 2014.

## MINAŘIKOVO PRIZNANJE DR. JERNEJ ZADNIK, MAG. FARM.

Dr. Jernej Zadnik, mag.farm., se je rodil v Novem mestu leta 1977, magisterij in doktorat znanosti pa mu je podelila Univerza v Ljubljani. Zaposlen je kot tehnolog na Oddelku za farmacevtsko tehnologijo v Krki, d.d., Novo mesto.

Že med študijem na Fakulteti za farmacijo se je včlanil v SFD. Dejaven je bil v Študentski sekciji SFD, bil njen turistični vodnik za vzhodne dežele, predvsem za Slovaško, Češko in Poljsko, organiziral in vodil je strokovne ekskurzije, pa farmacevtska silvestrovanja, brucovanja, smučarske izlete, ustanovil je Športno društvo študentov farmacije, izdelal prvi Zbornik študentov farmacije ter sodeloval pri naslednjih izdajah, v okviru študentskih izmenjav se je podal na spoznavanje študija v Beograd in Skopje, opravljal strokovno prakso v Kairu, bil poslanec Fakultete za farmacijo v študentskem parlamentu, član Izvršilnega odbora Univerzitetne športne zveze Ljubljana, delal je na Zavodu za mladinski turizem, pa še kaj.

Zavzetost dr. Zadnika na področju farmacevtske stroke v širšem smislu je vidna tudi po zaposlitvi. Nepogrešljive so bile njegove organizacijske sposobnosti za dobro izvedbo srečanj: pri organizaciji seminarja evropske mreže podiplomskih študentov farmacije - Galenos network, 2005, mednarodnega seminarja z naslovom "Granulation", katerega glavni organizator je bil APV, ki je prvič organiziral takšen dogodek v Sloveniji leta 2006, pri organizaciji strokovnih simpozijev Tehnološke sekcije SFD (2009, 2010 in 2012), pa tudi pri 4. BBBB konferenci na Bledu leta 2011 in satelitskih simpozijih SFD. Kot predsednik Tehnološke sekcije v letih 2009-2013 je skrbel tako za strokovno izobraževanje članov sekcije kot tudi za zagotavljanje finančne stabilnosti v sekciji, kar je omogočalo njeno nemoteno delovanje.

Poleg omenjenih aktivnosti je delovanje dr. Zadnika prepoznavno tudi na znanstvenem področju. Znanje in izkušnje pogosto deli med kolege s predavanji, kot na primer na 5th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology v Ljubljani, 2003, na simpoziju Tehnološke sekcije SFD, 2006, na številnih konferencah v tujini, ter je soavtor več objav v domačih in tujih znanstvenih revijah. Dr. Zadnik ima izrazit posluš za inovativnost. Že v času doktorskega študija je s soavtorji prejel nagrado GZS za inovacije, drugič pa je nagrado dobil leta 2012. Je tudi soavtor več patentov in patentnih prijav.



*Čestitke predsednika Republike Slovenije dr. Danila Türka ob podelitvi zlatega priznanja Gospodarske zbornice Slovenije za inovacijo ob Dnevu inovativnosti na Brdu pri Kranju, septembra 2012*

Dr. Zadnik je bil aktiven tudi na pedagoškem področju, kjer je bil somentor trem diplomantom Fakultete za farmacijo, svoje znanje in izkušnje pa uspešno prenaša na sodelovce v podjetju Krka, d.d., Novo mesto.

Dr. Jernej Zadnik je bil v svojem dosedanjem delu aktiven na številnih področjih tako v farmacevtski stroki kot izven nje. Delo, zamisli in dejavnosti so pustile na področjih, kjer se je udeleževal trajen pečat, ki se odseva tudi v njegovem Minařikovem priznanju.



*Predsednica Odbora čestita Jerneju Zadniku*





Stane Srčič, Julijana Kristl, Jernej Zadnik, Aleš Mrhar, Matjaž Tuš so z zanimanjem spremljali program igrake in šansonjerke Lare Jankovič



Bivši predsednik SFD, Gašper Marc, dekan Fakultete za farmacijo Borut Božič, Julijana Kristl

Čestitke po končani prireditvi



## 7. Simpozij Homeopatske sekcije

Sobota, 18. oktober 2014  
KEMOFARMACIJA v Ljubljani

# Homeopatija v avstrijskih lekarnah

*Dopoldan*

Ilse Muchitsch, mag.farm. – Austrian Chamber of Pharmacists

### HOMEOPATIJA V AVSTRIJSKIH LEKARNAH

*Popoldan*

Michael Stassinopoulos – VithoukasCompass homeopathy software

### SODOBEN HOMEOPATSKI RAČUNALNIŠKI PROGRAM

Predstavitev programa VithoukasCompass z delavnico

Moderatoriki: Dr. Maruša Hribar in Tanja Šegula

Dodatne informacije in prijava: [www.sfd.si](http://www.sfd.si)





**SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO**  
SLOVENIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY



University of Ljubljana  
Faculty of *pharmacy*

## Second Announcement

### **10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology**

TRANSLATION OF BASIC  
CONCEPTS INTO DRUG  
DELIVERY FOR SPECIFIC  
POPULATIONS

September 18 – 20, 2014  
Portorož, Slovenia



### **Satellite Symposium of CESPT 2014**

FUNCTIONALITY RELATED  
CHARACTERISTICS OF MATERIALS  
FOR CONTROLLED RELEASE

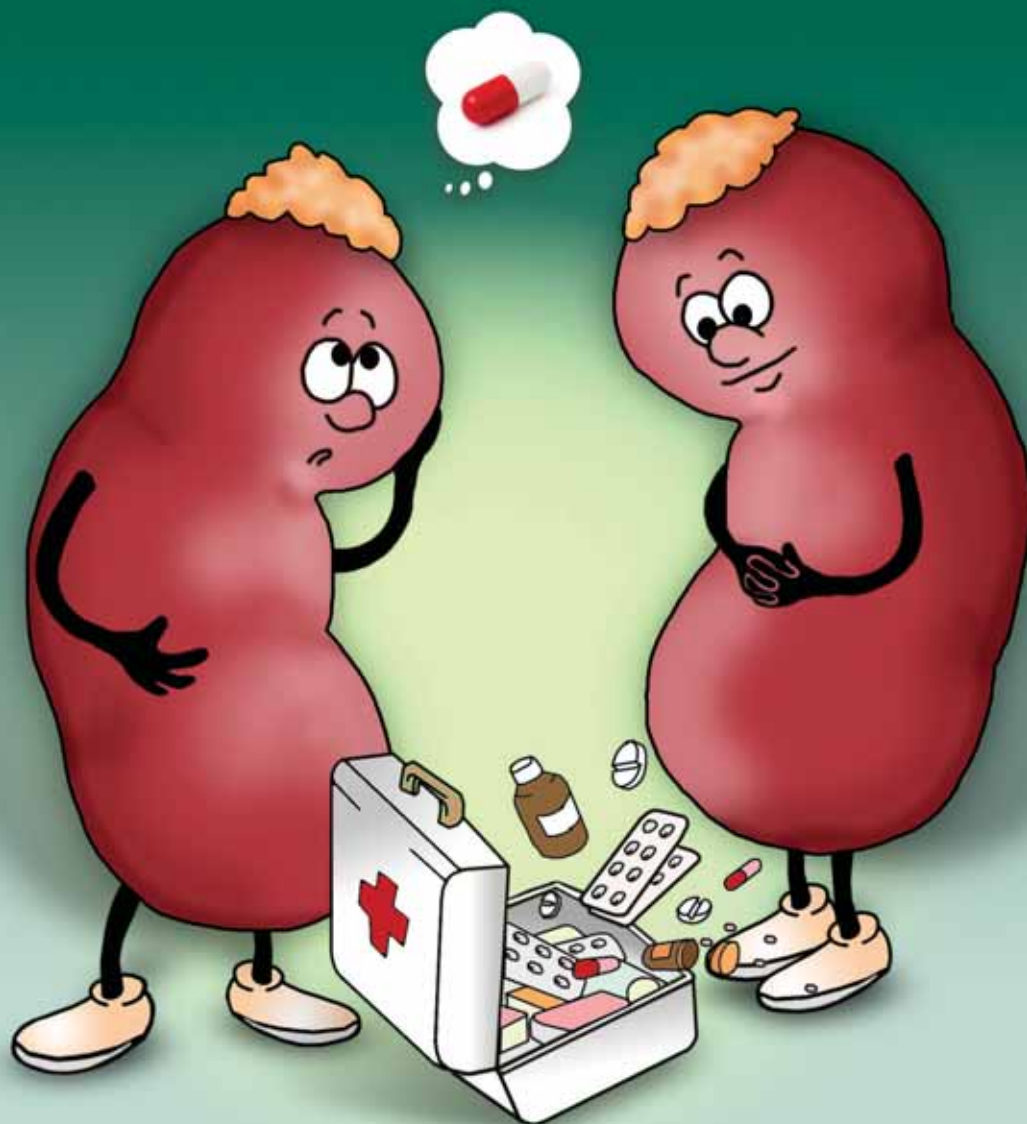
jointed with

8TH ANNUAL PSSRC -  
PHARMACEUTICAL SOLID STATE  
RESEARCH CLUSTER SYMPOSIUM



[www.cespt2014.org](http://www.cespt2014.org)

10. Dan slovenskih lekarn - 26. september 2014  
O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO  
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

# Ledvice in zdravila

Zdravilo je učinkovito in varno le, če ga pravilno uporabite.  
Posvetujte se s svojim farmacevtom v lekarni, če želite storiti več za svoje zdravje.



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE