

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5

OSREDNJA TEMA:  
MANJ ZNANE ZDRAVILNE RASTLINE

**Učinkovitost**  
**& varnost**  
**& 10 let kliničnih izkušenj<sup>1, 2</sup>**  
**& 2 novi indikaciji**



**AF<sup>2</sup>**



**OP<sup>2</sup>**



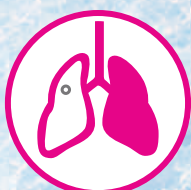
**AKS<sup>2</sup>**



**KB<sup>2</sup>**



**GVT<sup>2</sup>**



**PE<sup>2</sup>**



**PAB<sup>2</sup>**

**Več kot 45 milijonov bolnikov**  
**zdravljenih po vsem svetu<sup>2, 3</sup>**

AF, preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja;  
GVT, zdravljenje globoke venske tromboze in preprečevanje ponovne PE/GVT;  
PE, zdravljenje pljučne embolije in preprečevanje ponovne PE/GVT;  
OP, preprečevanje venske trombembolije pri odraslih bolnikih po načrtovani zamenjavi kolka ali kolena;  
AKS, akutni koronarni sindrom sekundarna preventiva;  
KB, preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo;  
PAB, preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s simptomatsko periferno arterijsko boleznijo.

Samo za strokovno javnost.



ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:  
Nina Kočevar Glavač

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

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

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

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

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

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

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

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

Osrednja tema zadnje letošnje številke Farmacevtskega vestnika je namenjena manj znanim zdravilnim rastlinam. Obseg tematike je združen v štirih prispevkih, izmed katerih so kar trije članki, ki so jih pripravili naši bodoči stanovske kolegice in kolega: Iva Bohte, Špela Gubič, Naja Bedek, Nina Markovič in Luka Hiti. Pedagoški delavci na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani vedno znova ugotovljamo, kakšen izjemen strokoven potencial predstavljajo študenti, ki bodo kmalu med nami, v naših kolektivih. Polni so entuziazma, željni znanja, želijo se uveljaviti in od stroke veliko pričakujejo. Ali jim ta pričakovanja tudi vsaj delno izpolnimo? Sam sem z velikim veseljem prebral njihove prispevke in se ob tem tudi nekaj novega naučil. Skratka, navdušili so me in upam, da boste tudi vi, bralci in bralke Farmacevtskega vestnika to navdušenje delili z menoj. Četrty prispevek v sklopu manj znanih zdravilnih rastlin je pripravila dr. Mateja Lobe Prebil, dr. vet. med, ki se tudi sicer poklicno ukvarja z izvlečki zdravilnih rastlin in prehranskih dopolnil. O tem, kaj je prehranska genomika, več zveemo v članku kolegic z Biotehniške fakultete Univerze v Ljubljani, kjer opisujejo vpliv hrane in prehranskih dopolnil na DNA in obratno ter kako genotipi posameznikov različno vplivajo na metabolizem prehranskih komponent. Asistentka Ana Janežič je s sodelavci pripravila izvirni znanstveni članek o zdravljenju z zdravili in urejenosti bolezni ter kakovosti bolnikov z astmo in kronično obstruktivno boleznijo, prav tako pa sta v rubriki izvirnih znanstvenih člankov Katarina Kraner in prof. dr. Aleš Obreza pripravila zanimiv izvleček iz knjige »Farmacevtska dognanja iz leta 1804«. V naravi je veliko primerov učinkovin, ki nam lahko služijo kot vir spojin vodnic v farmacevtski kemiji, o čemer piše doc. dr. Nace Zidar. Sodobni, visokozmogljivi sistemi reševanja novih naravnih spojin bodo tudi v prihodnje prinesli nove potencialne zdravilne učinkovine.

Verjamem, da vam bo ta številka Farmacevtskega vestnika še dodatno popestrila prihajajoče praznike.

Dovolite mi, da vsem bralkam in bralcem Farmacevtskega vestnika in članom Slovenskega farmacevtskega društva v imenu uredništva zaželim mirne, lepe in vesele praznike in smel korak v novo leto.

Prof. dr. Borut Štrukelj  
Odgovorni urednik



## VSEBINA / CONTENT

### ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 321** Ana Janežič, Tina Morgan, Igor Locatelli, Mitja Kos  
Zdravljenje z zdravili, urejenost bolezni in kakovost življenja bolnikov z astmo in KOPB v Sloveniji  
*Medication use, disease control and quality of life among patients with asthma and COPD in Slovenia*
- 329** Katarina Kraner, Aleš Obreza  
Iz zakladnice Slovenskega farmacevtskega društva: knjiga Farmacevtska dognanja iz leta 1804  
*From the treasury of the Slovenian Pharmaceutical Society: Pharmaceutische Erfahrungen from 1804*

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 335** Nace Zidar  
Naravne spojine kot viri spojin vodnic v farmacevtski kemiji  
*Natural compounds as sources of lead compounds in drug discovery*
- 341** Iva Bohte  
Indijska bosvelija – indijska zdravilna rastlina s tradicijo in dokazi  
*Boswellia serrata – Indian medicinal plant with tradition and evidence*
- 347** Mateja Lobe Prebil  
Uporaba navadne konopljike pri obolenjih ženskega reproduktivnega sistema  
*Use of Vitex agnus-castus in women's reproductive system disorders*
- 352** Špela Gubič, Luka Hiti  
Pregled uporabe mace (*Lepidium meyenii*) pri različnih zdravstvenih stanjih  
*Overview of maca (Lepidium meyenii) uses in different health conditions*
- 359** Naja Bedek, Nina Marovič  
Vražji krempej – kako dobro ga poznamo?  
*Devil's Claw – How well do we know it?*
- 364** Kaja Zevnik, Petra Štravs, Polona Jamnik  
Prehranska genomika  
*Nutritional genomics*

### PREDSTAVITEV KNJIGE

- 371** Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem

- 373** NOVICE IZ SVETA FARMACIJE



# ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI, UREJENOST BOLEZNI IN KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV Z ASTMO IN KOPB V SLOVENIJI

## MEDICATION USE, DISEASE CONTROL AND QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS WITH ASTHMA AND COPD IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

Ana Janežič<sup>1</sup>, Tina Morgan<sup>2</sup>,  
Igor Locatelli<sup>1</sup>, Mitja Kos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra  
za socialno farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo  
Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) spadata med najpogostejše kronične pljučne bolezni. V

## POVZETEK

V presečno raziskavo, izvedeno v zunanjih lekarnah po Sloveniji, smo vključili 292 bolnikov, od tega 77 % z astmo, 16 % s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ter 6 % z astmo in KOPB. Tehnika inhaliranja pri večini bolnikov (70 %) ni bila povsem ustrezna, najpogostejše napake smo opazili pri pripravi vdihovalnika, izostanku poudarjenega izdih pred pričetkom inhaliranja ter neustreznem vdihu iz vdihovalnika. Slaba četrtnina (23 %) bolnikov z astmo in/ali KOPB je pri zdravljenju slabo sodelovala. Pri 38 % bolnikov z astmo bolezen ni bila nadzorovana in pri 31 % bolnikov s KOPB je imela bolezen velik vpliv na njihovo življenje. Posebej slabi urejenost bolezni in kakovost življenja so imeli bolniki z astmo in KOPB. V obdobju enega leta je akutno poslabšanje bolezni doživelo 25 % bolnikov z astmo in/ali KOPB. Sodelovanje pri zdravljenju je pri bolnikih z astmo vplivalo na nadzor bolezni in kakovost življenja, česar pa nismo uspeli pokazati pri bolnikih s KOPB.

## ABSTRACT

A cross-sectional study in Slovenian community pharmacies included 292 patients of which 77% had asthma, 16% had COPD, and 6% had asthma and COPD. Majority of patients (70%) had incorrect inhalation technique. The most frequent errors were observed in the incorrect preparation of the inhaler, failure to exhale prior inhalation and inappropriate inhalation. Approximately a quarter (23%) of patients with asthma and/or COPD had low medication adherence. In 38% of patients with asthma the disease was not controlled and in 31% of patients with COPD the disease had a high or very high impact on their life. Disease control and quality of life were especially poor in patients with asthma and COPD. Over a period of one year, 25% of patients with asthma and/or COPD experienced acute exacerbation of the disease. Medication adherence in patients with asthma influenced disease control and quality of life. However, we did not manage to show that in patients with COPD.

Sloveniji je prevalenca astme med odraslimi, starimi od 18 do 65 let, ocenjena na 16 % (1), KOPB pa približno 3 % (2). Zanju je značilna obstrukcija dihalnih poti ter kratka sapa, kašelj in izkašljevanje (3). Cilj zdravljenja astme je doseči urejenost bolezni, ki pomeni odsotnost dnevnih in nočnih simptomov ter omejitev bolnika zaradi astme ter preprečiti akutna poslabšanja bolezni. Zdravila za zdravlje-

nje astme delimo na preprečevalce in olajševalce. Preprečevalci (inhalacijski glukokortikoidi, antagonisti levkotrienskih receptorjev) imajo protivnetni učinek in jih bolnik prejema vsakodnevno v najmanjšem odmerku, ki ohranja astmo urejeno (4, 5). Inhalacijski glukokortikoidi predstavljajo temelj zdravljenja astme, slabo sodelovanje pri zdravljenju z njimi pa je povezano s slabšim nadzorom astme, pogostejšimi hospitalizacijami in povečanim tveganjem za smrt zaradi akutnih zapletov bolezni (6, 7). Dolgodelujoče bronhodilatatorje (dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta 2 in antiholinergiki) bolniku predpišemo v kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi, v kolikor zgolj s slednjimi ne dosežemo urejenosti astme. Olajševalce (kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2) uporabljamo po potrebi ob nastopu respiracijske simptomatike (4).

Cilj zdravljenja KOPB je preprečevanje napredovanja in poslabšanj bolezni, ublažitev simptomov, izboljšanje telesne zmogljivosti in zdravstvene kakovosti življenja ter zmanjševanje umrljivosti. Za zdravljenje KOPB v veliki meri uporabljamo enaka zdravila kot pri bolnikih z astmo, a jih zaradi razlik v patofiziologiji in klinični sliki predpisujemo bistveno drugače. Kot vzdrževalno zdravljenje KOPB za redno jemanje predpisujemo predvsem bronhodilatatorje, in sicer kratko- in dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta 2, teofilin in antiholinergike. Inhalacijski glukokortikoidi so učinkoviti le pri delu bolnikov s težjo obliko KOPB in pogostimi poslabšanji (3).

Najpogosteje so zdravila za zdravljenje astme in KOPB v farmacevtskih oblikah za inhaliranje, tj. v različnih vrstah vdihovalnikov. Te v grobem delimo v dve skupini, vdihovalnike na potisni plin (pršila) in vdihovalnike s suhimi praški, ki so lahko enoodmerni ali večoodmerni. V primerjavi s peroralno terapijo vdihovalniki omogočajo učinkovito dostavo učinkovine v pljuča ob manjšem tveganju za sistemske neželene učinke, vendar le v primeru, da bolnik vdihovalnik uporabi na ustrezen način (5). Vdihovalniki se med seboj razlikujejo glede na vrsto naprave, farmacevtsko obliko zdravila, velikost delcev in hitrost pretoka delcev iz vdihovalnika v respiratorne poti ter kompleksnost uporabe vdihovalnika. Individualne bolnikove preference in zahtevnost uporabe vdihovalnika lahko vplivajo ne le na učinkovitost dostave zdravila v pljuča, temveč tudi na sodelovanje pri zdravljenju in urejenost bolezni (5).

Namen raziskave je ovrednotiti zdravljenje bolnikov z astmo oz. KOPB v Sloveniji z vidika njihove uporabe zdravil, in sicer tehnike inhaliranja in sodelovanja pri zdravljenju, kot tudi ugotoviti, kakšni sta urejenost bolezni in kakovost življenja pri teh bolnikih. Dodatno smo želeli ugotoviti povezavo med

sodelovanjem pri zdravljenju in urejenostjo bolezni oziroma kakovostjo življenja pri bolnikih z astmo in KOPB.

## 2 METODE

V septembru 2014 in februarju 2015 smo izvedli presečno raziskavo v 16 zunanjih lekarnah po Sloveniji. Lekarniški farmacevti so med izdajo zdravil k sodelovanju v raziskavi povabili bolnike, ki so ustrezali naslednjim vključitvenim kriterijem: (a) starost vsaj 12 let, (b) sposobnost komuniciranja v slovenskem jeziku, (c) so potrdili, da imajo astmo in/ali KOPB in (d) so imeli predpisano vsaj eno zdravilo za zdravljenje astme ali KOPB. Dodaten vključitveni kriterij za ovrednotenje sodelovanja pri zdravljenju je bil predpis terapije za redno jemanje. Raziskovalec je v nadaljevanju v pogovoru z bolnikom zbral demografske podatke ter informacije o terapiji, in sicer spol, starost, stan (živi sam ali ne), stopnjo izobrazbe, trenutni kadilski status, kako dolgo se že zdravi zaradi astme/KOPB in katera zdravila prejema v ta namen ter število zdravil, namenjenih zdravljenju drugih sočasnih bolezni.

Informacije o diagnozi smo pridobili tudi s strani izbranih osebnih zdravnikov bolnikov, ki so v to privolili (polovica bolnikov). Diagnoza v zdravstveni dokumentaciji se je skladala s poročano s strani bolnika v 90 % pri bolnikih z astmo in v 86 % pri bolnikih s KOPB.

Sodelovanje pri zdravljenju smo ovrednotili s pomočjo vprašalnika *Morisky Medication Adherence Scale* z 8 postavkami (MMAS-8) (8-10). Bolnike, ki so dosegli skupno število točk <6, smo kategorizirali kot slabo sodelujoče, tiste s 6 do <8 točkami kot srednje sodelujoče in bolnike z 8 točkami kot dobro sodelujoče (10).

Podatke o urejenosti bolezni smo pridobili neposredno od bolnika na podlagi vprašalnika o nadzoru bolezni in vprašanja o tem, ali je v zadnjem letu doživel akutno poslabšanje bolezni, ki je zahtevalo obisk urgentne ambulante, sprejem v bolnišnico ali terapijo s peroralnim glukokortikoidom. Za oceno nadzora bolezni smo za astmo uporabili vprašalnik *Asthma Control Test* – ACT (<20 točk slab nadzor, ≥20 točk dober nadzor, 25 točk popoln nadzor) (11), za KOPB pa vprašalnik *COPD Assessment Test* – ACT (<10 točk majhen, 10-20 točk srednji, 21-30 velik in 31-40 točk zelo velik vpliv bolezni) (12). Kakovost življenja smo določali s pomočjo vprašalnika *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), ki vrednoti z zdravjem povezano

kakovost življenja, specifično pri bolnikih s pljučnimi boleznimi. Rezultati vprašalnika se delijo nad tri domene, in sicer simptome (*symptoms*), oviranost pri dnevnih aktivnostih (*activity*) in psiho-socialni vpliv bolezni na bolnika (*impact*). Skupno število točk variira od 0 do 100, manjše število točk izraža boljše kakovosti življenja (13). Akutno poslabšanje astme oz. KOPB smo opredelili kot poslabšanja bolezni, ki je zahtevalo obisk urgence, sprejem v bolnišnico ali peroralno terapijo z glukokortikoidom. Omejili smo se na prisotnost takšnega dogodka v obdobju enega leta pred vključitvijo v raziskavo.

Tehnike inhaliranja smo ovrednotili na podlagi bolnikovega prikaza uporabe inhalatorja s pomočjo seznamov, ki so opredeljevali ključne korake tehnike inhaliranja. Seznami so nastali na podlagi sistematičnega pregleda literature in povzetkov glavnih značilnosti zdravil za zdravljenje astme in/ali KOPB (14) ter so bili pripravljene specifično za posamezni tip vdihovalnika. Raziskovalci, ki so vrednotili tehniko inhaliranja, so bili za to posebej usposobljeni tekom teoretičnega in praktičnega izobraževanja. V raziskavi smo ovrednotili uporabo pršil (z raztopinami in suspenzijami) in vdihovalnikov s suhim praškom (turbuhaler, twisthaler, diskus ter enoodmerna vdihovalnika: handihaler in breezhaler). Pri posameznih vdihovalnikih smo ovrednotili različno

število korakov, zato smo z namenom primerjave pravilnosti tehnike inhaliranja med različnimi vrstami vdihovalnikov posamezne korake tehnike združili v osem elementov. Element smo upoštevali kot pravilno izveden le v primeru, da so bili ustrezno izvedeni vsi koraki tega elementa.

Raziskavo je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko. Raziskovalec je bolniku pred vključitvijo v raziskavo predstavil namen in potek raziskave ter koristi sodelovanja v raziskavi. Vsak bolnik je podal pisni pristanek k sodelovanju, v primeru mladoletne osebe je to storil bolnikov zakoniti zastopnik.

## 3 REZULTATI IN RAZPRAVA

### 3.1 ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

V raziskavi je sodelovalo 292 bolnikov, od tega 77 % z astmo, 16 % s KOPB ter 6 % z astmo in KOPB. Značilnosti vključenih bolnikov prikazuje preglednica 1. Med bolniki s KOPB oz. astmo in KOPB so, za razliko od tistih z astmo, prevladovali moški, višja je bila tudi povprečna starost v pri-

**Preglednica 1:** Značilnosti bolnikov v raziskavi.

**Table 1:** Patient characteristics.

	Astma (N = 226)	KOPB (N = 48)	Astma in KOPB (N = 18)
Spol (% moških)	42,5	64,6	77,8
Starost (povprečje)	54,3	69,3	71,5
Izobrazba (%)			
Osnovnošolska	25,2	10,4	27,8
Srednješolska	59,3	72,9	66,7
Visokošolska	15,5	16,7	5,6
Sobivanje z vsaj 1 osebo (%)	78,2	81,3	66,7
Trenutni kadilski status (% kadilcev)	18,8	31,3	5,6
Trajanje zdravljenja astme/KOPB (%)			
prvič	1,3	4,2	0
manj kot 1 leto	10,7	14,6	0
1-5 let	30,7	43,8	27,8
6-10 let	19,6	20,8	27,8
več kot 10 let	37,8	12,5	44,4
Število zdravil za zdravljenje sočasnih bolezni (povprečje)	2,6	3,0	6,3
Načrt akutnega poslabšanja (%)	14,4	9,1	37,5

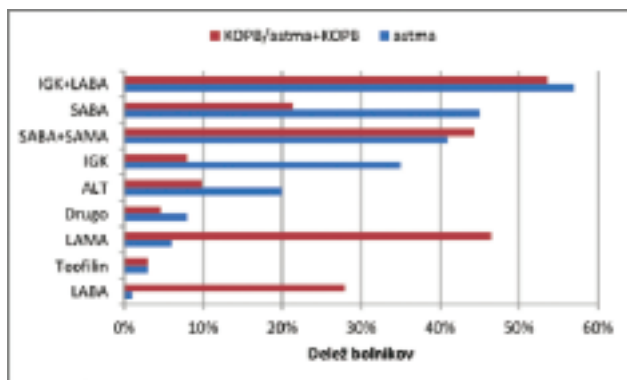


merjavi z bolniki z astmo. Med vključenimi bolniki so prevladovali osebe z osnovnošolsko ali srednješolsko izobrazbo. Delež oseb z visokošolsko izobrazbo je bil posebej nizek v skupini bolnikov z astmo in KOPB, saj je šlo v povprečju za starejše osebe. Večina vključenih bolnikov je terapijo astme in/ali KOPB prejela dlje časa, več kot tretjina bolnikov se je zdravila več kot 10 let. Delež kadilcev med bolniki z astmo in KOPB je bil bistveno nižji kot v ostalih dveh skupinah bolnikov.

### 3.2 ZNAČILNOSTI TERAPIJE ASTME OZ. KOPB

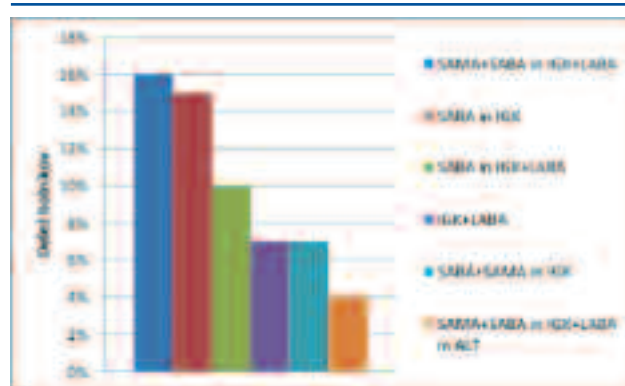
Bolniki so v povprečju prejeli dve zdravili za zdravljenje astme oz. KOPB. Večina bolnikov z astmo (92 %) je prejela inhalacijske glukokortikoide (slika 1), v več kot polovici primerov v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta 2. Večina bolnikov z astmo (86 %) je imela predpisano tudi olajševalec, bodisi le kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta 2 ali le-tega v kombinaciji s kratkodelujočim antiholinergikom (slika 2). Bolniki s KOPB oz. astmo in KOPB so pogosteje prejeli dolgodelujoče bronhodilatatorje (slika 1), inhalacijski glukokortikoidi so bili v večji meri predpisani bolnikom s sočasno astmo ali težjo obliko KOPB in pogostimi poslabšanji.

*IGK: Inhalacijski glukokortikoid, IGK+LABA: Inhalacijski glukokortikoid in dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (fiksna kombinacija), ALT: Antagonist levkotrienskih receptorjev, SABA: Kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, SABA+SAMA: Kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 in kratkodelujoči antiholinergik (fiksna kombinacija), LABA: Dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2,*



Slika 1: Skupine zdravil za zdravljenje astme oz. KOPB (N = 292).

Figure 1: Classes of medicines for asthma or COPD treatment (N=292).



Slika 2: Najpogosteje predpisana terapija pri bolnikih z astmo v raziskavi (N = 226). Slika prikazuje tiste kombinacije, ki so bile predpisane vsaj 5 % bolnikom.

Figure 2: Most commonly prescribed asthma therapy to patients enrolled in the study (N=226). The figure shows the combinations prescribed to at least 5 % of asthma patients.

*LAMA: Dolgodelujoči antiholinergik, Drugo: npr. nosni glukokortikoidi, antihistaminiki.*

*SAMA+SABA in IGK+LABA (2 zdravili): Kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 in kratkodelujoči antiholinergik (fiksna kombinacija) ter inhalacijski glukokortikoid in dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (fiksna kombinacija), SABA in IGK (2 zdravili): Kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 in inhalacijski glukokortikoid, SABA in IGK+LABA (2 zdravili): Kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 ter inhalacijski glukokortikoid in dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (fiksna kombinacija), IGK+LABA (1 zdravilo): Inhalacijski glukokortikoid in dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (fiksna kombinacija), SABA+SAMA in IGK (2 zdravili): Kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 in kratkodelujoči antiholinergik (fiksna kombinacija) ter inhalacijski glukokortikoid.*

### 3.3 TEHNIKE INHALIRANJA

Pri večini bolnikov prikazana tehnika inhaliranja ni bila ustrezna, 70 % jih je pri uporabi vdihovalnika naredilo vsaj eno napako. Najpogostejše napake pri uporabi inhalatorjev smo zabeležili pri pripravi vdihovalnika, izostanku poudarjenega izdihava pred pričetkom inhaliranja ter nepravilno izvedenem vdihu (preglednica 2), kar je v skladu z izsledki tujih raziskav (15, 16). Pri pripravi vdihovalnika so bolniki pogosto naložili odmerek v nepravilnem položaju vdihovalnika. Napaka je bila posebej pogosta pri bolnikih, ki upo-



rabljajo diskus (87 %). Pršila so nekateri bolniki pozabili pre-tresti (velja za tista, ki vsebujejo suspenzijo) oz. razpršiti v prazno ob prvi uporabi. Težko sicer ocenimo pomen neustrezne priprave vdihovalnika, saj literatura glede vpliva teh napak na dostavo učinkovine v pljuča ni enotna (17, 18). Izostanek poudarjenega izdih pred pričetkom vdih smo opazili pri 31–45 % bolnikov. Poudarjen izdih je ne glede na vrsto vdihovalnika ključen za dovolj globok vdih, ki omogoči ustrezno dostavo zdravila v pljuča. Neustrezen vdih je bil pogostejši pri pršilih (51 % bolnikov). Vdih pogosto ni bil dovolj počasen in dolg ali pa bolniki le-tega niso ustrezno uskladili s sproženjem odmerka na vdihovalniku. Sinhronizacijo vdih in sproženja odmerka kot glavni izziv uporabe pršil izpostavlja tudi raziskava Girauda in sod., ki poroča neustrezno koordinacijo vdih in odmerka pri tretjini bolnikov ter kaže na pomemben vpliv te napake na urejenost astme (15). Iz tega razloga je pri bolnikih s pršili, ki imajo težave s koordinacijo (npr. otroci ali starejši odrasli), priporočljiva uporaba buče. Uporaba slednje zmanjša hitrost aerosola iz pršila, kar izboljša dostavo zdravila v pljuča. Poleg tega zmanjšuje odlaganje večjih delcev aerosola v ustni votlini in žrelu, kjer lahko povzročajo lokalne neželene učinke (19). Nekoliko manj težav smo zabeležili pri vdihovalnikih s suhimi praški, ki zahtevajo razmeroma hiter in močan vdih. Tretjina bolnikov z diskusom je element vdih izvedla nepravilno, medtem ko je bila pri drugih vdihovalnikih ta napaka manj pogosta. Hitrost vdih tudi pri inhalatorjih s suhimi praški pomembno vpliva na dostavo v pljuča. V primeru diskusa se pri hitrosti vdih 60–90 L/min

dostavi 92–93 % odmerka, delež pa pade na 76 % ob zmanjšanju hitrosti vdih na 30 L/min (20).

### 3.4 SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU

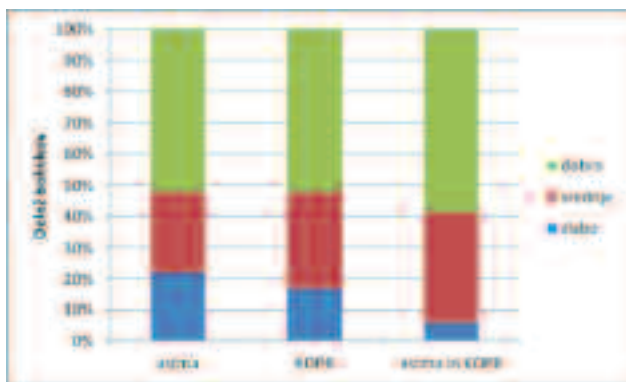
Pri zdravljenju je dobro sodelovalo 53 % bolnikov, srednje 24 %, slabo sodelujočih je bilo 23 %. Najbolje so pri zdravljenju sodelovali bolniki z astmo in KOPB, sledili so tisti s KOPB, najslabše so v povprečju sodelovali bolniki z astmo (slika 3). Sodelovanje pri zdravljenju je primerljivo s podatki iz Turčije, kjer je bil delež sodelujočih (dobro in srednje) 74 % (21), medtem ko so v multicentrični raziskavi v azijskih državah beležili slabše sodelovanje bolnikov, delež dobro in srednje sodelujočih je znašal 53 % (22). Še nižji delež sodelujočih je pokazala raziskava v ZDA (44 %), vendar pa je bil vključen vzorec bolnikov s podeželja s slabšim dostopom do sistema zdravstvenega varstva (23). Vprašalnik MMAS-8 omogoča tudi pridobitev informacije o tem, ali so bolniki odmerke zdravil za zdravljenje astme oz. KOPB izpuščali namerno ali nenamerno. Analiza odgovorov je pokazala, da sta bila prisotna oba vidika nesodelovanja, saj sta bila najpogostejša razloga pozabljivost (nenamerno nesodelovanje) in prekinitev jemanja zdravil, kadar bolnik ni imel težav z dihanjem (namerno nesodelovanje). Raziskava je pokazala tudi, da med bolniki z astmo pri zdravljenju slabše sodelujejo mlajši in bolniki, ki kadijo. Kadilci so imeli 3,7-krat večje obete za slabo sodelovanje v primerjavi z nekadilci ( $p = 0,003$ ), z zmanjšanjem starosti za 10 let pa so se 1,4-krat povečali obeti za slabo sodelovanje ( $p = 0,002$ ).

**Preglednica 2:** Delež bolnikov, ki so pravilno izvedli posamezni element tehnike inhaliranja glede na vrsto vdihovalnika\*.

**Table 2:** Proportion of patients with correctly performed elements of inhalation technique among different inhaler device types.

Element tehnike inhaliranja	Pršilo raztopina (N = 127)	Pršilo suspenzija (N = 95)	Diskus (N = 78)	Turbuhaler (N = 61)	Twisthaler (N = 18)	1-odmerni suhi praški (N = 65)
Ustrezno pripravi vdihovalnik	54 %	65 %	13 %	67 %	72 %	95 %
Poudarjen izdih	69 %	61 %	55 %	68 %	65 %	55 %
Izdih mimo vdihovalnika	80 %	82 %	75 %	78 %	65 %	69 %
Ustnik tesno objame z ustnicami	82 %	81 %	95 %	97 %	100 %	97 %
Ustrezno vdahne	49 %	52 %	65 %	89 %	94 %	78 %
Zadrži sapo nekaj sekund	79 %	94 %	73 %	84 %	94 %	80 %
Izdih mimo vdihovalnika	94 %	100 %	91 %	95 %	100 %	94 %
Zapre vdihovalnik	98 %	97 %	86 %	98 %	94 %	94 %

\* Opomba: V preglednici so zajeti vsi bolniki, ne glede na diagnozo. Večina bolnikov je prikazala uporabo več različnih vdihovalnikov. Zeleno so obarvana polja, kjer delež bolnikov z ustrezno izvedenim elementom tehnike znaša vsaj 75 %, rumena barva predstavlja delež bolnikov 50–74 % in rdeča barva delež pod 50 %.



Slika 3: Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili pri bolnikih z astmo, KOPB oz. astmo in KOPB (N = 282).

Figure 3: Medication adherence among patients with asthma, patients with COPD and patients with asthma and COPD (N=282).

### 3.5 ZDRAVSTVENI IZIDI PRI BOLNIKIH Z ASTMO IN/ALI KOPB

Skupni seštevek ACT je variiral med 5 in 25 točkami (mediana 17 točk; N = 232). Več kot polovica bolnikov je imela astmo urejeno (62,6 %), vendar pa več kot tretjina (38,4 %) ni imela urejene astme. Delež bolnikov z neurejeno astmo je bil posebej visok (60 %) med bolniki s pridruženo KOPB (slika 4). Podoben delež bolnikov z neurejeno astmo (36 %) je pokazala vietnamska raziskava Nguyena s sod. (24). Nekoliko višji delež neurejenih bolnikov (43 %) je pokazala velika presečna raziskava, izvedena v petih evropskih državah in ZDA (25), ter še ena velika evropska raziskava, v kateri je bilo neurejenih 48 % bolnikov z astmo (26).

Skupni seštevek CAT je variiral med 3 in 34 točkami (mediana 19 točk; N = 62). KOPB je imel velik ali zelo velik vpliv pri slabi tretjini bolnikov (30,9 %). Vpliv bolezni je bil posebej izražen pri bolnikih, ki imajo astmo s pridruženo KOPB (slika 5). Primerljivo povprečje CAT (19,6) je pokazala iranska raziskava (27), v multicentrični raziskavi, izvedeni v Avstraliji, Koreji, na Tajvanu in Kitajskem, pa je znašal povprečen seštevek CAT 14,8 (28). Raziskava Lopez-Camposa s sod. pa je pokazala, da so bolniki s povprečjem CAT slabih 20 točk, uvrščeni po GOLD 2011 v kategoriji B oz. C oz. imajo v povprečju dve poslabšanji bolezni letno (29).

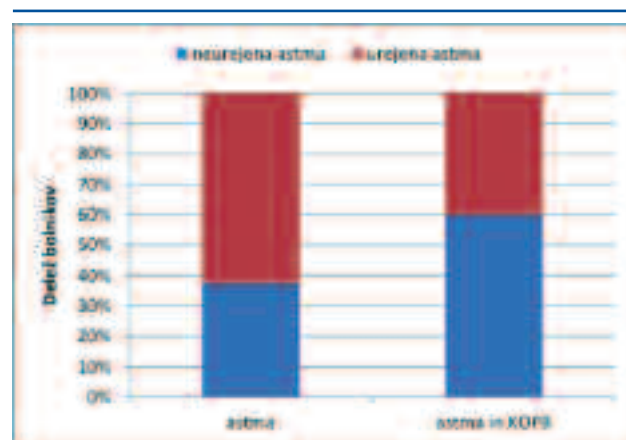
Skupni seštevek točk SGRQ je variiral med 0 in 95,3 točke (mediana 31 točk; N = 276). Primerljivo kakovost življenja bolnikov z astmo poroča raziskava Joshija s sod. (30). K slabši kakovosti življenja so največ prispevali simptomi bolezni (mediana domene *symptoms* 49,0) ter oviranost pri

vsakodnevnih aktivnostih (mediana domene *activity* 47,2), v manjši meri pa psiho-socialni vpliv bolezni (mediana domene *impact* 30,6). Kakovost življenja pri bolnikih z astmo in tistih s KOPB je bila primerljiva, medtem ko so bolniki z astmo in KOPB izkazovali slabšo kakovost življenja (slika 6). Uporabljeni vprašalnik za vrednotenje kakovosti življenja je sicer specifičen za bolnike z respiratornimi boleznimi, vendar je na rezultate lahko vplivalo splošno slabše zdravstveno stanje bolnikov z astmo in KOPB. V povprečju so bili namreč ti bolniki starejši in z večjim povprečnim številom zdravil za zdravljenje drugih bolezni (6,3) v primerjavi z bolniki z astmo (2,6) oziroma KOPB (3,0).

Poleg nadzora bolezni in kakovosti življenja na težjo obliko bolezni pri bolnikih z astmo in pridruženo KOPB kaže tudi število akutnih poslabšanj. Več kot polovica bolnikov z astmo in pridruženo KOPB (55,6 %) je doživela vsaj eno akutno poslabšanje bolezni v obdobju enega leta, v primerjavi z bolniki z astmo (20,4 %) oziroma KOPB (33,3 %) (preglednica 3).

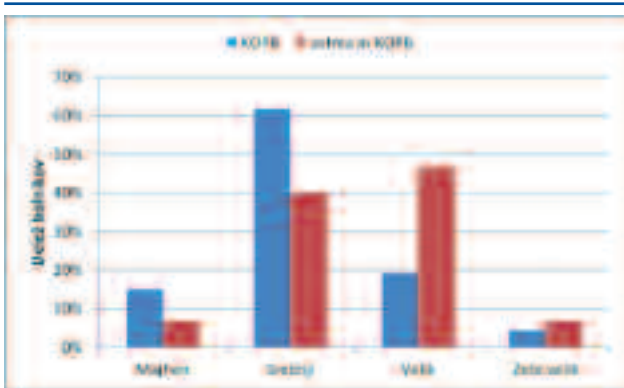
### 3.6 VPLIV SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU NA UREJENOST BOLEZNI IN KAKOVOST ŽIVLJENJA

Vpliv sodelovanja pri zdravljenju smo zaradi narave bolezni in specifik pri zdravljenju obravnavali ločeno pri bolnikih z astmo ter bolnikih s KOPB, vključno s tistimi s sočasno astmo. Podrobneje so metode in rezultati opisani drugje (10, 31). Pri bolnikih z astmo, ki prejemajo inhalacijske glukokortikoide, je redno jemanje le-teh povezano z boljšimi



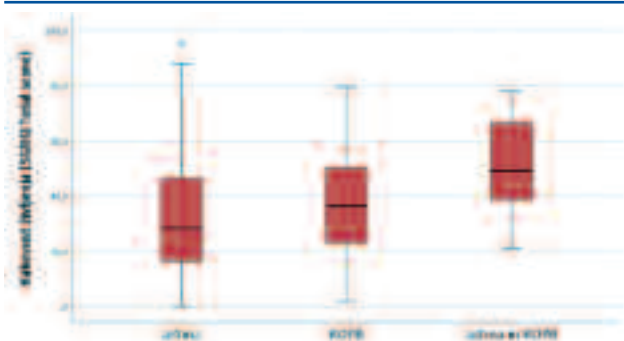
Slika 4: Urejenost bolezni pri bolnikih z astmo oz. astmo in KOPB (N = 232).

Figure 4: Asthma control among patients with asthma and patients with asthma and COPD (N=232).



Slika 5: Vpliv bolezni pri bolnikih s KOPB oz. astmo in KOPB (N = 62).

Figure 5: Impact of COPD among patients with COPD and patients with asthma and COPD (N=62).



Slika 6: Kakovost življenja pri bolnikih z astmo, KOPB ter astmo in KOPB (N = 276).

Figure 6: Quality of life among patients with asthma, patients with COPD and patients with asthma and COPD (N=276).

zdravstvenimi izidi. Bolniki, ki so sodelovali dobro, so imeli 1,65-krat večje obete (95 % IZ 1,06–2,56) za urejeno astmo v primerjavi s tistimi, ki so sodelovali srednje dobro, ter bolniki, ki so sodelovali srednje dobro so imeli 1,65-krat večje obete (95 % IZ 1,06–2,56) za urejeno astmo v primerjavi s tistimi, ki so sodelovali slabo. Značilno bolje urejeno astmo so imeli tudi višje izobraženi bolniki, nekadilci

in bolniki, ki v preteklem letu niso doživeli poslabšanj. Dobro sodelovanje je bilo pri teh bolnikih povezano tudi z boljšo kakovostjo življenja. Na kakovost življenja so značilno vplivali tudi starost, število sočasnih zdravil za zdravljenje drugih bolezni, zgodovina akutnih poslabšanj in urejenost astme (10). Za razliko od bolnikov z astmo pri bolnikih s KOPB nismo uspeli potrditi vpliva sodelovanja pri zdravljenju na zdravstvene izide (31).

## 4 SKLEP

Opazovalna raziskava, ki je vključevala slovenske bolnike, kaže, da dobra tretjina bolnikov z astmo nima nadzorovane bolezni in da ima pri slabi tretjini bolnikov s KOPB njihova bolezen velik vpliv na njihovo življenje. Posebno pozornost je potrebno nameniti bolnikom z astmo in KOPB, saj so se ti izkazali kot najslabše urejeni in z najnižjo kakovostjo življenja. Raziskava kaže tudi, da približno četrtnina bolnikov pri zdravljenju z zdravili sodeluje slabo in večina bolnikov (70 %) nima popolnoma ustrezne tehnike inhaliranja. Predpogoja za dobro urejenost bolnikov sta ustrezna diagnostika in pristop k zdravljenju, za doseganje optimalnih zdravstvenih izidov pa je ključen poudarek potrebno nameniti tudi zagotavljanju ustreznega sodelovanja bolnikov in pravilni uporabi vdihovalnikov.

### Zahvala

Za sodelovanje se zahvaljujemo vsem sodelujočim lekar- nam in bolnikom.

Zahvaljujemo se tudi podjetju AstraZeneca UK Limited, po- družnici v Sloveniji, ki je podprla izvedbo raziskave v obliki brezpogojne finančne podpore. Načrtovanje in izvedba raziskave, analiza in interpretacija rezultatov so izključno v domeni avtorjev članka.

Preglednica 3: Prisotnost akutnih poslabšanj pri bolnikih z astmo oz. KOPB v preteklem letu.

Table 3: Presence of acute asthma/COPD exacerbations in the past year.

	Astma (N = 226)	KOPB (N = 48)	Astma in KOPB (N = 16)
Akutno poslabšanje v preteklem letu	20,4 %	33,3 %	55,6 %
Obisk urgentne ambulante	8,3 %	19,1 %	31,3 %
Sprejem v bolnišnico	8,1 %	23,4 %	22,2 %
Terapija s peroralnimi glukokortikoidi	12,9 %	20,8 %	31,3 %

# 5 LITERATURA

- Šuškovič S. Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2011;80:451–7.
- Ministrstvo za zdravje. »Vzpostavitev in vzdrževanje centralne informacijske podpore za vodenje in spremljanje referenčnih ambulant«. Available from: [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javna\\_narocila/eReferencne\\_ambulante\\_081211/eReferencne\\_ambulant\\_e\\_-\\_tehnice\\_specifikacije\\_081211.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javna_narocila/eReferencne_ambulante_081211/eReferencne_ambulant_e_-_tehnice_specifikacije_081211.pdf).
- Šuškovič S. Ločevanje kronične obstruktivne pljučne bolezni od astme. *Zdrav Vestn*. 2003;72:157-61.
- Škrgat S, Triller N, Košnik M, Poplas Susič T, Petek D, Vodopivec Jamšek V, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2016;85:693–706.
- GINA. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2006 [cited 2017 6 September]; Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1288-93.
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Aug 3;343(5):332-6.
- Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009 Jan;15(1):59-66.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):348-54.
- Janežič A, Locatelli I, Kos M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187835.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2006 Mar;117(3):549-56.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2009 Sep;34(3):648-54.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Jun;145(6):1321-7.
- Pegam N. Sistematični pregled raziskav in elementov pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil pri bolnikih z astmo ali KOPB [Diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014.
- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Feb;19(2):246-51.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. [Review]. 2008 Apr;102(4):593-604.
- Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. [Review]. 2018 Jan 16;19(1):10.
- Levy ML, Dekhuijzen PN, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan CJ, Chawes BL, et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *NPJ Prim Care Respir Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2016 Apr 21;26:16017.
- Vincken W, Levy ML, Scullion J, Usmani OS, Dekhuijzen PNR, Corrigan CJ. Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? *ERJ Open Res*. [Review]. 2018 Apr;4(2).
- Palander A, Mattila T, Karhu M, Muttonen E. In vitro Comparison of Three Salbutamol-Containing Multidose Dry Powder Inhalers. *Clin Drug Investig*. 2000;20(1):25-33.
- Oguzulgen IK, Kokturk N, Isikdogan Z. [Turkish validation study of Morisky 8-item medication adherence questionnaire (MMAS-8) in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberk Toraks*. [Validation Studies]. 2014;62(2):101-7.
- Chiu KC, Boonsawat W, Cho SH, Cho YJ, Hsu JY, Liam CK, et al. Patients' beliefs and behaviors related to treatment adherence in patients with asthma requiring maintenance treatment in Asia. *J Asthma*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Aug;51(6):652-9.
- Young HN, Larson TL, Cox ED, Moreno MA, Thorpe JM, MacKinnon NJ. The active patient role and asthma outcomes in an underserved rural community. *J Rural Health*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2014 Spring;30(2):121-7.
- Nguyen VN, Chavannes N, Le LT, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Prim Care Respir J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2012 Mar;21(1):85-9.
- Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Mar;18(1):41-9.
- Vervloet D, Williams A, Lloyd AE, Clark TJH. Costs of managing asthma as defined by a derived Asthma Control Test score in seven European countries. *European Respiratory Review* 2006;15(98):17-23.
- Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, Lari SM. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos*. 2012;11(2):22-6.
- Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh YM, et al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med*. [Multicenter Study Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Apr;108(4):600-8.
- Lopez-Campos JL, Fernandez-Villar A, Calero-Acuna C, Represas-Represas C, Lopez-Ramirez C, Fernandez VL, et al. Evaluation of the COPD Assessment Test and GOLD patient types: a cross-sectional analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015;10:975-84.
- Joshi AV, Madhavan SS, Ambegaonkar A, Smith M, Scott VG, Dedhia H. Association of medication adherence with workplace productivity and health-related quality of life in patients with asthma. *J Asthma*. 2006 Sep;43(7):521-6.
- Horvat N, Locatelli I, Kos M, Janežič A. Medication adherence and health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharm*. 2018 Mar 1;68(1):117-25.



# IZ ZAKLADNICE SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA: KNJIGA FARMACEVTSKA DOGNANJA IZ LETA 1804

## FROM THE TREASURY OF THE SLOVENIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY: PHARMACEUTISCHE ERFARUNGEN FROM 1804

AVTOR / AUTHOR:

Katarina Kraner, mag. farm.<sup>1,2</sup>

Prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko kemijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> JZ Lekarna Ljubljana, enota Centralna lekarna,  
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

### POVZETEK

V članku je predstavljena knjiga Georga W. Rūdeja »Farmaceutska dognanja« (Pharmaceutische Erfahrungen), ki je bila shranjena v knjižnici Slovenskega farmacevtskega društva. V njej so opisani izdelava, vrednotenje in uporaba zdravil, ki vsebujejo rastlinske droge, anorganske in organske snovi, v takrat znanih farmacevtskih oblikah. Način avtorjevega razmišljanja, pisanja in številni nasveti za delo v lekarni dajo knjigi pridih kakovostnega strokovnega priročnika, ki nas popelje v svet lekarnarjev zgodnjega 19. stoletja.

### KLJUČNE BESEDE:

knjiga, Rūde, zgodovina farmacije, 19. stoletje

### ABSTRACT

The article presents a book written by Georg W. Rūde: "Pharmaceutische Erfahrungen", which was stored in the library of the Slovenian Pharmaceutical Society. It contains description of the preparation, analytical evaluation and use of medicinal products containing herbal drugs, inorganic and organic substances, in then known dosage forms. The author's way of thinking, writing and a number of useful tips for working in a pharmacy give the book a touch of a quality professional manual that takes us to the world of pharmacists of the early 19<sup>th</sup> century.

### KEY WORDS:

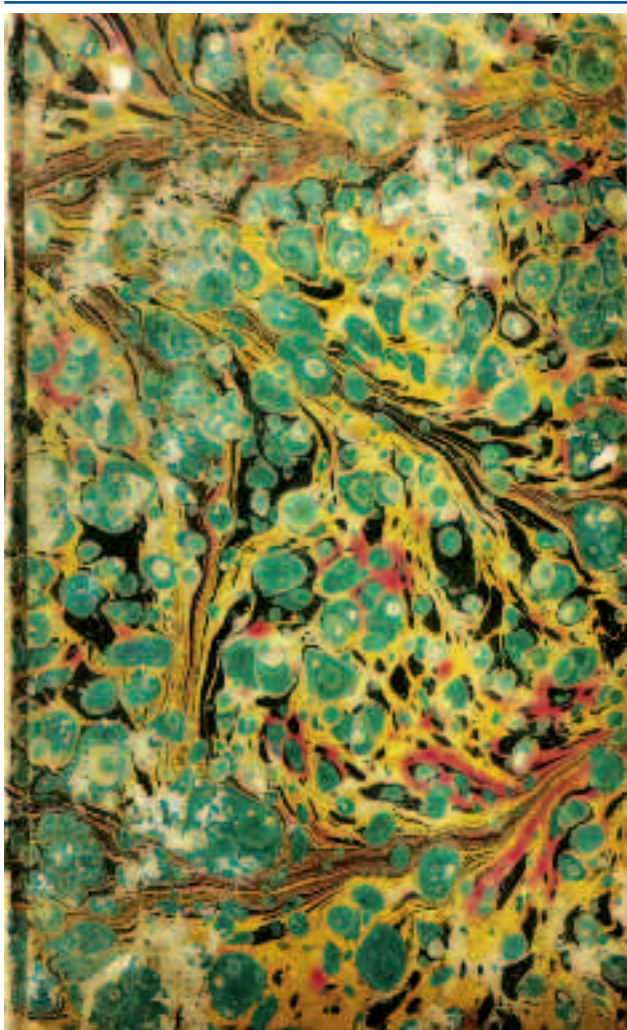
book, history of pharmacy, Rūde, 19<sup>th</sup> century

## 1 UVOD

V kletnih prostorih Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani je bilo shranjenih več kot 500 del knjižnice Slovenskega farmacevtskega društva (SFD), ki se je zaradi pomanjkanja prostora na fakulteti dopolnjevala z znanstvenimi in strokovnimi revijami in knjigami zaposlenih. Med obnovo Aškerčeve ceste leta 2008 je bila poškodovana stena kletnih prostorov fakultete, ki jih je zalila meteorna voda. Takratno vodstvo fakultete je sprožilo akcijo reševanja za farmacevtsko stroko pomembnega gradiva, med katerega smo uvrstili tudi vsa dela, nastala pred letom 1900. Knjige iz omenjenega obdobja so napisane večinoma v nemškem



jeziku, do sedaj so bila delno prevedena in kritično ovrednotena štiri dela v sklopu petih magistrskih nalog (1-5). Obdobje, v katerem je nastala Rūdejeva knjiga »Farmaceutska dognanja« (sliki 1 in 2), je zaznamovala t. i. dvojna revolucija, ki je zajemala politično in industrijsko revolucijo. Slednja je zaradi razvoja novih, naprednejših postopkov in razširitve nabora materialov povzročila razmah vseh naravoslovnih ved. Korenite spremembe na področju kemije in sorodnih ved je sprožil tudi Friedrich W. A. Sertürner, ki je leta 1805 prvi uspešno izoliral alkaloid morfin iz opija (6). S tem je spodbudil razvoj različnih ekstrakcijskih metod in postopkov izolacije učinkovin, ki so jih v veliki meri izvajali prav v lekarnah.



Slika 1: Platnice knjige »Farmaceutska dognanja« iz leta 1815 (fotografija: K. Kraner).

Figure 1: Cover of the book »Pharmaceutische Erfahrungen« from the year 1815 (photo: K. Kraner).



Slika 2: Naslovna stran knjige (fotografija: K. Kraner).  
Figure 2: Title page of the book (photo: K. Kraner).

Na tem mestu je treba poudariti, da je bil obravnavani del knjige napisan leta 1804, eno leto pred Sertürnerjevo izolacijo morfina. Zaradi tega opisi izolacije učinkovin iz rastlinskega materiala temeljijo na podlagi takrat veljavnega prepričanja, da so nosilci farmakološkega delovanja kisline in hlapne snovi (7).

## 2<sup>O</sup> AVTORJU KNJIGE

O življenju Geoga Wilhelma Rūdeja ne obstaja veliko zapisov. Najboljši vpogled v njegovo življenje in delo nam ponuja avtobiografija, ki je bila objavljena v reviji *Archiv des Apotheker-Vereins* v Lemgu leta 1831 (8), posvečena znamenitima kemikoma Justusu Liebigu in Friedrichu Wöhlerju, začetnikoma organske kemije.

Rūde se je rodil 30. junija 1765 v Kasslu, Nemčiji. Kot edinemu živečemu moškemu potomcu lekarnarja Avgusta Johanna Friedricha Rūdeja, mu je bilo usojeno nadaljevati tradicijo in prevzeti vodenje družinske lekarne. Rūde je šolanje začel prej kot pri desetih letih (verjetno pri petih letih z domačim učiteljem, kot je bilo v tistih časih pogosto pri bogatejših meščanih). Njegov krstni boter, Georg Wilhelm

Stein, prorektor *Collegio Carolino* v Kasslu in uveljavljen profesor porodničarstva, je desetletnemu Rūdeju omogočil vpis in šolanje na tej ustanovi. Tu je ostal štiri leta, se posvečal študiju medicine in šolanje zaključil s priznanjem. Šele po smrti očeta je šel v uk za lekarnarja, da bi prevzel domačo lekarno. Pod svoje okrilje ga je vzel Peter Salzwedel iz Frankfurta na Majni, kjer je ostal do svojega 19. leta. Usposabljanje je nadaljeval v številnih lekarnah po vsej Nemčiji, dokler ni pri 22 letih opravil ustnega zagovora pri takratnem *Collegio medico*, ki mu je podelil dovoljenje za samostojno upravljanje lekarne, in zaprisegel hesenški medicinski zbornici. Njegovo šolanje je bilo v skladu s tedanjimi praksami in je trajalo precej primerljivo kot danes, z nekaj let zgodnejšim začetkom. Če je lekarnar želel odpreti svojo lekarno, je moral opraviti izpit na medicinski fakulteti, kjer je potem tudi zaprisegel.

Rūde je pri 23 letih prevzel vodenje domače lekarne. Iz originalnega besedila sklepamo, da sta mu bila v veliko oporo mati, vdova dveh uveljavljenih lekarnarjev, in g. Unger, ki je opravljal delo provizorja lekarne (tj. farmacevt, ki v tuji lekarni deluje kot njen vodja ali upravitelj). Če potegnemo vzporednice med Rūdejem in današnjim farmacevtom, lahko sklepamo, da bi v idealnih razmerah Rūde ob pomoči matere in g. Ungerja delal in se od njiju učil vodenja lekarne, dokler ne bi nabral dovolj izkušenj za samostojno upravljanje. Žal je mati hudo zbolela in Rūdeju ni mogla več pomagati, g. Unger pa je iz neznanih razlogov zapustil lekarno in jo prepustil v roke mladega Rūdeja.

Rūde se je poročil z Anno Barbaro Nagel, ki je rodila štiri otroke, vendar je pri življenju ostal le najstarejši sin. Kot štiriindvajsetletnik je Rūde zaradi finančnih in zakonskih težav zapustil dom in družino ter se pod psevdonimom Herrmann podal na potovanje po Nemčiji in sosednjih državah. Pot ga je zanesla tudi v London, kjer je bival eno leto. Po vrnitvi je ponovno prevzel vodenje domače lekarne in leta 1804 izdal svoj literarni prvenec »Farmaceutska dognanja« (*Pharmaceutische Erfahrungen*). Knjiga je bila zaradi številnih primerov praktičnih izboljšav pri izdelavi zdravil v lekarniški stroki sprejeta z odobravanjem, kar potrjuje večinoma pozitivna ocena krajšega povzetka v zborniku iz Heidelberga (9). Verjetno so po prebiranju besedila številne Rūdejeve predloge nemški lekarnarji začeli uporabljati pri svojem delu. Vseeno pa je v istem prispevku omenjena tudi prepogosta in neupravičena kritika uveljavljenih kolegov.

Po Napoleonovi razpustitvi Svetega rimskega cesarstva 1806 je za Rūdeja napočilo zlato obdobje, saj so ga leta 1808 imenovali za kraljevega vestfalskega dvornega lekarnarja, člana zdravstvenega sveta, ki je spadal pod franco-

sko vojno ministrstvo, in oskrbnika bolnišnic ter celotne vojske v domačem okrožju. Vendar blagostanje ni trajalo dolgo. Ob ponovnem prevzemu oblasti po koncu francoske okupacije je prejšnji regent na pobudo stroke Rūdeju odvzel vse politične in akademske funkcije. Skupina nezadovoljnih kolegov je spodbudila množico, da je razdejala in požgala njegovo domovanje (8). Vsemu hudemu se je pridružilo še drastično pomanjkanje denarja. Rūde se je zato umaknil v osamo. Potoval je po Nemčiji, pisal znanstvene članke in leta 1815 objavil nadaljevanje svojih Farmaceutskih dognanj.

Iz navedenega lahko sklepamo, da se je Rūde nekoliko nerodno pridružil silam, ki so konec 18. stoletja vodile v politične in svetovnonazorske spremembe. Kratkoročno mu je sprememba oblasti koristila, po restavraciji pa je pričakovano izgubil vse pomembnejše funkcije in padel v nemilost. Ponovna menjava oblasti ga je zagotovo materialno in finančno prizadela, verjetno pa je vseeno obdržal dovolj lastnih sredstev, da se je odpravil na pot, ki bi jo morda lahko označili kot začasen umik, beg. Verjetno, a skoraj nemogoče je dokazati, da so mu pri tem materialno pomagali somišljeniki, morda simpatizerji francoskega režima, saj je bilo politično stanje po odhodu Francozov in razpustu Svetega rimskega cesarstva v zahodnih nemških deželah še več desetletij zelo nestabilno.

Po delni rehabilitaciji je bil Rūde leta 1821 s strani medicinske fakultete v Marburgu razglašen za doktorja farmacije, a je njegova politična izolacija trajala vse do menjave regenta. Točnega datuma Rūdejeve smrti ne poznamo, domnevamo, da je umrl leta 1830 ali 1831, v 65. letu starosti (8).

## 3 KNJIGA »FARMACEVTSKA DOGNANJA«

Podatkov o nakladi za Rūdejevo knjigo »Farmaceutska dognanja« ni možno dobiti. Naklada je bila pri podobnih knjigah v tiskarni *Johann Benjamin Georg Fleischers Buchhandlung* iz Leipziga navadno nekaj sto izvodov. Tiskarno je imela družina v lasti od leta 1788 do konca 19. stoletja. Glede na verjetno dva, morda tri ponatise Rūdejeve knjige lahko sklepamo, da so natisnili približno 1000 izvodov, ki jih navajata tudi krajši opis knjižnih del iz Heidelberga 1817 (9) in seznam natisnjenih knjig iz Nördlingena na Bavarskem 1816 (10). V slednjem navajajo tudi ceno 2 f, 36 kr (2 feniga, 36 krajcarjev). Knjiga je bila verjetno znana





širšemu krogu lekarnarjev, njen pomen tako v svetovnem merilu kot za SFD pa je zlasti v tem, da kot priročnik predstavlja eno izmed zadnjih publikacij pred velikimi spremembami na področju kemije in farmacije, sproženimi z izolacijami alkaloidov, sintezo sečnine ...

Izvod Rūdejeve knjige hrani tudi Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, prvotno pa je bil v sklopu knjižnice SFD. Kljub poskusom nam zaradi izgubljenih katalogov ni uspelo ugotoviti, kdaj je knjiga prišla v knjižnico SFD in kdo je bil njen lastnik pred tem. Poleg tega lahko zgolj ugibamo, koliko bralcev je knjiga imela od takrat. Po mnenju avtorjev jih je bilo relativno malo zaradi težkega, dvesto let starega nemškega jezika, poleg tega se je z zgodovino farmacije na fakulteti resno ukvarjala le peščica zaposlenih, večina zaposlenih na fakulteti in članov SFD pa tudi ni vedela ničesar o obstoju knjige v knjižnici SFD.

V sklopu raziskave smo se zato osredotočili na vsebino in zgodovinski okvir nastanka knjige. Prevedli in kritično ovrednotili smo 27 poglavij prvega dela knjige, napisane leta 1804. Celotna magistrska naloga s prevodom je dostopna na spletni strani repozitorija Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani (5). Med prevajanjem nemškega besedila smo posebno pozornost namenili avtorjevemu slogu pisanja. Zelo dolge, zapletene, večstavčne povedi, ki nevesčemu bralcu predstavljajo veliko oviro pri razumevanju besedila in so značilne za Rūdejev slog, smo skušali v prevodu čim bolj ohraniti. Zaradi razumljivosti besedila to ni bilo povsod mogoče, zato smo povedi, ki obsegajo tudi celo stran knjige, razdelili na več krajših, pri tem pa skušali ohraniti njihovo sporočilo. Pri vrednotenju Rūdejevih zapisov, kritik in predlogov smo upoštevali obdobje, ko je avtor delo napisal. Naša želja je bila, da bralcu omogočimo in olajšamo vpogled v stopnjo razvoja farmacije na začetku 19. stoletja in način razmišljanja takratnega lekarnarja.

Avtor se je v knjigi posvetil zlasti rastlinskim drogam, pa tudi nekaterim anorganskim in organskim snovem ter tedaj znanim in uporabljanim farmacevtskim oblikam. Večine predstavljenih sestavin danes ne uporabljamo več, nekaj pa se jih je ohranilo in so stalnica materije medike. Rūde je opisal pogoste napake pri predpisovanju in izdelavi zdravil ter predlagal izboljšave v skladu z lastnimi idejami in izumi. Pri tem je navajal različne vire, ki bralcu omogočajo vpogled v druga dela, ki so bila takrat na voljo. To in številni praktični nasveti za delo v lekarni uvrščajo knjigo med priročnike, ki so izobraževali lekarnarje zgodnjega 19. stoletja. V nadaljevanju bomo predstavili nekaj izbranih primerov Rūdejeve dobre in slabe prakse ter značilnosti avtorjevega sloga pisanja.

Najbolj značilen primer je opis priprave zdravil iz aloje. Ob koncu 18. stoletja so na koščke narezane liste rastline ekstrahirali s segreto vodo. Avtor je pravilno opazil, da se pri tem izločita gel in sok aloje ter nastane »gumijast ekstrakt«, za katerega trdi, da je slabo topen v vodi. Njegovo ugotovitev potrjuje sestava gela aloje, v katerem so težko topni polisaharidi, kot so pektin, celuloza in glukomanan (11, 12). Zaradi načina obdelave listov avtor ugotavlja, da so »smolne snovi močno združene z gumiji«, pri čemer smolne snovi predstavljajo izloček iz obžilnih kanalov alojinih listov, ki vsebujejo antrakinonske glikozide (13). Na tem mestu moramo omeniti Rūdejev poetičen zapis: »Aber das Harz! Das Harz!! Das, wenigstens hier, so unschuldige Harz!!!« (Ampak smola! Smola!! Vsaj tukaj tako nedolžna smola!!!), ki smo ga zaradi slogovnih posebnosti v prevodu ohranili. Ta zapis vsebuje avtorjev čustveni naboj in spretno uporabo retoričnih veščin, s katerimi je želel pri bralcu izzvati večje zanimanje za tematiko in ga prepričati v svoj prav. Rūde je na splošno uspešno in na nekaterih mestih zelo neposredno uveljavljal svoje mnenje o posameznih pripravkih, hkrati pa ostro kritiziral lekarnarje (konkurenci), ki so bili drugačnega mnenja glede izdelave zdravil ali izbora vhodnih surovin. Zaradi nezadostnega poznavanja rastline in učinkovin v njej pa je Rūde zmotno trdil, da je za dražeče delovanje pripravka v črevesju odgovorna celotna rastlina in ne alojin sok, nepravilno imenovan alojina smola. Danes vemo, da so le v alojinem soku spojine, ki delujejo, kot je opisano v knjigi.

V poglavju o pomarančnih olupkih je Rūde predstavil takrat razširjen način njihove obdelave, pri katerem so olupke namakali v vodi, jim nato odrezali mezokarp in jih v zaključni fazi posušili. Avtor se s tem postopkom iz upravičenih razlogov ni strinjaj, saj je po njegovem mnenju med namakanjem olupkov v vodi prišlo do izgube v vodi topnih učinkovin. V nadaljevanju tega poglavja je želel bralca prepričati o prednostih pomaranč z otoka Curaçao, nizozemske kolonije v Antilih, pred tistimi, ki prihajajo iz Malage v Španiji, čeprav so podnebne razmere v obeh krajih približno enako ugodne za rast pomarančevca, transport do Evrope pa je za južnoameriški otok občutno daljši. Iz tega lahko sklepamo, da so bili sadeži z Antilov, nabrani v zgodnejšem, verjetno še nezrelem stanju, zagotovo prej kot tisti iz Španije, saj so morali ostati sveži dlje časa. Zgodnje nabiranje plodov posledično vpliva na zmanjšano vsebnost grenčin in eteričnega olja, saj je bil zoritveni proces, v katerem nastajajo, predčasno prekinjen. Kljub temu, da je Rūde zagovarjal večvrednost južnoameriških pomarančnih olupkov zaradi večje vsebnosti učinkovin, le s težavo zaupamo njegovi presoji, sploh če upoštevamo, da ob koncu



18. stoletja niso imeli primernih postopkov in aparaturo za natančno določanje vsebnosti posameznih sestavin. Poleg tega so skoraj vsi drugi avtorji dajali prednost španskim pomarančam. Zakaj je bil avtor tako zelo prepričan o kakovosti pomaranč z otoka Curaçaa, da jih je v svoji knjigi odkrito reklamiral, ostaja neznanka. Glede na celotno besedilo lahko sklepamo, da gre tudi v tem primeru za neprikrito reklamo njegovih zdravil, verjetno, tega ne moremo dokazati, pa je imel tudi neposredne koristi od uvoza pomaranč z Antilov.

V knjigi je Rūde zapisal tudi nekaj receptur, pri katerih zelo natančno podaja masne oziroma volumske količine posameznih sestavin. Pri preverjanju njegovih zapisov smo našli na več težav. Kot merske enote je uporabljal funte, unče, kvente, lote in grane. Pri poskusu njihove pretvorbe v sodobne masne enote smo odkrili, da je na ozemlju današnje Nemčije in Avstrije v tem času vladala popolna zmeda pri dolžinskih, volumskih in masnih enotah. Vsako okrožje, grofija, svobodno mesto je imelo svoj merski sistem, ki se je znotraj mest dodatno spreminjal. V obdobju razsvetljenstva, francoske revolucije in posledično v Napoleonovi dobi pojavila gibanja, ki so želela z uvedbo kilograma in metra te sisteme reformirati, vendar v obdobju izida prevedene knjige še niso dosegli poenotenja. Največje zasluge za postopno poenotenje merskih enot v kontinentalni Evropi sta verjetno imela Lagrange in Laplace v začetku devetdesetih let 18. stoletja, ko sta postavila osnovni enoti za maso gram in dolžino meter. Pri tem seveda ne smemo zanemariti prispevka Cassinija in nesrečnega Lavoisierja. Kot primer proučevanja nekdanjih merskih enot tu navajamo pripravo sirupa, večje število primerov je vključeno v magistrski nalogi.

Do leta 1858 je na splošno veljalo, da so kvent (*quent*) definirali kot 1/4 lota, tega pa kot 1/30 funta (*pfund*). Zaradi prej navedenih razlogov je masa kventa variirala med 1,667 in 3,907 g, masa lota pa med 14,606 in 16,667 g (14). Skoraj nemogoče je predvideti, katere mase je imel avtor dejansko v mislih, ko je zapisal posamezno recepturo. Pri predpisu za izdelavo sirupa, ki pravi, da »*k mestnemu funtu*« *sladkorja dodamo 9 unč vode*«, je treba upoštevati tudi, da je pred letom 1858 lekarniški funt predstavljal 3/4 navadnega oziroma mestnega funta (14). Predpostavili smo, da ena unča predstavlja 29,167 g, lekarniški funt pa 350 g, in ugotovili, da bi z navedenim predpisom pripravili sirup, ki vsebuje približno 64 masnih odstotkov saharoze (*sirupus simplex*). Z navedeno recepturo bi tako izdelali sirup, ki je v skladu z današnjimi standardi, saj je v Formulariumu Slovenicum zapisano, da so sirupi viskozne vodne farmacevtske oblike sladkega

okusa, ki vsebujejo saharozo v koncentraciji najmanj 45 masnih odstotkov (15).

V knjigi je predstavljen tudi postopek priprave pilul z živosrebrom(II) kloridom in mazila s cinabaritom. Pilule, ki so predhodnik današnjih trdnih peroralnih farmacevtskih oblik, tablet, dražejev in kapsul, so bile v Ph. Jug. II še oficinalna oblika in definirane kot farmacevtska oblika okrogle oblike, ki se izdeluje tako, da zdravilno učinkovino in pomožne snovi predelamo v čvrsto testo, ki ga nato na pilularki razrežemo. Na podoben način so jih izdelovali tudi ob koncu 18. stoletja, le da so zdravilno učinkovino pomešali med krušne drobtine. Izbira tega ogrodja ni bila najbolj posrečena, saj so se krušni delci po sušenju močno sprijeli, pilule pa so postale po avtorjevem zapisu »*trde kot kamen in nerazgradljive*«. Rūde je v knjigi opisal pogost pojav, ko so se pilule z blatom izločale v nespremenjeni obliki. Da bi se temu izognil, je predlagal uporabo zmesi posušenih krušnih drobtin in sladkorja v razmerju 1 : 1. Ideja s tehnološkega vidika takratnega časa ni slaba, saj s sladkorjem dodamo v vodi topno sestavino, ki omogoča in pospeši razpad farmacevtske oblike.

Rūde je na primeru živosrebrih učinkovin opisal tudi pripravo dermalnih farmacevtskih oblik. Obdobje, v katerem je nastalo Rūdejevo delo, pomeni ravno vrhunec uporabe živosrebrih učinkovin v terapiji, hkrati pa se je širilo zavedanje, da je treba zmanjšati toksične učinke, ki so se pojavljali pri njihovi uporabi (16). Pri pripravi mazil z elementarnim živim srebrom, kot je bilo v navadi ob koncu 18. stoletja, je Rūde opazil težavo, da je homogenizacija mazila z živim srebrom zaradi fizikalnih lastnosti kovine težavna. Zato je avtor predlagal predhodno »*usmrtitev*« živega srebra. To poimenovanje izhaja iz alkimističnega prepričanja, da so kovine žive, njihove rude (oksidi, sulfidi) pa mrtve in jih je možno s segrevanjem oživetiti. V predstavljenem primeru gre za obraten postopek, kjer živo srebro »ubijemo«, da dobimo njegov sulfid cinabarit (HgS). Ker lahko dobljeni kristal zmeljemo, je nadaljnja izdelava mazila z uporabo prahu preprostejša. Tako lahko rečemo, da je avtorjeva zamisel s tehnološkega vidika dobra, poleg tega je ustrezna tudi terapevtska uporaba, upoštevajoč materijo mediko začetka 19. stoletja. Zanimivo pa je, da se je Rūde namesto elementarnega živega srebra, takrat že razširjenih živosrebrovega(II) oksida in precipitata (živosrebrov amino-klorid) (17), odločil za vgrajevanje najpogostejše rude, cinabarita. Zlasti uporaba rdečega, lahko tudi rumenega, živosrebrovega(II) oksida je pri pripravi dermalnih farmacevtskih oblik enostavnejša in omogoča lažjo homogenizacijo. Cinabarit je tudi cenejši, kljub navadno manjši čistosti surovine, kar je verjetno vplivalo na Rūdejevo izbiro.



## 4 SKLEPI

Med prebiranjem Rūdejevega besedila oziroma izbranih prevedenih poglavij ugotovimo, da njegova razmišljanja ustrezajo duhu tedanjega časa, znanju in tudi opremi, ki je bila lekarnarjem na voljo v začetku 19. stoletja. Za nekatere Rūdejeve zamisli lahko rečemo, da so bile mnogo pred svojim časom in so aktualne tudi dobrih dvesto let po svoji objavi (npr. priprava sirupov, poparkov, prevretkov, pridobivanje eteričnih olj itd.), kar je presenetljivo, sploh če upoštevamo omejitve, s katerimi se je moral dnevno soočati. Za avtorja je značilno, da njegovo znanje izhaja iz dolgotletne prakse, nima pa globljega razumevanja procesov, kar je povsem razumljivo, saj je knjiga izšla še pred letom 1805, ko je Friedrichu W. A. Sertürnerju uspelo izoliral alkaloid morfin in je s tem sprožil pravo revolucijo v kemiji in sorodnih vedah, tudi farmaciji. Vsekakor je knjiga »Farmacevtska dognanja« v času svojega nastanka predstavljala uporaben priročnik za opravljanje lekarniškega dela. Najpomembnejše sporočilo farmacevtu 21. stoletja pri opravljanju njegovega dela je, da je treba pridobljeno znanje dopolnjevati in izpopolnjevati, novosti pa v prakso vključevati po kritičnem premisleku.

## 5 LITERATURA

1. Pavlin M. *Prevod in kritično ovrednotenje farmakognostičnega dela Ehrmannovega učbenika iz leta 1834 s pomočjo Hagerjeve podatkovne zbirke*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana: 2011: 131 str.
2. Bedič T. *Prevod in kritično ovrednotenje farmacevtsko-kemijskega dela Ehrmannovega učbenika iz leta 1834 s pomočjo Hagerjeve podatkovne zbirke*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana: 2011: 102 str.
3. Rekar B. *Najzlahotnejša umetnost kemije, prevod izbranih poglavij in kritično ovrednotenje dela Christopherja Glaserja, popolni kemik iz leta 1677*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana: 2014: 90 str.
4. Hiti S. *Terminologija zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi v Synonima Pharmaceutica iz leta 1925*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana: 2016: 63 str.
5. Kraner K. *Prevod in kritično ovrednotenje izbranih poglavij Rūdejeve knjige, farmacevtska dognanja, iz leta 1804*. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana: 2018: 67 str., spletni dostop do celotnega besedila: ([http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2018/kraner\\_katarina\\_mag\\_nal\\_2018.pdf?sfvrsn=2](http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2018/kraner_katarina_mag_nal_2018.pdf?sfvrsn=2))
6. Krbavčič A, Pečar S. *Od prve objave odkritja morfina (1805) do njegovega mednarodnega priznanja (1817)*. *Farm Vestn.* 2017; 68(5): 315-325.
7. Friedrich C, Müller-Jahncke WD. *Von der Frühen Neuzeit bis zur Gegenwart (Geschichte der Pharmazie II)*. Eschborn, Govi; 2005: 423-4, 433-4, 449-74.
8. Brandes R. *Archiv des Apotheker-Vereins im nördlichen Deutschland*. Messersche hof-Buchhandlung, Legmo; 1831: 1-16.
9. *Heidelbergsche Jahrbücher der Literatur, Zehnter Jahrgang, Erste Hälfte, Januar bis Juny*. Heidelberg, Mohr und Winter, 1817. 273-284.
10. *Intelligenzblatt der Königlich Bayerischen Stadt Nördlingen für das Jahr 1815, Nro. 41, 13. October 1815, strani niso oštevilčene*.
11. Bozzi A, Perrin C, Austin S, Arce Vera F. *Quality and authenticity of commercial aloe vera gel powders*. *Food Chem.* 2007; 103: 22-30.
12. Hamman JH. *Composition and application of Aloe vera leaf gel*. *Molecules.* 2008; 13: 1599-616.
13. Kreft S, Kočevar Glavač N, Stojilkovski K, et al. *Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin, 2 izdaja*. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana; 2013: 21-3, 32-7, 247-50, 319-23, 322-32, 452-7, 473, 490.
14. Parras S. *Der Marstall des Schlosses Anholt (16. bis 18. Jahrhundert)*. Tenea, Berlin, 2006: 11-27.
15. JAZMP: *Formularium Slovenicum 3.0; slovenski dodatek k Evropski farmakopeji, 3. izdaja*, JAZMP, Ljubljana, 2011: 149.
16. Obreza A, Mravljak J, Predih F. *Farmacevtska kemija 1, Univerzitetni učbenik, prva izdaja*, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2014: 93, 101-2, 143-4, 146-7, 233-4.
17. Masur LC. *A review of the use of mercury in historic and current ritualistic and spiritual practices*. *Altern Med Rev.* 2011; 16: 314-20.

# NARAVNE SPOJINE KOT VIRI SPOJIN VODNIC V FARMACEVTSKI KEMIJI

## NATURAL COMPOUNDS AS SOURCES OF LEAD COMPOUNDS IN DRUG DISCOVERY

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Nace Zidar, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nace.zidar@ffa.uni-lj.si

## 1 POMEN NARAVNIH SPOJIN V FARMACIJI – NEKOČ IN DANES

Ljudje smo za zdravljenje najrazličnejših bolezni že od nekdaj uporabljali pripravke naravnega izvora. Med najpogostejše vire naravnih spojin spadajo rastline, živali in mikrobi. Sodeč po ohranjenih dokumentih so že v Mezopotamiji uporabljali okoli 1000 različnih snovi rastlinskega izvora, npr. eterično olje cedre, smolo mire (iz drevesa *Commiphora myrrha*) in opij iz makovih glav (1). V egiptčanskem Ebersovem papirusu izpred 1500 let pr. n. št., ki velja za

### POVZETEK

Spojine, izolirane iz rastlin, živali in mikrobov, so za zdravljenje ljudi v uporabi že od pradavnine. Uporaba naravnih produktov pri razvoju novih učinkovin je dosegla vrh v letih 1970–1980, v t. i. zlati dobi antibiotikov. Kljub nekaterim velikim uspehom so pred nekaj desetletji opazili trend upadanja vpliva naravnih spojin na razvoj novih učinkovin. Za to obstaja več razlogov, med katerimi je zelo pomembna uveljavitev nekaterih novejših tehnologij za odkrivanje učinkovin, kamor sodita kombinatorna kemija in reševanje visoke zmogljivosti, ki večinoma temeljita na sinteznih kemijskih knjižnicah. Kljub velikim pričakovanjem pa omenjeni pristopi niso prinesli zelenih rezultatov, zaradi česar se je v zadnjem obdobju ponovno obudilo zanimanje za naravne spojine, s katerimi bi lahko obogatili raznolikost obstoječih kemijskih knjižnic. Za obujeno zanimanje za naravne spojine je odgovoren tudi razvoj novih tehnologij, ki omogočajo hitrejšo analizo in vrednotenje tudi kompleksnejših naravnih vzorcev.

### KLJUČNE BESEDE:

biološka aktivnost, naravna spojina, odkrivanje učinkovin, spojina vodnica, visokozmogljivo reševanje

### ABSTRACT

Compounds isolated from plants, animals and microbes have been used for the treatment of human diseases since ancient times. The use of natural products as sources of new drugs reached its peak in 1970–1980 in the so-called “golden era of antibiotics”. Despite some tremendous successes, in the last decades, interest in the use of natural compounds for drug design has declined. One of the possible explanations for this is the introduction of new technologies in the drug discovery process, such as combinatorial chemistry and high-throughput screening, which mostly rely on synthetic chemical libraries. Despite huge expectations, these new technologies did not have the desired success. Because of this, in the last years, there is a renewed interest in natural products, which could enrich the chemical diversity of the existing chemical libraries. A further reason for the renewed interest in natural compounds is the development of new technolo-



gies that enable the analysis and screening of more complex natural samples.

**KEY WORDS:**

biological activity, drug design, high-throughput screening, lead compound, natural compound

enega izmed najstarejših in najpomembnejših dokumentov z zbranim znanjem o zdravilnih rastlinah, je dokumentiranih več kot 700 pripravkov pretežno rastlinskega izvora (2, 3). Naravne spojine imajo ključno vlogo tudi v tradicionalni kitajski medicini in v indijski ajurvedi. Stari Grki in Rimljani so dosegli velik napredek pri razvoju racionalne rabe zdravilnih rastlin v zahodnem svetu, v času zgodnjega srednjega veka in srednjega veka pa so obsežno grško-rimsko znanje ohranili in nagradili v arabskem svetu (4).

Kljub široki uporabi zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov pa so njihove učinkovine ostale nepoznane vse do osemnajstega oz. devetnajstega stoletja (1). Šele napredek sodobne analize kemije je omogočil razvoj metod za izolacijo, čiščenje in ugotavljanje struktur učinkovin. Leta 1805 je nemški farmacevt Friedrich Wilhelm Sertürner iz opija izoliral morfin, ki je tako postal prva izolirana spojina naravnega izvora, ki se je uporabljala kot zdravilo. Kasneje so izolirali še številne druge pomembne naravne spojine, kot so salicin, strihnin, brucin, kinin, kolhicin, kofein, nikotin, atropin in kokain (1).

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da se približno 80 % ljudi pri zdravljenju še vedno pretežno zanaša na metode tradicionalne medicine, kjer imajo največjo vlogo spojine naravnega izvora. Slednje pa imajo zelo pomembno mesto tudi v sodobni farmacevtski industriji. Zanimiva je analiza kemijskega izvora v zadnjem obdobju registriranih učinkovin, ki sta jo izvedla Newman in Cragg (5, 6). Ugotovila sta, da je od 1562 majhnih molekul, ki so jih odobrili za klinično uporabo v letih 1981–2014, 33 % učinkovin bodisi nespremenjenih spojin naravnega izvora ali njihovih derivatov. Ostalih 67 % je spojin sinteznega izvora, vendar je le 35 % popolnoma sinteznih, tj. takih, pri razvoju katerih kot izhodna ni bila uporabljena spojina naravnega izvora. Ostalih 32 % je bodisi spojin, ki v svoji strukturi vsebujejo naravne farmakofore, oponašajo naravni substrat ali pa so jih odkrili z iskanjem naravnim spojinam podobnih spojin, npr. s pomočjo virtualnega rešetanja na osnovi liganda. Ti podatki kažejo, da je vpliv naravnih spojin na razvoj učinkovin še vedno zelo velik.

Izmed vseh terapevtskih področij je trenutno v različnih fazah raziskav največ naravnih spojin in njihovih derivatov

s protirakavim in protiinfekcijskim delovanjem. Naravne spojine so bile osnova za odkritje večine glavnih skupin antibiotikov, kot so  $\beta$ -laktami, aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidi, rifamicini itd. Okrog 70 % vseh protiinfekcijskih učinkovin in več kot 70 % vseh protirakavih učinkovin je osnovanih na naravnih spojinah (7).

## 2 RAZLOGI ZA UPAD ZANIMANJA ZA NARAVNE SPOJINE

Kljub nekaterim velikim uspehom smo pred približno 20–25 leti zaznali trend upada zanimanja farmacevtske industrije za naravne spojine. V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja se je začela večina farmacevtskih podjetij pri odkrivanju učinkovin osredotočati na uporabo novejših tehnik, kot sta kombinatorna kemija in reševanje visoke zmogljivosti (HTS, *high-throughput screening*), s katerimi so si obetali hitrejšo identifikacijo spojin zadetkov. Reševanje visoke zmogljivosti obsega avtomatizirano testiranje velike knjižnice spojin z namenom hitreše identifikacije spojin z delovanjem na izbrano biološko tarčo. Tradicionalni pristopi, ki so vključevali dolgotrajno zbiranje naravnih vzorcev, izolacijo aktivnih spojin iz naravnega materiala in zapleteno ugotavljanje struktur aktivnih spojin, so postali za farmacevtsko industrijo manj zanimivi. Poleg tega so knjižnice naravnih spojin problematične, ker pogosto vsebujejo zmesi produktov z več deset ali sto komponentami ali delno očiščene produkte. Interpretacija rezultatov, dobljenih s pomočjo testiranja takšnih knjižnic, je zato težavna. Pogosto tudi struktura spojin naravnega izvora ni dovolj obstojna za uporabo v bolj zahtevnih sistemih za reševanje visoke zmogljivosti.

Da bi rešili te pomanjkljivosti, se je večina farmacevtskih podjetij pred nekaj desetletji usmerila k uporabi sinteznih kemijskih knjižnic. Večina prvotnih sinteznih kemijskih knjižnic je imela veliko slabosti, saj so bile prevelike in so vsebovale spojine, ki so si bile strukturno preveč podobne in niso imele ustreznih lastnosti, da bi jih lahko razvili do spojin vodnic (8). Pogosto so takšne knjižnice pridobili s pomočjo kombinatorne kemije, ki pa je primerna le za omejen nabor kemijskih reakcij, zaradi česar so si bile različne knjižnice med seboj precej podobne. Testiranje sinteznih knjižnic zato ni prineslo želenih rezultatov (9).

Zaradi upada števila novih učinkovin na trgu, tudi kot posledica uporabe omenjenih strategij, se je v zadnjem času razvoj usmeril k načrtovanju knjižnic, ki vsebujejo bolj prečiščeni nabor manjšega števila strukturno bolj raznovrstnih



spojin. Pri tem so velik pomen ponovno dobile spojine naravnega izvora ali spojine, ki vsebujejo strukturne fragmente, ki so prisotni v naravnih spojinah. Testiranje knjižnic spojin, ki so osnovane na spojinah naravnega izvora, se je izkazalo za veliko bolj uspešen pristop. Napredek tehnik, kot so tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (HPLC), jedrska magnetna resonanca (NMR), masna spektrometrija (MS), in sklopjenih tehnik, kot je HPLC-MS danes omogočajo čiščenje in karakterizacijo tudi kompleksnejših vzorcev in s tem hitrejšo izolacijo čistih spojin naravnega izvora (10).

## 3 LASTNOSTI SPOJIN NARAVNEGA IZVORA IN NJIHOVA BIOLOŠKA AKTIVNOST

### 3.1. SEKUNDARNI METABOLITI

Biolško aktivne naravne spojine pogosto spadajo v skupino sekundarnih metabolitov. To so organske spojine, ki so prisotne v organizmu, vendar niso neposredno udeležene v procesih rasti, razvoja in razmnoževanja (11). Najpogosteje imajo sekundarni metaboliti ključno vlogo pri zaščiti in preživetju organizma (12). Proizvodnja teh kompleksnih in pogosto toksičnih spojin se je med evolucijo razvila za zaščito pred predatorskimi organizmi ali pa kot sredstvo za lovljenje plena. Primer takšnih organizmov so npr. morskoli polži iz rodu *Conus*, ki s pomočjo toksinov, ki jih proizvajajo, omamijo svojo žrtev (13), ali pa mikroorganizmi, ki v svojo okolico izločajo antibiotike. Podoben pojav, imenovan alelopatija, poznamo tudi pri rastlinah, kjer te v okolico sproščajo toksične snovi, s katerimi zavrejo rast drugih rastlin v svoji okolici (4).

### 3.2. KEMIJSKA RAZNOLIKOST SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

Eni izmed glavnih prednosti spojin naravnega izvora pred majhnimi molekulami nenaravnega izvora sta njihovi velika kemijska raznolikost in velika specifičnost delovanja. Naravne spojine imajo pogosto večjo molekulsko maso, večje število stereogenih centrov, večjo prostorsko kompleksnost in večjo fleksibilnost kot večina majhnih molekul, ki so prisotne v običajnih kemijskih knjižnicah. Zanimiva je primerjava med fizikalno-kemijskimi lastnostmi učinkovin v klinični rabi in lastnostmi spojin naravnega izvora. Učinkovine v povprečju vsebujejo večje število dušikovih in žveplovih atomov ter halogenov, medtem ko naravne spojine vsebu-

jejo več kisikovih atomov. Naravne spojine vsebujejo v povprečju večje število akceptorjev in donorjev vodikovih vezi, nižje razmerje med številom aromatskih obročev in številom heteroatomov in širšo porazdelitev molekulskih lastnosti, kot so molekulska masa, porazdelitveni koeficient (logP) ter večji nabor različnih obročnih sistemov (14). Učinkovine, ki so trenutno v klinični praksi, vsebujejo manj kot petino obročnih sistemov, ki jih lahko najdemo v naravnih spojinah. Kljub temu pa je zanimiva ocena, da je trenutno na trgu le 10 % spojin naravnega izvora, ki imajo dve ali več kršitev pravila petic po Lipinskem (15), kar je enako kot pri učinkovinah nenaravnega izvora (16, 17).

### 3.3. IZVOR BIOLOŠKE AKTIVNOSTI SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

Ena izmed razlag, zakaj ima tako veliko število spojin naravnega izvora biološke učinke na ljudeh, je vpliv dolgotrajnega sobivanja organizmov znotraj istih bioloških skupnosti. Med evolucijo so organizmi, ki so živeli in se razvijali v istih okoljih, razvili spojine, ki so vplivale na biološke procese sosednjih vrst. Če so se te spojine izkazale kot učinkovite v evolucijskem boju za obstanek, so se ohranile in v tisočletjih še optimizirale. Ker je človeška fiziologija v veliki meri podobna fiziologiji drugih živali, ni presenetljivo, da te spojine izkazujejo biološke učinke tudi na ljudeh (1).

Naravne spojine pogosto vsebujejo t. i. privilegirane strukturne elemente, ki tvorijo interakcije s številnimi biološkimi tarčami. Napredek genomike in strukturne biologije je pokazal, da je število različnih poznanih proteinskih zvitij veliko manjše, kot je ocenjeno število vseh različnih družin proteinov. Strukturni motivi so v proteinih pogosto ohranjeni kljub temu, da obstaja le majhna podobnost v aminokislinskih sekvencah. Poleg tega imajo lahko podobna proteinska zvitja v različnih proteinih različno funkcionalno vlogo. Ker se naravne spojine zaradi evolucijske prilagojenosti dobro vežejo na te ohranjene strukturne elemente v proteinih, obstaja velika verjetnost, da bodo delovale na različne biološke tarče (18). Dobra lastnost spojin naravnega izvora kot spojin vodnic je tudi ta, da imajo kot produkt naravnega metabolizma večjo verjetnost, da bodo substrati za različne transporterske sisteme, kar jim omogoča, da lažje pridejo na mesto svojega delovanja (5).

### 3.4. PREPREČEVANJE INTERAKCIJ MED PROTEINI

Zaradi svoje zgradbe in evolucijske prilagojenosti so spojine naravnega izvora primerne tudi za modulacijo ozi-



roma zaviranje interakcij med različnimi proteini. Za interakcije med proteini so značilne velika stična površina in številne interakcije, zaradi česar je doseganje visokih vezavnih afinitet z majhnimi spojinami težko. Zaradi svoje velikosti in kompleksne zgradbe imajo spojine naravnega izvora velik potencial za zaviranje teh interakcij in s tem za razvoj spojin z delovanjem na procese, kot so imunski odziv, celično signaliziranje, medcelično prepoznavanje, mitoza in apoptoza. Primeri uspešnih spojin naravnega izvora, ki zavirajo interakcije med proteini, ki sodelujejo pri prevajanju signalov in aktivaciji limfocitov T, so npr. spojine takrolimus (FK506) (19), askomicin (20) in rapamicin (21). Številne spojine naravnega izvora in njihovi derivati zavirajo interakcije med proteini, ki sodelujejo pri procesih polimerizacije mikrotubulov, npr. rastlinski derivat paklitaksel, derivat iz morskih spužev diskodermolid (22), vinka alkaloidi, spongistatin (23), kolhicin in epotilon A (24).

## 4 POSTOPEK ODKRIVANJA UČINKOVIN IZ NARAVNIH VIROV

Načrtovanje učinkovin iz naravnih virov obsega več pomembnih korakov. Prvi je nabiranje materiala (A), pri čemer je pomembno, da nabiralec upošteva vse veljavne etične smernice in mednarodne sporazume. Nato je potrebno spojino iz materiala naravnega izvora na ustrezen način izolirati (B), za kar najpogosteje uporabljamo ekstrakcijo. Sledi presejalno testiranje (C), ki ga lahko izvedemo s čistimi spojinami ali surovimi frakcijami. Na podlagi presejalnega testiranja je nato potrebno ugotoviti, katera frakcija vsebuje aktivno komponento, ter jo v nadaljevanju izolirati in očistiti. Sledi ugotavljanje strukture spojine (D) in njeno nadaljnje vrednotenje (4).

- A)** Za nabiranje naravnega materiala nekdanj ni bilo potrebno pridobiti mednarodnih soglasij, zaradi česar je prišlo na svetovni ravni do siromašenja biotske raznovrstnosti. Da bi zavarovali pravice držav izvora in zaščitili biotsko raznovrstnost, je v devetdesetih letih prejšnjega stoletja mednarodna skupnost sprejela Konvencijo o biološki raznovrstnosti (CBD). Konvencija opozarja, da naravni viri niso neomejeni in stremi k njihovem ohranjanju.
- B)** Izolacija biološko aktivnih spojin iz naravnega materiala je zahtevna naloga, zlasti če so te prisotne v zelo

majhnih koncentracijah. Pogosto aktivna komponenta predstavlja manj kot en odstotek mase surovega ekstrakta. Kljub velikemu napredku separacijskih tehnik sta izolacija in čiščenje še vedno med časovno najbolj potratnimi stopnjami. Ključnega pomena za usmerjanje izolacije je, da imamo na razpolago ustrezen in ponovljiv biološki test, s katerim lahko ugotovimo, v kateri frakciji se nahaja aktivna komponenta. Najpogostejši in najbolj enostaven način izolacije spojin iz naravnega materiala je ekstrakcija. V primeru mikrobov in morskih organizmov ekstrakcijo navadno izvedemo s celimi organizmi, pri rastlinah, ki imajo bolj definirane dele, pa lahko iz ene rastline odvzamemo več vzorcev, ki jih analiziramo posamično. Postopki ekstrakcije se razlikujejo glede na vrsto vzorca in zahteve kasneje uporabljenega biološkega testa. Najenostavnejši primer je ekstrakcija z nižjimi alkoholi (metanol, izopropanol), pogosto pa uporabljamo metodo ekstrakcije po stopnjah, kjer postopoma povečujemo polarnost topila in na ta način selektivno izoliramo spojine z različno polarnostjo (25).

- C)** K uspehom pri raziskovanju naravnih virov je ogromno pripomogel tudi razvoj robustnih in visokozmogljivih presejalnih testov. Visokozmogljivi testi, kjer lahko testiramo veliko število vzorcev v zelo kratkem času, postajajo cenejši in niso več dostopni le za veliko farmacevtsko industrijo. Ker so izolacija, čiščenje in strukturna karakterizacija produktov naravnega izvora zelo zahtevni, časovno potratni in dragi, se raziskovalci pogosto poslužujejo vrednotenja surovih zmesi spojin, pridobljenih s pomočjo ekstrakcije naravnega materiala. Takšna testiranja so imela v preteklosti slabše rezultate, napredek novih tehnologij pa obeta večje uspehe tudi na tem področju. K temu lahko pripomore tudi, da iz surovih ekstraktov predhodno odstranimo spojine, ki bi lahko motile biološki test, kot so polifenoli in tanini.
- D)** Hitrost in natančnost analize tudi bolj kompleksnih molekul sta v zadnjih letih doživela ogromen napredek, predvsem zaradi hitrega razvoja novih spektroskopskih tehnik, kot so tehnike večdimenzionalne NMR. Občutljivost tehnik NMR se je močno povečala zaradi uporabe močnejših magnetov in tehnologije mikroprob. Te tehnike so zmanjšale potrebne količine vzorca za ugotovitev strukture na manj kot miligram. Pri ugotavljanju strukture je ključnega pomena tudi določitev molekulske formule, za kar najpogosteje uporabljamo masno spektrometrijo visoke ločljivosti (HRMS) (26). Z uporabo kombinacije opisanih tehnik

je mogoče ugotoviti strukturo neznanega vzorca z maso, manjšo od enega miligrama.

Če se določena spojina v bioloških testih izkaže za učinkovito, se pojavi potreba po večjih količinah naravnega materiala. Tega je možno pridobiti bodisi s kultivacijo rastline ali morskega organizma ali, v primeru mikrobnega produkta, s fermentacijo. Če je struktura primerna za kemijsko sintezo v večjem merilu, je možen tudi razvoj delne ali totalne sinteze. Eden izmed načinov za pridobivanje zadostnih količin rastlinskega materiala je tudi razvoj rastlinskih tkivnih kultur (27), kar zaradi ekonomskih razlogov zaenkrat še ni razširjeno.

## 5 SKLEP

Spojine naravnega izvora so bile v preteklosti nedvomno najpomembnejši vir spojin vodnic za razvoj novih učinkovin. Pred množično uporabo metod rešetanja visoke zmogljivosti je bilo 80 % učinkovin na trgu naravnega izvora ali pa narejenih po vzoru naravnih spojin (28). Zaradi težke dostopnosti so do sedaj raziskali le majhen delež vseh naravnih virov. Ocenjujejo, da so analizirali le okrog 10 % poznanih rastlinskih vrst in manj kot 1 % bakterij. Trenutne raziskave kažejo, da bodo imeli v prihodnosti zelo pomembno vlogo tudi morski organizmi (5). Spojine naravnega izvora bodo imele tudi v prihodnosti pomembno vlogo pri razvoju novih učinkovin, saj že zaradi svojega izvora zavzemajo biološko zelo pomemben kemijski prostor. Tehnični problemi, povezani z uporabo naravnih materialov, postajajo z uvedbo novejših tehnologij vse manjši, k razvoju tega področja pa bo zagotovo pripomogel tudi napredek genomike, proteomike ter sintezne in analize kemije.

## 6 LITERATURA

1. Ji HF, Li XJ, Zhang HY. *Natural products and drug discovery. Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia?* *Embo Reports* 2009; 10(3): 194–200.
2. Borchardt JK. *The beginnings of drug therapy: Ancient Mesopotamian medicine.* *Drug News Perspec* 2002; 15(3): 187–192.
3. Borchardt JK. *The beginnings of drug therapy: Ancient Egyptian medicine.* *Drug News Perspect* 1999; 12(2): 123–127.
4. Wermuth CG. *The Practice of Medicinal Chemistry.* In: Newman DJ, Cragg GM, Kingston GI. *Natural products as pharmaceuticals and sources for lead structures.* Elsevier, 2015: 101–139.
5. Newman DJ, Cragg GM. *Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010.* *J Nat Prod* 2012; 75(3): 311–335.
6. Newman DJ, Cragg GM. *Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014.* *J Nat Prod* 2016; 79(3): 629–661.
7. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. *The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era.* *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(2): 111–129.
8. Borman S. *The many faces of combinatorial chemistry.* *Chem Eng News* 2003; 81(43): 45–56.
9. Cummins LL et al. *Multitarget affinity/specificity screening of natural products: Finding and characterizing high-affinity ligands from complex mixtures by using high-performance mass spectrometry.* *J Nat Product* 2003; 66(9): 1186–1190.
10. Zaman GJR et al. *Fluorescence assays for high-throughput screening of protein kinases.* *Combinatorial Chem High Throughput Screen* 2003; 6(4): 313–320.
11. Haslam E. *Secondary Metabolism - fact and fiction.* *Nat Prod Report* 1986; 3(3): 217–249.
12. Williams DH et al. *Why are secondary metabolites (natural-products) biosynthesized.* *J Nat Prod* 1989; 52(6): 1189–1208.
13. Gao BM et al. *Cone snails: a big store of conotoxins for novel drug discovery.* *Toxins* 2017; 9(12).
14. Feher M, Schmidt JM. *Property distributions: Differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry.* *J Chem Inf Comput Sci* 2003; 43(1): 218–227.
15. Lipinski CA et al. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 23(1-3): 3–25.
16. Stahura FL et al. *Distinguishing between natural products and synthetic molecules by descriptor Shannon entropy analysis and binary QSAR calculations.* *J Chem Inf Comput Sci* 2000; 40(5): 1245–1252.
17. Ganesan A. *The impact of natural products upon modern drug discovery.* *Curr Opin Chem Biol* 2008; 12(3): 306–317.
18. Breinbauer R et al. *Natural product guided compound library development.* *Curr Med Chem* 2002; 9(23): 2129–2145.
19. Dumont FJ. *FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function.* *Curr Med Chem* 2000; 7(7): 731–748.
20. Hersperger R, Schuler W, Zenke G. *Preparation and immunosuppressive activity of 32-(O)-acylated and 32-(O)-thioacylated analogues of ascomycin.* *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9(2): 227–232.
21. Abraham RT, Wiederrecht GJ. *Immunopharmacology of rapamycin.* *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 483–510.
22. Kowalski RJ et al. *The microtubule-stabilizing agent discodermolide competitively inhibits the binding of paclitaxel (Taxol) to tubulin polymers, enhances tubulin nucleation reactions more potently than paclitaxel, and inhibits the growth of paclitaxel-resistant cells.* *Mol Pharmacol* 1997; 52(4): 613–622.
23. Bai RL et al. *Spongistatin-1, a highly cytotoxic, sponge-derived, marine natural product that inhibits mitosis, microtubule assembly, and the binding of vinblastine to tubulin.* *Mol Pharmacol* 1993; 44(4): 757–766.
24. Kowalski RJ et al. *Comparison of novel microtubule polymerizing agents, discodermolide and epothilone a/B, with taxol.* *Mol Biol Cell* 1995; 6: 2137–2137.

25. Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(3): 206–220.
26. McDonald LA et al. FTMS structure elucidation of natural products: Application to muraymycin antibiotics using ESI multi-CHEF SORI-CID FTMSn, the top-down/bottom-up approach, and HPLC ESI capillary-skimmer CID FTMS. *Analyt Chem* 2003; 75(11): 2730–2739.
27. Zhou LG, Wu JY. Development and application of medicinal plant tissue cultures for production of drugs and herbal medicinals in China. *Nat Prod Rep* 2006; 23(5): 789–810.
28. Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug Discov Today* 2008; 13(19-20): 894–901.

ZDRAVILO FASENRA\* JE INDICIRANO KOT DODATNO VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE ZA ODRASLE BOLNIKE S HUDO EOZINOFILNO ASTMO, KI NI USTREZNO UREJENA KLJUB VELIKIM ODMERKOM INHALACIJSKIH KORTIKOSTEROIDOV IN DOLGODELUJOČIH  $\beta$ -AGONISTOV.<sup>1</sup>

**Fasenra**<sup>®</sup>  
(benralizumab) 30 mg raztopina  
za injiciranje

## MOČ PREPREČEVANJA POS LABŠANJ

IZBOLJŠANO DIHANJE ŽE PO PRVEM ODMERKU<sup>1,2,3</sup>

FASENRA je edino biološko zdravilo, ki zagotavlja  
skoraj popolno deplecijo eozinofilcev v krvi že v 24 urah.<sup>1,4,5</sup>

#### LITERATURA

- <sup>1</sup> Pozvtek glavnih značilnosti zdravila Fasentra, januar 2018. <sup>2</sup> Bleeker ER, FitzGerald JM, Chaney P, et al. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–27. <sup>3</sup> FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, et al. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–41. <sup>4</sup> Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086–96. <sup>5</sup> Tan LD, Bratt JM, Godor D, et al. *J Asthma Allergy* 2016;9:71–81.

#### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

\*Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprosamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Fasenra 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injicirski brizgi.  
SESTAVA: Ena napolnjena injicirska brizga vsebuje 30 mg benralizumaba v 1 ml. Benralizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

INDIKACIJE: Zdravilo Fasentra je indicirano kot dodatno vzdrževalno zdravljenje za odrasle bolnike s hudo eozinofilno astmo, ki ni ustrezno urejena kljub velikim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov  $\beta$ .

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Zdravilo Fasentra mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem hude astme. Priporočeni odmerek je 30

mg v subkutani injekciji na 4 tedne prve 3 odmerke, pozneje pa na 8 tednov. Starejšim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerek ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost zdravila Fasentra pri otrocih, starih od 5 do 18 let, nista bili dokazani. Zdravilo Fasentra se uporablja kot subkutana injekcija, ki jo da zdravstveni delavec. Zdravilo je treba injicirati v nadlaket, stegno ali trebuh.

KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Zdravilo Fasentra se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je primerno zmanjšanje odmerkov kortikosteroida, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorstvom zdravnika. Preobčutljivostne reakcije: po uporabi zdravila Fasentra so se pojavile preobčutljivostne reakcije (npr. urtikarija, papularna urtikarija, izpuščaj). Te reakcije se običajno pojavijo v nekaj urah po uporabi, a v nekaterih primerih se pojavijo v nekaj dneh. V primeru preobčutljivostne

reakcije je treba zdravilo Fasentra prenehati uporabljati. Parazitske okužbe (okužbe s helminti): Eozinofili so lahko vpleteni v imunski odziv na nekatere okužbe s helminti. Bolniki, ki so imeli znano okužbo s helminti, niso bili vključeni v klinična preizkušnja. Bolnike z obstoječimi okužbami s helminti je treba zdraviti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Fasentra. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z zdravilom Fasentra in se ne odzove na zdravljenje z anthelmintiki, je treba zdravljenje z zdravilom Fasentra prekiniti, dokler okužba ne mine.

MEDESEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI: Vpliva benralizumaba na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil ni pričakovati. Encimi citokroma P450, mehanizmi iztočne črpalke in mehanizmi vezave na beljakovine niso vključeni v odstek benralizumaba. O izražnosti IL-5Ra na jetrnih celicah ni dokazov. Izguba eozinofilcev ne povzroči kroničnih sistemskih sprememb vnetnih citokinov.

Samo za strokovno javnost. | Informacija pripravljena: november 2018.

Astrazeneca UK limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana, T +386 (1) 513 56 00

AstraZeneca



# INDIJSKA BOSVELIJA – INDIJSKA ZDRAVILNA RASTLINA S TRADICIJO IN DOKAZI

## BOSWELLIA SERRATA – INDIAN MEDICINAL PLANT WITH TRADITION AND EVIDENCE

AVTOR / AUTHOR:  
Iva Bohte

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: iva.bohte@gmail.com

## 1 UVOD

Indijska bosvelija (*Boswellia serrata*) je srednje visoko grmičasto drevo, ki spada v družino mirovk (Burseraceae) in je

### POVZETEK

Izvlčki indijske bosvelije (*Boswellia serrata*) so že stoletja pomemben del kulturnih in verskih obredov v Indiji, od koder tudi izhaja to starodavno drevo. V indijski tradicionalni medicini Ajurvedi jih uporabljajo za lajšanje bolečine, vnetij, respiratornih in kožnih bolezni ter številnih drugih. Evropi še do 20. stoletja slabo poznana zdravilna rastlina je postala pomemben predmet raziskav *in vitro* in *in vivo*, s katerimi so ugotovili mehanizme delovanja aktivnih komponent izvlečka, bosvelijskih kislin. S kliničnimi raziskavami so potrdili učinke pri lajšanju bolezni, kot so vnetne črevesne bolezni, luskavica, bronhialna astma in revmatoidni artritis.

### KLJUČNE BESEDE:

astma, *Boswellia serrata*, bosvelijske kisline, kronična vnetna bolezen, oleogumirezin, revmatoidni artritis

### ABSTRACT

For centuries, *Boswellia serrata* extracts have been used in cultural and religious ceremonies in India, from where this ancient tree also originates. In Indian traditional medicine system Ayurveda it has been used to treat pain, inflammation, respiratory and skin illnesses, and many other diseases. Until the 20<sup>th</sup> century in Europe poorly known medicinal plant, it has become important part of *in vitro* and *in vivo* studies that helped to determine mechanisms of action of active components in the extract, i.e. boswellic acids. Existing clinical studies have shown its effectiveness to treat diseases such as chronic inflammatory disease, psoriasis, bronchial asthma and rheumatoid arthritis.

### KEY WORDS:

asthma, *Boswellia serrata*, boswellic acids, chronic inflammatory disease, oleogum resin, rheumatoid arthritis

ena izmed 28 vrst rodu *Boswellia* (1, 2). Najdemo jo predvsem v suhih predelih Indije (3). V tem delu sveta jo poznajo že iz časa pred našim štejetjem, saj je bila kot rastlina s številnimi zdravilnimi učinki omenjena že v starodavnih indijskih zapisih. Indijska bosvelija po poškodbi tkiva drevesnega debla izloča viskozno in lepljivo zmes eteričnega olja, gumijskega in smole – **oleogumirezina** (1, 4). Takšen ročno prid-

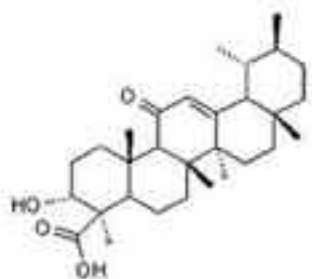


obljeni izcedek v Indiji imenujejo *salai guggal*. Je kisel, prosojnega videza in zlate barve, lahko pa tudi potemni, kar je posledica polimerizacije, avtooksidacije ali encimskih reakcij. Oleogumirezin sestoji iz treh komponent: eteričnega olja, polisaharidov (gumijev) in smole. Posamezno drevo lahko kot njegov vir uporabljajo največ tri leta, saj kakovost izcedka nato močno upade. Pridobivanje je počasno in običajno omejeno na čas poletnih in jesenskih mesecev. Iz njega z metodo parne destilacije izdelujejo tudi eterično olje, ki ga pogosto uporabljamo v aromaterapiji, parfumi, milih, barvah, lakih in kozmetičnih izdelkih (1, 5). Ima vonj po citrusih in boru (6).

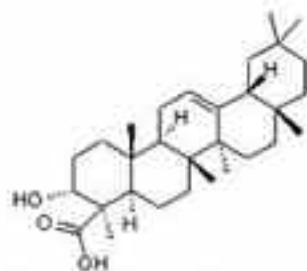
Eterično olje in oleogumirezin imata že stoletja svoje mesto v Ajurvedi. Tradicionalne izkušnje so potrdile sodobne znanstvene raziskave, in sicer so ugotovili, da izvlečki bosvelije vsebujejo bosvelijske kisline (slika 1), ki delujejo protivnetno. Med njimi imata najmočnejše protivnetno delovanje AKBA (3-O-acetil-11-keto- $\beta$ -bosvelijska kislina) in KBA (11-keto- $\beta$ -bosvelijska kislina). Izvlečki indijske bosvelije pa niso bili pomembni samo na medicinskem področju, ampak so jih kot kadilo uporabljali tudi pri verskih in kulturnih obredih (1, 7, 8).

## 2 UPORABA INDIJSKE BOSVELIJE V TRADICIONALNI MEDICINI

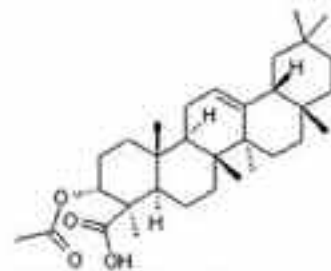
Začetki uporabe indijske bosvelije v medicinske namene segajo stoletja nazaj v Indijo. *Charaka Samhita* in *Astanga-hridaya Samhita*, Ayurvedski knjigi iz 2. in 7. stoletja sta dokaz za to, saj vsebujeta zapise o uporabi njenih izvlečkov za lajšanje bolečine in vnetij. Z njimi so blažili simptome različnih bolezni respiratornega, gastrointestinalnega in urogenitalnega trakta, živčevja, kože, srčno-žilnega sistema in nekatere druge (10). Indijska bosvelija je še danes zelo cenjena v indijski tradicionalni medicini kot zdravilna rastlina s širokim spektrom delovanja. Njeno smolo v obliki parne inhalacije in vodne kopeli uporabljajo pri kašlju, bronhitisu in astmi. Blagodejno deluje tudi na rane, razdraženo kožo, zmanjšuje rdečico in modrice. Izboljšuje spomin in sposobnost učenja, zato jo priporočajo predvsem starejšim s pešanjem spomina. V iranski tradicionalni medicini je smola znana kot najučinkovitejše sredstvo proti vnetnim črevesnim boleznim, v Jordaniji pa jo uporabljajo tudi kot afrodi-



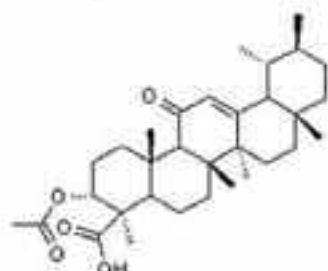
11-keto- $\beta$ -bosvelijska kislina



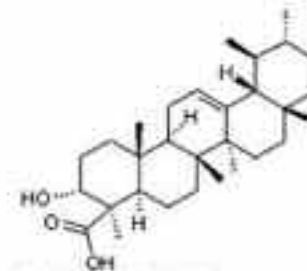
$\alpha$ -bosvelijska kislina



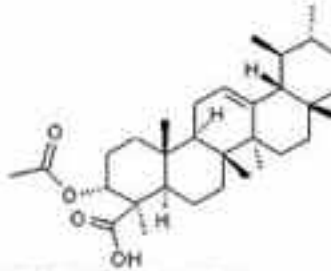
acetil- $\alpha$ -bosvelijska kislina



3-O-acetil-11-keto- $\beta$ -bosvelijska kislina



$\beta$ -bosvelijska kislina



acetil- $\beta$ -bosvelijska kislina

Slika 1: Strukture bosvelijskih kislin (9).

Figure 1: Structures of boswellic acids (9).

ziak in za povečanje plodnosti (8). V začetku 20. stoletja se je uporaba smole indijske bosvelije razširila tudi po Evropi (10).

## 3 PREGLED ZNANSTVENIH RAZISKAV

Indijska bosvelija je postala predmet številnih raziskav na modelih *in vitro* in *in vivo*, ki so podprle zgoraj navedene zdravilne učinke (8). Glede na fitokemijske in farmakološke raziskave so za zdravilno moč rastline zaslužne bosvelijske kisline (7). V znanstvenih člankih jim pripisujejo podobne protivnetne učinke, kot jih imajo nesteroidni antirevmatiki (NSAR), razlika je v mehanizmu delovanja. NSAR inhibirajo encim ciklooksigenazo in s tem nastanek provnetnih prostaglandinov, bosvelijske kisline pa vplivajo na komponente imunskega sistema ter povzročijo nekompetitivno inhibicijo provnetnega encima 5-lipoksigenaze (10, 11). Delovale naj bi tudi preko nekaterih drugih tarč, kot so citokini (interlevkini, TNF- $\alpha$ ), sistem komplementa, levkocitne elastaze in topoizomeraze. Poleg eksperimentov na živalskih modelih (miši, podgane) so izvedli nekaj kliničnih raziskav na manjših skupinah ljudi. Ugotavljali so učinkovitost izvlečkov oleogumirezina indijske bosvelije pri zmanjševanju simptomov revmatoidnega artritisa, osteoartritisa, bronhialne astme, Chronove bolezni, ulceroznega kolitisa, luskavice in diabetesa ter spremljali pojav neželenih učinkov (7, 10).

### 3.1 VNETJE

Vnetje nastane ob poškodbi tkiva kot del nespecifičnega odziva. Spremljajo ga bolečina, rdečica, edem, toplota, oteklina, lahko tudi zmanjšana fiziološka dejavnost prizadetega območja. Navadno je prisotno lokalno na mestu poškodbe, če pa je vnetje obsežno in dolgotrajno, lahko pride do aktivacije citokinov in sistemskega vnetja. Vnetje sprožijo mediatorji, kot so histamin, prostaglandini, levkotrieni, NO, polipeptidi, neuropeptidi in citokini. Levkotrieni (LTB<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) nastanejo z dvostopenjsko pretvorbo iz arahidonske kisline. Reakcijo katalizira encim 5-lipoksigenaza (11). Spodbujajo tvorbo kisikovih radikalov, povzročajo avtoimune reakcije, adhezijo celic in kemotakso, kar vodi v nastanek vnetnih bolezni, kot so astma, luskavica, revmatoidni artritis in ulcerozni kolitis. Odgovorni so tudi za bronhokonstrikcijo, vazokonstrikcijo (koronarne arterije) ter izločanje sluzi v gastrointestinalnem traktu (8, 10). Iz ena-

kega prekursorja nastajajo provnetni prostaglandini, le da sintezo slednjih katalizira encim ciklooksigenaza 2 (COX-2). Prostaglandini povzročajo lokalno vazodilatacijo, primarno hiperalgezijo ter povečujejo prepustnost venul (11). Citokini (IL- $\alpha$  in IL-1) se sproščajo iz makrofagov pri bakterijskih okužbah in vnetjih ter spodbujajo sproščanje ostalih vnetnih mediatorjev (10, 11). Kot končni rezultat opisanih procesov ima vnetje pomembno vlogo, da odstrani škodljive zunanje dejavnike (fizikalne, kemijske, biološke).

### 3.2 RAZISKAVE IN VITRO IN IN VIVO

Mehanizem protivnetnega delovanja bosvelijskih kislin so ugotovili z raziskavami *in vitro* na različnih celičnih kulturah. Amonn in sodelavci so leta 1993 s pomočjo podganjih peritonealnih nevtrofilcev in človeških trombocitov ugotovili, da bosvelijske kisline zavirajo 5-lipoksigenazo, ne vplivajo pa na delovanje 12-lipoksigenaze in ciklooksigenaze. Prav tako ne povzročajo peroksidacije arahidonske kisline. Sklepali so, da bosvelijske kisline delujejo neposredno kot specifični, neredoks zaviralci 5-lipoksigenaze. Tako onemogočajo nastanek levkotrienov (12). Čiste spojine, izolirane iz oleogumirezina indijske bosvelije, prispevajo k zmanjšanju vnetja tudi z zaviranjem delovanja provnetnih mediatorjev in citokinov, kot so IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in NO. O tem so poročali Gayathri in sodelavci leta 2007, ki so proučevali alkoholni ekstrakt oleogumirezina na človeških perifernih mononuklearnih celicah (PBMC) in mišjih makrofagih (13). Leta 1986 sta Singh in Atal preskušala delovanje alkoholnih izvlečkov oleogumirezina indijske bosvelije na miših in podganah z oteklino, inducirano s karagenanom, pri podganah tudi z dekstranom. Izkazalo se je, da ima izvleček po peroralni aplikaciji protivnetno delovanje, saj je oteklino zmanjšal. Enak učinek so opazili tudi pri podganah z odstranjenimi nadledvičnimi žlezami, zato so sklepali, da ni bil posledica prisotnosti glukokortikoidov, ampak bosvelijskih kislin (10). Šest let kasneje so Gupta in sodelavci izvedli raziskavo še na novejših modelih, in sicer na podganah z vnetjem, povzročenim z lateksom iz papaje in karagenanom. Primerjali so pojav protivnetnih učinkov antirevmatičnih zdravilnih učinkovin (npr. prednizolon, indometacin, acetilsalicilna kislina, ibuprofen) in bosvelijskih kislin pri modelih vnetja, povzročenega s karagenanom in lateksom, ter prišli do ugotovitev, da so bosvelijske kisline učinkovitejše na modelih vnetja, povzročenega z lateksom, prednizolon pa je imel enak učinek pri obeh. Iz tega so sklepali, da imajo bosvelijske kisline drugačen mehanizem delovanja kot prednizolon in drugi antirevmatiki – to je inhibicija sinteze levkotrienov in ne prostaglandinov (10).



Bosvelijske kisline delujejo tudi na imunski sistem. Vplivajo na komponente celično posredovanega in humoralnega imunskega odziva, kar so leta 1996 proučevali na miših, imuniziranih z ovcjimi eritrociti. Opazovali so pojav zapoznele preobčutljivostne reakcije po peroralni aplikaciji enakih odmerkov bosvelijskih kislin in imunosupresiva azatioprina. Zaključili so, da imajo bosvelijske kisline in azatioprin primerljive učinke na imunski sistem (10, 14). V današnjem času je veliko raziskav usmerjenih predvsem na področje onkologije. Po poročanjih svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je rak vodilni vzrok smrti v razvitem svetu (15). Z raziskavami *in vitro* na človeških mieloidnih levkemičnih celičnih linijah so ugotovili, da bosvelijske kisline zavirajo celično proliferacijo in inducirajo apoptozo, kar jim daje potencial za raziskovanje kot protirakave učinkovine (8). Navedene raziskave so bile pomemben del raziskovanja učinkov indijske bosvelije in dobra osnova za nadaljnja klinična preizkušanja.

### 3.3 KLINIČNE RAZISKAVE

V raziskavi, objavljeni leta 2006 (10), so sodelovali bolniki z ulceroznim kolitisom, ki je avtoimunska bolezen pretiranega odziva imunskega sistema, pri kateri nastane vnetje, ki je omejeno na sluznico v kolonu in se kaže kot rektalne krvavitve in diareja. Raziskavo so izvedli na 34 pacientih, ki so šest tednov prejeli alkoholni izvleček oleogumirezina indijske bosvelije v odmerku 350 mg trikrat na dan. Osem pacientov ni prejelo izvlečka, ampak sulfasalazin (1 g trikrat na dan) in so služili kot kontrolna skupina. Pri vseh pacientih so spremljali spreminjanje krvnih parametrov (Hb, kalcij, železo, proteini, fosfat, celotna koncentracija levkocitov in eozinofilcev), izvajali rektalno biopsijo in mikroskopski pregled tkiva. Ugotovili so, da je učinkovitost izvlečka primerljiva s kontrolo. Vsi vrednoteni parametri so se po zdravljenju namreč izboljšali. V remisijo je prišlo 82 % bolnikov, zdravljenih z izvlečkom, in 75 % bolnikov iz kontrolne skupine. Glavna pomanjkljivost raziskave je, da skupini nista bili primerljivi glede na število bolnikov.

Leta 2001 so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano raziskavo na 102 pacientih s Chronovo boleznijo (16). Chronova bolezen je tako kot ulcerozni kolitis avtoimunska bolezen in spada med kronične vnetne črevesne bolezni. Prizadene lahko kateri koli del gastrointestinalnega trakta. Kontrolna skupina pacientov je prejela mesalazin (39 bolnikov), eksperimentalna pa ekstrakt oleogumirezina indijske bosvelije (44 bolnikov). Na začetku in na koncu raziskave so pri obeh skupinah izmerili aktivni indeks Chronove bolezni (CDAI) in ugotovili, da se je pri

mesalazinu zmanjšal za povprečno 53 %, pri ekstraktu pa za 90 %, vendar ta razlika ni bila statistično pomembna. Iz dobljenih rezultatov so zaključili, da terapija z izvlečkom oleogumirezina indijske bosvelije ni slabša kot terapija z mesalazinom oz. je glede na oceno razmerja med tveganjem in koristjo boljša.

Gupta in sodelavci poročajo o šesttedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični raziskavi na 80 bolnikih z bronhialno astmo (17). Za bronhialno astmo so značilni kronično vnetje dihalnih poti, povratna zožitev (zožitev popusti samodejno ali po zdravljenju) in njihova povečana odzivnost na različne dejavnike. Dispneja, suh kašelj in piskajoče dihanje so simptomi, ki se pojavijo pri akutnem poslabšanju bolezni. V zgodnji fazi so za krčenje gladkih mišic in vnetje bronhijev odgovorni levkotrieni LTC<sub>4</sub> in LTD<sub>4</sub> (11). Eksperimentalna skupina (23 moških in 17 žensk v starosti 18 do 75 let) je trikrat dnevno prejela pripravek iz oleogumirezina indijske bosvelije (300 mg), ki je vseboval 0,63 % KBA, 0,70 % AKBA, 1,5% acetil-β-bosvelijske kisline in β-bosvelijske kisline. Pri 70 % pacientov so simptomi, kot so dispneja in akutni napadi poslabšanja astme, izginili, parametri pljučne funkcije (FEV1, FEVC, PEFR) pa so se povečali. Kontrolna skupina (16 moških in 24 žensk v starosti 14 do 58 let) je trikrat dnevno prejela laktozo, prav tako v odmerku 300 mg. V tem primeru se je bolezensko stanje izboljšalo pri 27 % pacientov (17).

Leta 2003 so ugotavljali učinkovitost in varnost izvlečkov oleogumirezina indijske bosvelije pri osteoartritisu, ki je kronična, napredovalna, degenerativna bolezen kosti in najpogostejše prizadene kolenčne sklepe. Raziskava je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana. Prva polovica preiskovancev je prejela standardizirane (40 % bosvelijskih kislin) izvlečke oleogumirezina indijske bosvelije (333 mg trikrat dnevno), druga polovica pa placebo. Po osmih tednih so terapijo prekinili, izvedli fazo izpiranja in vlogi skupin zamenjali. Pri vseh, ki so prejeli kapsule z izvlečkom, sta se oteklina in bolečina v kolenu zmanjšali, zato so lažje prehodili daljše razdalje. Poročali so o blažjih gastrointestinalnih težavah, drugih neželenih učinkov ni bilo. Na podlagi statistično pomembnih razlik med obema terapijama so zaključili, da bi bil izvleček oleogumirezina indijske bosvelije primeren za lajšanje različnih vrst artritisa, kot sta osteoartritis in revmatoidni artritis (10, 18).

Novejše klinične raziskave so bile usmerjene predvsem v sodobne bolezni, ki predstavljajo velik zdravstveni strošek (8, 19). Leta 2013 so Ahangarpour in sodelavci izvedli raziskavo na pacientih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po šesttedenskem prejemanju izvlečka oleogumirezina indijske



bosvelije (900 mg dnevno) se je pri testni skupini raven glukoze v krvi na tešče znižala, raven inzulina pa zvišala. Indeks inzulinske rezistence se je glede na kontrolno skupino znižal (20). Raziskavo so razširili in ugotovili, da ima izvleček oleogumirezina indijske bosvelije vpliv tudi na ravni holesterola, LDL in HDL v krvi. Predlagali so njegovo dnevno uživanje v odmerku 900 mg, saj ta, glede na rezultate kliničnih raziskav, predstavlja varno in učinkovito sredstvo za zmanjšanje dejavnikov tveganja, povezanih s sladkorno boleznijo tipa 2 (7).

Leta 2011 so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano raziskavo na pacientih z malignim možganskim tumorjem. Obe skupini sta prejemale radioterapijo, testna pa tudi izvleček oleogumirezina indijske bosvelije (4200 mg dnevno). Edem se je po radioterapiji zmanjšal za več kot 75 % pri 60 % pacientov iz testne skupine in pri 26 % pacientov iz kontrolne skupine (21).

## 4 SKLEP

Indijska bosvelija, zdravilna rastlina s protivnetnim delovanjem in dolgoletno uporabo v tradicionalni medicini, je pokazala veliko ugodnih učinkov pri lajšanju in zdravljenju vnetnih bolezni, kot so ulcerozni kolitis, Chronova bolezen in revmatoidni artritis. Pri njihovem konvencionalnem zdravljenju rutinsko predpisujejo nesteroidne antirevmatike in imunosupresive, ki pa zaradi veliko neželenih učinkov niso najbolj optimalni. Izvlečki indijske bosvelije kažejo primerljivo učinkovitost s sintezni antirevmatiki, kar se tiče varnosti in pojava neželenih učinkov pa so glede na dosedanje klinične raziskave ugodnejši. To jim daje velik potencial za dobro protivnetno zdravilo rastlinskega izvora in vključitev v terapijo zgoraj naštetih bolezni sodobnega časa. Prehranska dopolnila, eterična olja, geli in kreme z izvlečki smole indijske bosvelije so sicer že na trgu, ni pa veliko kakovostnih standardiziranih pripravkov.

## 5 LITERATURA

1. Siddiqui MZ. *Boswellia Serrata, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. Indian J Pharm Sci.* 2011 May-Jun;73(3):255-261.

2. *The Plant List* (2013). <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=boswellia>. Dostop: 28-4-2018.
3. Čebron LN. *Skrivnostna Boswellia Serrata lajša vnetne tegobe. Naša lekarna* 2009; Št.33; [http://www.nasalekarna.si/uploads/media/Nasa\\_Lekarna\\_stevilka33.pdf](http://www.nasalekarna.si/uploads/media/Nasa_Lekarna_stevilka33.pdf). Dostop: 8-3-2018.
4. Humar M, Šmid Korbar J, Obreza A, et al. *Farmacevtski terminološki slovar*. Ljubljana: 2011. [https://books.google.si/books?id=y5X-L78BbNcC&printsec=frontcover&dq=farmacevtski+slovar&hl=sl&sa=X&ved=0ahUKewidjOzE29\\_aAhWIXCwKHRpsAbkQ6AEIJA#v=onepage&q=farmacevtski%20slovar&f=false](https://books.google.si/books?id=y5X-L78BbNcC&printsec=frontcover&dq=farmacevtski+slovar&hl=sl&sa=X&ved=0ahUKewidjOzE29_aAhWIXCwKHRpsAbkQ6AEIJA#v=onepage&q=farmacevtski%20slovar&f=false)
5. Suhail MM, Wu W, Cao A. et.al. *Boswellia sacra essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells. BMC Complement Altern Med.* 2011 Dec 15;11:129.
6. *Floracopoeia*. <http://www.floracopoeia.com/Essential-Oils/essential-oils-sub/wild-harvested-frankincense-oil-boswellia-serrata.html>. Dostop: 6-5-2018.
7. Iram F, Alam Khan S, Husain A. *Phytochemistry and potential therapeutic actions of Boswellic acids: A mini-review. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* Volume 7, Issue 6. 2017 Jun:513-523.
8. Hamidpour R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahleri M. *Frankincense (乳香 Rǔ Xiāng; Boswellia Species): From the Selection of Traditional Applications to the Novel Phytotherapy for the Prevention and Treatment of Serious Diseases. Journal of traditional and complementary medicine. Journal of Traditional and Complementary Medicine, Volume 3, Issue 4.* 2013 Oct-Dec:221-226.
9. Patel K. *Summary of Boswellia serrata. Primary Information, Benefits, Effects, and Important Facts.* <https://examine.com/supplements/boswellia-serrata/>. Dostop: 29-4-2018.
10. Ammon. HP. *Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. Planta Med.* 2006 Oct; 72(12):1100-16.
11. Pirkmajer S. *Patološka fiziologija: učbenik za študente farmacije. 1. izdaja. Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; Ljubljana, 2015.*
12. Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J. *Mechanism of antiinflammatory actions of curcumine and boswellic acids. J Ethnopharmacol.* 1993 Mar;38(2-3):113-9.
13. Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS, Balakrishnan A. *Pure compound from Boswellia serrata extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNFalpha, IL-1beta, NO and MAP kinases. Int Immunopharmacol.* 2007 Apr;7(4):473-82.
14. Sharma ML, Kaul A, Khajuria A, Singh S, Singh GB. *Immunomodulatory Activity of Boswellic Acids (Pentacyclic Triterpene Acids) from Boswellia serrata. Wiley online library. Volume10, Issue2.* 1996 Mar:107-112.
15. *World Health Organisation.* <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Dostop: 6-5-2018.
16. Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, Vogelsang H, Repges R. *Therapy of active Crohn disease with Boswellia serrata extract H 15. Z Gastroenterol.* 2001 Jan;39(1):11-7.
17. Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Lüdtke R, Safayhi H et al. *Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. Eur J Med Res.* 1998 Nov 17;3(11):511-4.
18. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khyani R. *Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee—a randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine.* 2003 Jan;10(1):3-7.



19. Togni S, Maramaldi G, Di Pierro F, Biondi M. A cosmeceutical formulation based on boswellic acids for the treatment of erythematous eczema and psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014; 7: 321–327.
20. Ahangarpour A, Ali Akbari Fatemeh Ramezani, Heidari H. et al. The effect of *Boswellia serrata* on blood glucose, insulin level and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Daneshvar Medicine* 2013, volume 20, issue 103: 11-18
21. Kirste S, Treier M, Jolie Wehrle S, et. al. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors. *Wiley online library*. Volume 117, Issue 16. 2011 Feb.

# UPORABA NAVADNE KONOPLJIKE PRI BOLEZNIH ŽENSKEGA REPRODUKTIVNEGA SISTEMA

## USE OF VITEX AGNUS- CASTUS IN WOMEN'S REPRODUCTIVE SYSTEM DISORDERS

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Mateja Lobe Prebil, dr. vet. med.

*Fitosan d. o. o., Obala 114, 6320 Portorož*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [matejaprebil@gmail.com](mailto:matejaprebil@gmail.com)

## 1 BOLEZNI ŽENSKEGA REPRODUKTIVNEGA SISTEMA

Bolezni ženskega reproduktivnega sistema so eden velikih izzivov sodobne medicine (1). Predmenstrualni sindrom prizadene do 40 % žensk. Prenehanje menstrualne krvavitve je ena najpogostejših ginekoloških motenj med ženskami v reproduktivni dobi (2). Oligomenoreja in njeni različni vzroki, zlasti sindrom policističnih jajčnikov, lahko vodijo k različnim komplikacijam in prizadenejo različne ravni zdravja žensk. Konvencionalna zdravljenja, kot je

### POVZETEK

Bolezni ženskega reproduktivnega sistema so eden velikih izzivov sodobne medicine, ki prizadenejo različne ravni zdravja žensk. Za te bolezni so med zdravili rastlinskega izvora na prvem mestu zdravila iz navadne konopljike. Najpomembnejši mehanizem delovanja navadne konopljike je verjetno znižanje ravni serumskega prolaktina. Članek nudi pregled raziskav, ki dokazujejo učinkovitost navadne konopljike pri številnih motnjah ženskega reproduktivnega sistema: predmenstrualni sindrom, ciklična mastalgija, predmenstrualna disforična motnja, sindrom policističnih jajčnikov, neplodnost in menopavza. Navadna konopljika je varna rastlina z zelo dobrim razmerjem med tveganjem in koristjo.

### KLJUČNE BESEDE:

Navadna konopljika, učinkovitost, varnost

### ABSTRACT

Women's reproductive system disorders are one of the challenges of modern medicine, which affect different health aspects of women. For these conditions *Vitex agnus-castus* represents the first choice among medicinal herbs. The most important mechanism of action of *Vitex agnus-castus* is probably the lowering of serum prolactin level. The article offers a review on the efficacy of *Vitex agnus-castus* in the treatment of many women's reproductive disorders: premenstrual disorder, premenstrual disforic disorder, polycystic ovary syndrome, infertility, menopause. *Vitex agnus-castus* is considered as a safe medicinal plant with a very good risk to benefit ratio.

### KEY WORDS:

efficiency, safety, *Vitex agnus castus*

uporaba hormonov in antidepresivov, za marsikatero žensko niso sprejemljiv način pomoči. V splošnem se h komplementarni medicini v zahodni kulturi najbolj zatekajo ženske ravno zaradi bolezni reproduktivnega sistema (2).

Med zdravili rastlinskega izvora za bolezni reproduktivnega sistema so na prvem mestu zdravila iz plodov navadne konopljike (2). Vir navaja njeno uporabo že pred več kot 2500 leti v starem Egiptu, Grčiji, Iranu in Rimu za različne ginekološke težave (3).



## 2 OPIS NAVADNE KONOPLJIKE

Navadna konopljika (*Vitex agnus-castus*) je do 6 m visok grm ali drevo z majhnimi modrimi, rožnatimi ali belimi cvetovi. Okrogli rjavi plodovi premera 3 do 5 mm imajo aromatičen vonj in oster okus, ki spominja na poper. Menihi so jo včasih uporabljali za obvarovanje pred grešnimi mislimi, zato se je zanjo ohranilo ljudsko ime meniški poper. Navadna konopljika je razširjena po vsem Sredozemlju vse do zahodne Azije. V Sloveniji raste ob morski obali, ob bregovih potokov in v grmovnatih živih mejah na Primorskem (4).

## 3 UČINKOVINE, MEHANIZEM DELOVANJA IN ODMEREK

Rastlinska droga je plod navadne konopljike. Glavne identificirane učinkovine so diterpenoidi (viteksilakton), eterično olje (glavne komponente 1,8-cineol, limonen,  $\alpha$ - in  $\beta$ -pinen), flavonoidi (kasticin, viteksin) in iridoidni glikozidi (agnuzid, avkubin). Vseh učinkovin še ne poznamo, najverjetneje ima pomembno vlogo pri delovanju sinergizem spojin (4).



Slika 1: Navadna konopljika.  
Figure 1: *Vitex agnus-castus*.

Navadna konopljika ima več dokazanih mehanizmov delovanja. Hiperprolaktinemija lahko vodi do mnogih ginekoloških simptomov (2, 5, 6). Izločanje prolaktina iz hipofize zavira dopamin in ko je dopaminska inhibicija nezadostna, se raven prolaktina zviša. Na povečano izločanje prolaktina vplivajo tudi estrogen, tirotropni in gonadotropni hormon. Ugotovili so, da navadna konopljika zniža raven serumskega prolaktina (4). Drugi mehanizem delovanja je povezan z estrogenskimi učinki, in sicer se spojine iz navadne konopljike vežejo na estrogenske receptorje  $\beta$ , kar ima ugodne učinke pri predmenstrualnem sindromu (4). Tretji možni način delovanja navadne konopljike je na ravni opiatnega sistema. Izvleček navadne konopljike vsebuje spojine, ki se vežejo na opiatne receptorje  $\mu$  kot agonisti. Tako nadomestijo  $\beta$ -endorfin in posledično povečajo koncentracijo estrogena (4). V literaturi navajajo tudi možnost drugih mehanizmov delovanja, npr. zvišanje ravni progesterona in zmanjšanje cAMP (3).

Dnevni odmerek zdravil iz navadne konopljike ustreza 20 mg suhega ekstrakta plodu (7).

## 4 UPORABA

Navadno konopljiko uporabljamo pri naslednjih motnjah ženskega reproduktivnega sistema: predmenstrualni sindrom (PMS), ciklična mastalgija, predmenstrualna disforična motnja (PMDD), nezmožnosti zanositve, komplikacije v povezavi z menopavzo, prevelika količina mleka pri doječih ženskah (2), spolna disfunkcija (8), nenormalne krvavitve iz maternice, hiperprolaktinemija, motnje lutealne faze, premočna menstruacija, maternični fibroidi, sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) in migrena (9).

### 4.1 SIMPTOMI PRED MENSTRUACIJO

Navadno konopljiko najpogosteje uporabljamo za zdravljenje predmenstrualnega sindroma in predmenstrualne disforične motnje (2, 9, 10). V preglednem članku iz leta 2013 se je osem od dvanajstih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav s področja zdravja žensk osredotočalo na različne predmenstrualne simptome (tudi hude): bolečine v hrbtu, menstrualne bolečine, polnost dojk, spremembe razpoloženja, jeza, glavobol, astenija, razdražljivost, sprememba apetita in motnje spanja. Dve raziskavi sta obravnavali predmenstrualno disforično motnjo. Glede



predmenstrualnega sindroma so pri sedmih od osmih raziskav ugotovili boljšo učinkovitost navadne konopljike v primerjavi s placebom, piridoksinom in magnezijevim oksidom. Prospektivna študija na 41 ženskah s predmenstrualno disforično motnjo je ugotovila učinkovitost tako zaviralca ponovnega privzema serotonina fluoksetina kot navadne konopljike (2). Podobna učinkovitost navadne konopljike pri 40 ženskah s ciklično mastalgijo se je pokazala tudi v primerjavi z bromokriptinom, vendar z boljšo toleranco navadne konopljike (11). Dober učinek navadne konopljike so prepoznali tudi v primeru migrene v povezavi s predmenstrualnim sindromom na 107 ženskah (12). Povečano krvavenje je najpogostejša posledica odstranitve znotrajmaterničnega vložka. Ob proučevanju navadne konopljike v primerjavi z mefenaminsko kislino so pri sproženi krvavitvi zaradi znotrajmaterničnega vložka v dvojno slepi, randomizirani, kontrolirani klinični raziskavi na 84 ženskah pri obeh skupinah opazili značilno zmanjšanje krvavenja (13).

## 4.2 SINDROM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

Pogosti posledici sindroma policističnih jajčnikov sta anovulacija in nezmožnost zanositve (14), pogost simptom te bolezni pa je oligomenoreja ali amenoreja (15). V zvezi s simptomi menstrualnega cikla, kot so polimenoreja, oligomenoreja in amenoreja, so ugotovili učinkovitost trimesečnega jemanja navadne konopljike na 211 ženskah (16). V sistematskem pregledu raziskav do leta 2017 so zbrali literaturo na temo uporabe zdravilnih rastlin v primerih oligomenoreje in amenoreje in kot presek tradicionalne perzijske in klasične medicine potrdili kot učinkovite le pet rastlin, med njimi navadno konopljiko (1).

Ključno vlogo pri patogenezi sindroma policističnih jajčnikov pri nekaterih posameznicah igra centralna deficienca dopaminergične aktivnosti, ki se med drugim izraža z zvišano ravno prolaktina (6). V primeru latentne hiperprolaktinemije je randomizirana kontrolirana klinična raziskava dokazala značilno razliko pri uporabi navadne konopljike na zmanjšanje prolaktina v primerjavi s placebom. Povprečno število dni lutealne faze se je povečalo, prav tako se je povečala sinteza progesterona (17). Druga raziskava je dokazala enako učinkovitost navadne konopljike na zmanjšanje ravni prolaktina kot bromokriptin (11).

Raziskava, katere cilj je bilo opredeliti učinke majhnih odmerkov peroralnih kontraceptivov in navadne konopljike pri pacientkah s sindromom policističnih jajčnikov, je zaključila, da navadno konopljiko lahko uporabljamo namesto majhnih odmerkov kontraceptivov (18).

V naslednjih dveh ločenih raziskavah na podganah s sindromom policističnih jajčnikov so ugotovili, da navadna konopljika značilno izboljša raven testosterona (ga zmanjša) in progesterona (ga zviša) (19), ter dokazali pozitiven vpliv navadne konopljike na histološko morfologijo jajčnikov (20).

## 4.3 IZBOLJŠANJE PLODNOSTI

Vpliv navadne konopljike na izboljšanje plodnosti so proučevali v trimesečni dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi. Izmed 93 žensk, ki niso bile sposobne zanositi 6 do 36 mesecev, je 53 preiskovank v zdravljeni skupini doživelo značilno izboljšanje parametrov plodnosti v primerjavi s placebo skupino (40 preiskovank). Raven progesterona je bila značilno povišana pri zdravljenih preiskovankah, število dni s povišano bazalno temperaturo lutealne faze se je povečalo, število dni menstrualnega cikla pa se je uredilo. 26 % žensk je zanosilo po treh mesecih v primerjavi z 10 % žensk v placebo skupini (21).

Raziskava iz 2011 je proučevala blato desetih opic, ki so uživale liste in plodove navadne konopljike, in nato analizirala vsebnost presnovkov progesterona in estrogena. Kot pokazatelj statusa energije so vrednotili fizično kondicijo. Rezultati so pokazali povišano raven presnovkov progesterona v blatu, v času visoke ravni progesterona so imele samice daljši cikel in daljše obdobje folikularne faze. Obdobje visoke ravni progesterona je bilo povezano z znatno višjo zmožnostjo zanositve (22).

Tudi v raziskavi na 61 ženskah s prezgodnjim staranjem jajčnikov so v namene izboljšanja zanositve označili navadno konopljiko kot varno in učinkovito zdravilno rastlino (23).

Na osnovi trimesečne randomizirane, s placebom kontrolirane, dvojno slepe klinične raziskave na 96 bolnicah, ki niso mogle zanositi, so ugotovili, da zdravljenje z navadno konopljiko značilno odpravi vzroke sterilnosti kot posledico sekundarne amenoreje ali lutealne insuficience (4).

## 4.4 MENOPAVZA

Naslednji objavljen članek temelji na dveh raziskavah, opravljenih v letih 2000 in 2002. Proučevali so vpliv eteričnega olja navadne konopljike na simptome menopavze. V prvi raziskavi se je pet simptomov menopavze (urogenitalni in vazomotorni simptomi, motnje razpoloženja, krvavitve, spanec) po aplikaciji eteričnega olja (peroralno, transdermalno ali z inhalacijo) izboljšalo. Do vzpostavitve rednega menstrualnega cikla je prišlo pri številnih ženskah po tem, ko je le-ta izostal za 3 do 10 mesecev. V drugi raziskavi so

pri 33 % pred- in pomenopavzalnih žensk ugotovili znatno izboljšanje, 36 % žensk pa je poročalo o blagem do zmerem izboljšanju hudih simptomov. Najbolj značilna izboljšanja so bila pri čustvenih simptomih, nočnih potenjih, vročinskih navalih in uravnavanju nerednih menstrualnih ciklov (24).

## 5 OPOZORILA IN VARNOST

Uporabo navadne konopljike in njenih pripravkov odsvetujemo v času nosečnosti in dojenja (uporaba v teh stanjih niti ni smiselna) (4). Pri ljudeh niso ugotovili nobenih pomembnejših interakcij z drugimi zdravili. Na podlagi ugotovljenih mehanizmov delovanja navadne konopljike pa svetujemo previdnost pri hkratni uporabi dopaminskih agonistov in nadomestne hormonske terapije (25).

Neželeni učinki vključujejo slabost, glavobol, želodčno-črevesne motnje, akne, pruritus in eritematozni izpuščaji, vendar so navadno blagi, povratni in nepogosti (2, 3). Razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravil z navadno konopljiko ocenjujejo kot zelo dobro (26). Dokazi potrjujejo, da je navadna konopljika varna zdravilna rastlina (27).

## 6 ČAS UPORABE

V pregledanih raziskavah so ženske najpogosteje prejemale pripravke navadne konopljike tri zaporedne menstrualne cikle ali tri mesece (2), v nekaj primerih pa tudi nekaj dni pred nastopom menstruacije več mesecev zaporedoma (28).

## 7 SKLEP

Navadno konopljiko za zdravstvene namene uporabljamo že več kot dve tisočletji. V sodobni fitoterapiji je prva izbira med zdravili rastlinskega izvora za lajšanje težav pri boleznih ženskega reproduktivnega sistema. Slednje so v svetu

v velikem vzponu. Ker zdravila, ki jih alopatska medicina najpogosteje predpisuje v teh stanjih, za marsikatero žensko niso najoptimalnejša rešitev, ženske pogosto uporabljajo pripravke iz zdravilnih rastlin. Iz tega razloga bi lahko strokovnim delavcem pri njihovem vsakdanjem delu koristilo, če bi bolje poznali učinke navadne konopljike. O tej rastlini je za omenjena stanja opravljenih največ raziskav. Ta članek želi prikazati številne, do sedaj zbrane dokaze o uporabi navadne konopljike pri boleznih ženskega reproduktivnega sistema. Oktobra 2018 so objavili njeno monografijo tudi pri Evropski agenciji za zdravila (EMA). Kljub učinkovitosti in varnosti uporabe navadne konopljike bodo rezultati njene uporabe zagotovo boljši, če bo pristop k zdravljenju celosten – psihofizičen. Zdrav način življenja v vsakem pogledu lahko veliko pripomore h končnemu uspehu zdravljenja.

## 8 LITERATURA

1. Moini Jazani A, Hamdi K, Tansaz M et al. Herbal medicine for oligomenorrhea and amenorrhea: A systematic review of ancient and conventional medicine. *Biomed Res Int.* 2018;18:3052768.
2. Van Die MB, Burger HG, Teede HJ et al. *Vitex agnus-castus* for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013;562-75.
3. Niroumand MC, Heydarpour F, Farzaei MH. Pharmacological and therapeutic effects of *Vitex agnus-castus* L.: A review. *Plant Review* 2018;12(23):103-14.
4. Kreft S, Kočevič Glavač N, Stojilkovski K et al. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Slovensko farmacevtsko društvo 2013:378-383.
5. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4): 365-74.
6. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1984;41(5):719-25.
7. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/941132D34B31E0D5C125826F00003F95?opendocument>.
8. Khalilzadeh E, Saiah GV, Hasannejad H et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J Phytomed* 2015;5(3):218-30.
9. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M, Systematic review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of *Vitex Agnus Castus*, *Electron Physician* 2017;9(1): 3685-9.
10. Maleki-Saghooni N, Karimi FZ, Behboodi Moghadam Z et al. The effectiveness and safety of Iranian herbal medicines for treatment of premenstrual syndrome: A systematic review. *Avicenna J Phytomed.* 2018;8(2):96-113.
11. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T et al. *Fructus agni casti* and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3):292-3.
12. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G et al. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual

- syndrome: An open-label clinical observation. *Acta Neurol Belg.* 2013;113:25-9.
13. Yavarikia P, Shahnazi M, Hadavand Mirzaie S et al. Comparing the effect of mefenamic acid and Vitex agnus on intrauterine device induced bleeding. *J Caring Sci.* 2013;2:245-54.
  14. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370(9588):685-97.
  15. Arentz S, Abbott JA, Smith CA et al. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement Altern Med.* 2014;18(14):511.
  16. Etbogen R, Litschgi M, Gasser U et al. Vitex agnus-castus extract (Ze 440) improves symptoms in women with menstrual cycle irregularities. *Planta Med.* 2014;80:SL1.
  17. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung.* 1993;43(7):752-6.
  18. Shahnazi M, Khalili AF, Hamdi K et al. The effects of combined low-dose oral contraceptives and Vitex Agnus on the improvement of clinical and paraclinical parameters of polycystic ovarian syndrome: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial, *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2016;18(12);e37510.
  19. Jelodar GHA, Askari K. Effect of Vitex-agnus castus fruits hydroalcoholic extract on sex hormones in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *Physiol Pharmacol.* 2012,16(1):62-9.
  20. Jelodar GHA, Karami E. Effect of hydroalcoholic extract of vitex agnus-castus fruit on ovarian histology in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *JBUMS* 2013,15(3):96-102.
  21. Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, placebo-controlled study of Fertility Blend: A nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:205-8.
  22. Lu A, Beehner JC, Czekala NM et al. Phytochemicals and reproductive function in wild female Phayre's leaf monkeys (*Trachypithecus phayrei crepusculus*). *Horm Behav.* 2011;59:28-33.
  23. Hossein-Rashidi B, Nemat M. Effects of Vitex agnus-castus extract on the secretory function of pituitary-gonadal axis and pregnancy rate in patients with premature ovarian aging (POA). *J Her Med.* 2017;10.
  24. Chopin LB. Vitex agnus castus essential oil and menopausal balance: A research update. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2003;9:157-60.
  25. Monograph. *Vitex agnus-castus.* *Alt Med Rev.* 2009;14(1):67-70.
  26. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9(3):315-20.
  27. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH et al. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005;28(4):319-32.
  28. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic Effect of Vitex Agnus Castus in patients with premenstrual syndrome *Acta Med Iran.* 2012;50:101-6.



# PREGLED UPORABE MACE (*LEPIDIUM MEYENII*) PRI RAZLIČNIH ZDRAVSTVENIH STANJIH

## OVERVIEW OF MACA (*LEPIDIUM MEYENII*) USES IN DIFFERENT HEALTH CONDITIONS

AVTOR / AUTHOR:

Luka Hiti

Špela Gubič

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: luka.hiti@hotmail.com

## 1 UVOD

Maca (*Lepidium meyenii*) je rastlina iz Peruja, ki raste na nadmorskih višinah med 4000 in 4500 m. Spada v družino križnic (Brassicaceae). V Andih jo tradicionalno uporabljajo kot živilo in za povečanje plodnosti. V zadnjih letih jo široko uporabljamo kot prehransko dopolnilo in širše v tradicionalni

## POVZETEK

Maca (*Lepidium meyenii*) že tisočletja uživajo kot del prehrane v visokogorskem predelu Andov, pretežno v Peruju, kjer ima vlogo običajnega hranila, uporabljajo pa jo tudi kot pomoč pri različnih težavah. Večina raziskav do leta 2018 potrjuje širok spekter njene uporabe in opravičuje domnevno delovanje kot adaptogen. Velik del raziskav so opravili na živalskih modelih. Raziskave na ljudeh so retrospektivne in proučujejo dolgoročno uživanje mace na splošno dobro počutje in zdravje ali pa sicer so ustrezno načrtovane (kontrolirane in randomizirane), vendar vključujejo premalo preiskovancev. Maca tradicionalno uporabljamo za povečevanje libida in poviševanje energije, vendar na nobenem indikacijskem področju zaenkrat ne izkazuje izrazito močnega delovanja, ampak zmerno pozitivne učinke. Prav tako ne vemo, na kakšen način deluje in katere snovi so za to odgovorne. Najverjetneje gre za sinergistično delovanje mnogih učinkovin. Kljub obe-tajočim podatkom, so za natančnejšo opredelitev učinkovitosti potrebne nadaljnje raziskave.

## KLJUČNE BESEDE:

adaptogen, dobro počutje, maca, zdravje

## ABSTRACT

Maca (*Lepidium meyenii*) has been eaten for millenia as part of the local diet in the high Andean mountain regions, mainly of Peru, where it serves a role of a food and also that of a medicine (as considered by the locals) in some ailments and conditions. Most research done by 2018 confirms the wide spectre of use and justifies the assumed adaptogenic action. Large body of research has been conducted using animal models, while studies done on humans were either retrospective or had been planned well (i.e. were blinded and randomised), but included very few subjects. The traditional use of maca has been to increase libido and energy levels, although the current evidence does not suggest an overly potent activity of it on any indication area but rather moderate effects. There is furthermore little knowledge of how maca exerts its effects and which are the components responsible for its supposed actions. The most likely explanation is that many compounds work synergistically. Notwithstanding the



promising data, additional research is needed to more firmly establish the extent of its efficacy.

**KEY WORDS:**

adaptogen, health, maca, well-being

**ALI STE VEDELI?**

- *Maco tradicionalno uvrščamo med prehrano in ne prehranska dopolnila.*
- *Evropska agencija za zdravila (EMA) priznava uporabo izraza adaptogen za ustrezna tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.*

medicini, ker naj bi imela veliko pozitivnih učinkov na zdravje s svojim adaptogenim delovanjem. Za adaptogene je značilno, da so netoksični, normalizirajo telesne funkcije, povečajo odpornost organizma proti stresu, povrnejo homeostazo in v splošnem pozitivno vplivajo na zdravje. V zadnjih dveh desetletjih so se močno povečala finančna vlaganja v znanstvene raziskave glede učinkov mace, predvsem na področju spolne disfunkcije, npr. za povečanje libida. Poznamo preko 13 ekotipov rastline, torej preko 13 populacij iste botanične vrste *Lepidium meyenii*, ki se med seboj razlikujejo v fenotipskih lastnostih zaradi tega, ker uspevajo v različnih okoljih in so izpostavljene različnim okoljskim ter podnebnim razmeram. Najbolj znani ekotipi so rumena, rdeča in črna maca (1). Izključno rdeča naj bi zmanjšala velikost prostate pri posameznikih z benigno hi-

perplazijo prostate, črna maca pa naj bi imela močnejše nevroprotektivno delovanje od rumene (2, 3).

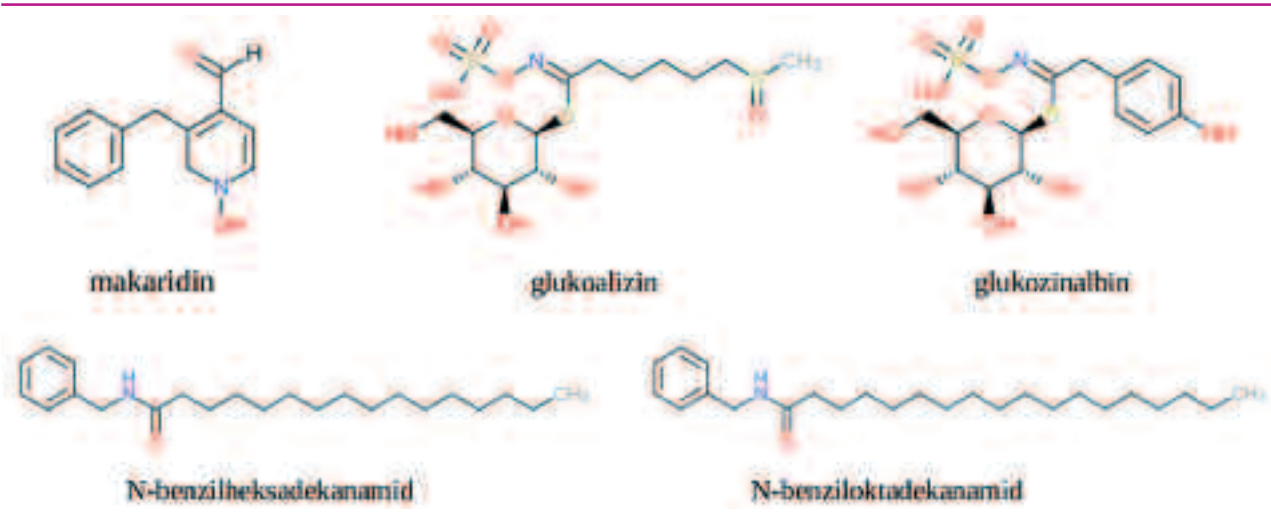
Natančnega mehanizma delovanja mace še ne poznamo. V nekaterih raziskavah so predlagali, da so za biološke učinke odgovorni sekundarni metaboliti, ki jih najdemo izključno v maci, glavni je makaridin (slika 1). V gomolju so prisotne tudi makaenske maščobne kisline, predvsem v obliki makamidov, npr. N-benzil-heksadekanamid, N-benziloktadekanamid in njuni derivati. Med pomembnejšimi za delovanje naj bi bili tudi glukozinolati (recimo glukoalizin, glukozinalbin) (4, 5).

Odmerki mace, uporabljeni v večini kliničnih raziskav, so bili med 1,5 in 3 g posušene rastline dnevno. V raziskavah na živalih so uporabljali večinoma odmerke med 1 in 2 g posušene rastline na kilogram telesne mase dnevno, kar ustreza približno med 15 in 25 g dnevno za ljudi. Ljudje so prejeli predvsem posušeno rastlino, živali pa pogosto tudi vodne, etanolne ali vodno-etanolne izvlečke (preračunano glede na zgoraj omenjene odmerke).

## 2 PODROČJE UPORABE

### 2.1 SPOLNA DISFUNKCIJA

Pomanjkanje libida ali druge težave s spolnostjo, kljub temu, da ne povzročajo težav v telesni celovitosti, lahko



Slika 1: Učinkovine v maci.

Figure 1: Active compounds in maca.



bistveno zmanjšajo kakovost življenja in potencialno vodijo v anksioznost, občutek krivde, zaskrbljenost in stres. Spolna disfunkcija ni omejena le na erektilno disfunkcijo oziroma impotenco, ampak jo doživljajo predstavniki obeh spolov. Pri ženskah se kaže kot nizek libido, suhost spolovila, bolečina med spolnim odnosom ali težave z doživljanjem orgazma, pri moških pa kot erektilna disfunkcija, težave z ejakulacijo ali nizek libido.

Skupina raziskovalcev je v sistematičnem pregledu vpliva mace na spolno disfunkcijo v letu 2010 preiskala 17 podatkovnih baz. Vključili so le randomizirane klinične raziskave, ki so vrednotile terapijo z maco v primerjavi s placebom pri zdravih ljudeh ali preiskovancih s spolno disfunkcijo (6). Njihovim zahtevam so ustrezali štiri članki. Prva izmed teh raziskav je pokazala pozitivne učinke mace na indeks IIEF-5 (*international index of erectile dysfunction*) pri pacientih z blago erektilno disfunkcijo v primerjavi s placebo skupino (7). Izsledki iz druge raziskave z zdravimi ženskami v pomenopavznem obdobju in tretje z zdravimi odraslimi moškimi so pokazali blago do zmerno izboljšanje spolne funkcije (za okoli 40 % glede na rezultate vprašalnikov) (8, 9). V četrti, 14-dnevni raziskavi, opravljeni na osmih kolesarjih, se je libido prav tako izboljšal v primerjavi s placebo, vendar minimalno, povprečno z 58,13 na 63,63 točk glede na vprašalnik SDI (*sexual desire inventory*) (10). Nadaljnji klinični raziskavi iz let 2008 in 2015 glede vpliva mace na spolno disfunkcijo kot posledico antidepresivnega zdravljenja sta pokazali blago izboljšanje pri preiskovancih, ki so prejeli maco, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (11, 12).

V raziskavi na desetih bolnikih z erektilno disfunkcijo so pokazali statistično pomembno povečanje motilitete semenske tekočine in normalne morfologije spermijev, ne pa tudi koncentracije in števila le-teh (13). Predhodna raziskava brez kontrolne skupine je pokazala povečanje koncentracije in motilitete semenske tekočine ter števila spermijev na devetih zdravih preiskovancih (14). Raziskave na podganah so prav tako pokazale, da maca stimulira spermatogenezo (15-17). Po drugi strani pa so v dvojno slepi, randomizirani in s placebo kontrolirani raziskavi na zdravih moških prišli do rezultatov, da ni statistično pomembnih razlik med proučevanimi parametri semenske tekočine med placebo skupino in skupino, ki je prejela maco (18).

Povzemamo, da rezultati večine raziskav kažejo sposobnost mace za blago do zmerno izboljšanje spolne funkcije, predvsem libida in impotence. Učinki so bolj vidni po daljšem času jemanja (nekaj mesecev) in učinkovit odmerik naj bi bil vsaj 3 g na dan (7-9, 11). Dokazi o vplivih mace na izboljšanje kakovosti in količine semenske tekočine pa

niso dovolj enotni, da bi lahko trdili, da maca izboljša parametre na ravni semenske tekočine.

## 2.2 ANKSIOZNOST IN DEPRESIJA

V spekter adaptogenega delovanja, ki ga pripisujejo maci, spada tudi blago antidepresivno in anksiolitično delovanje. Raziskava, opravljena na miših, je pokazala značilno antidepresivno delovanje rumene, rdeče in črne mace v primerjavi s placebo (19). Nadaljnje raziskave na pomenopavzalnih ženskah so to potrdile, in sicer so opravili dve randomizirani, dvojno slepi in s placebo kontrolirani raziskavi. Glede na vprašalnike, ki so jih ženske reševale pred in med testiranjem ter po njem, je terapija z maco zmerno znižala občutek anksioznosti za 30,8 % v primerjavi z začetnimi vrednostmi in za 27,3 % v primerjavi s placebo. Podobno so ocenile depresivnost z manjšimi vrednostmi, in sicer je prišlo do 28,9-odstotnega zmanjšanja v primerjavi z občutkom depresivnosti pred začetkom testiranja in 26,8-odstotnega v primerjavi s placebo (20,21). Točnega mehanizma delovanja ne poznamo, vendar predvidevajo, da imajo pomembno vlogo kvercetin in antocianini (19).

## 2.3 RAVNOVESJE HORMONOV

V raziskavah na miših in podganah maca ni pokazala vpliva na serumske koncentracije estradiola (22-24). V nadaljnji raziskavi so ovrednotili dolgoročni vpliv etanolnega izvlečka mace na serumske koncentracije hormonov na podganah in učinek primerjali z dietilstilbestrolom. Po 28-tedenski aplikaciji se serumske koncentracije estradiola niso bistveno razlikovale med skupinama, so pa majhni odmerki povišali serumsko raven estradiola in preprečili porast serumskega folikle spodbujajočega hormona (FSH) (25). Prišli so do zaključka, da maca dolgoročno modulira ravnovesje hormonov, saj zmanjšuje serumsko koncentracijo FSH, in bi jo lahko uporabljali za zdravljenje pomenopavzalnih žensk. V nasprotju s tem pa je klinična raziskava na ljudeh pokazala, da maca nima vpliva na serumske koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), FSH, estradiola, testosterona, ščitnico spodbujajočega hormona in prostega tiroksina, kar podpirajo tudi nekatere prejšnje raziskave na podganah, ljudeh in raziskave *in vitro* (26-29). Spet nasprotno so raziskave Oshima in sodelavcev pokazale povišane ravni progesterona pri samicah in testosterona pri samcih miši (30), Uchiyama in sodelavci pa so odkrili značilno izboljšanje (torej zvišanje) ravni LH pri samicah miši (31).

Zaenkrat torej težko zaključimo, ali in kako maca vpliva na hormonsko ravnovesje, saj so si rezultati različnih raziskav nasprotujoči.

## 2.4 SPLOŠNA ENERGIJA

Maco tradicionalno uporabljajo zaradi domnevnega pozitivnega učinka na energijo (32). Večino raziskav so opravili na miših in podganah, pri katerih se je pokazalo, da maca zmerno poveča vzdržljivost. Mehanizma podobno kot pri drugih učinkih zaenkrat še ne poznamo, vendar pa je, glede na to, da vzdržljivost povečujejo tako hidrofilni kot lipofilni izvlečki mace, zelo verjetno, da gre za sinergistično delovanje več učinkovin (33, 34). Raziskovalci predvidevajo, da je za povečanje vzdržljivosti odgovorno zmanjšanje oksidativnega stresa zaradi velike vsebnosti antioksidantov (33). Opravili so tudi raziskavo na majhnem številu športnikov, kjer so po 60 dneh jemanja mace ugotovili kar 10,3-odstotno povečanje maksimalne aerobne kapacitete, ki je merilo sposobnosti pljuč za preskrbo krvi s kisikom (35).

## 2.5 METABOLNI SINDROM, ATEROSKLEROZA IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Metabolni sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje za sladkorno bolezen, srčno-žilne bolezni in umrljivost, prisoten pa je približno v tretjini populacije v ZDA in EU. Zanj so značilni abdominalna debelost, povišan krvni pritisk, hipertrigliceridemija, zmanjšane serumske vrednosti HDL, zmanjšana občutljivost na inzulin ter povišane ravni glukoze v krvi.

Maca naj bi pozitivno vplivala tudi na naštete parametre, in sicer so pri podganah odkrili 50-odstotno znižanje glikemije in 22-odstotno zvišanje ravni inzulina v krvi v primerjavi s kontrolo (36). Pri podganah so odkrili še, da rahlo znižuje serumske ravni VLDL, LDL in celokupnega holesterola (37). Potencialen mehanizem delovanja je zmanjševanje oksidativnega stresa zaradi velike vsebnosti polifenolov in zaviranje razgradnje polisaharidov v prebavnem traktu zaradi zaviralnega delovanja na encima  $\alpha$ -glukozydazo in  $\alpha$ -amilazo, kar zaradi upočasnjene absorpcije vodi do manjših plazemskih koncentracij glukoze (38). Zaviralni učinek je sicer precej šibek, vendar domnevajo, da lahko v kombinaciji z drugimi prijemališči pozitivno vpliva na krvne parametre. Vplivov na prej omenjene vrednosti niso odkrili, je pa prišlo do znižanja diastoličnega krvnega tlaka (21).

Nadalje so v raziskavi na prebivalcih Andov odkrili šibko antiaterogeno delovanje. Za prebivalce z visokih nadmorskih višin je namreč značilno, da imajo povečane koncentracije hemoglobina v krvi, kar vodi do večjega oksidativnega stresa, hitrejšega staranja ter zgodnejšega nastanka s starostjo povezanih bolezni, obenem pa je za njih značilna tudi povišana serumska koncentracija provnetnega interleukina 6 (IL-6). V eni izmed raziskav so ovrednotili, ali uživanje mace vpliva na nivo serumskega IL-6 (pri čemer majhne vrednosti IL-6 pomenijo nižji sistolični krvni tlak, manjšo koncentracijo estradiola in testosterona ter boljši zdravstveni status). Ugotovili so, da imajo posamezniki, ki se prehranjujejo tudi z maco, statistično manjše vrednosti serumskega IL-6, testosterona in estradiola, premosorazmerno s količino in časovnim intervalom uživanja mace (39).

## 2.6 OSTEOPOROZA

V raziskavi, kjer so z vprašalniki vrednotili kakovost življenja prebivalcev Andov v odvisnosti od uživanja mace, so ocenjevali vpliv mace na pogostost zlomov. Ugotovili so, da so zlomi prisotni v 3,3 % pri ljudeh, starejših od 40 let, ki uživajo maco, v primerjavi z 8,6 % pri tistih, ki je ne uživajo. Podobno je tveganje za zlom zaradi padca 1,4-krat večje pri ljudeh, ki ne uživajo mace (12 % napram 8,5 %) (40). Mehanizma delovanja ne razumemo povsem, domnevajo, da gre za več potencialnih prijemališč, med drugim preko interakcij z estrogenskimi receptorji, z delovanjem na sistem hipotalamus-hipofiza ali pa zaradi antioksidativnega delovanja polifenolov. Učinkoviti sta zgolj rdeča in črna maca (41, 42). Raziskave na podganah, ki so jim odstranili ovarije, da bi posnemali stanje menopavze, so prav tako pokazale sposobnost mace, da prepreči izgubo kostne mase zaradi pomanjkanja učinkov estrogena (42, 43). Pozitivne učinke na kosti izkazujejo zgolj rdeča in črna maca (41, 42).

## 2.7 BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE

Benigna hiperplazija prostate povzroča pogostejšo potrebo po uriniranju, hkrati pa otežuje začetek uriniranja in prispeva k slabšemu pretoku urina. Vzrokov za njen nastanek še ne poznamo, vemo pa, da je vpleteno pretirano delovanje testosterona in da verjetnost za njen razvoj z leti narašča. V 20 % je prisotna pri moških med 40. in 50. letom in v 90 % nad 80. letom (44). Pri resnejših simptomih jo zdravimo z zaviralci adrenergičnih receptorjev podtipa  $\alpha$ 1 (npr. terazosin) ali zaviralci encima 5 $\alpha$ -reduktaze (npr. finasterid). Rdeča maca, ne pa tudi rumena in črna, izkazuje pozitivne



učinke na velikost prostate brez vpliva na androgene receptorje in nivo testosterona ter je po učinkovitosti primerljiva s finasteridom (3, 45, 46). Raziskave kažejo, da je za takšno delovanje verjetno odgovoren benzil glukozinolat, katerega mehanizem je zaenkrat še nepoznan, hkrati pa so ugotovili, da ima kombinacija z likopenom, ki zmanjša izražanje encima 5 $\alpha$ -reduktaze, sinergistično delovanje (47). Dosedanje raziskave so izvedli le na podganah in miših.

## 2.8 NEVROPROTEKTIVNO DELOVANJE

Maca izkazuje tudi šibko do zmerno nevroprotektivno delovanje, in sicer se je v *in vitro* raziskavah ter živalskih modelih (zlasti miših) pokazalo, da ima najmočnejši učinek črna maca (2). Nevroprotektivno delovanje so ocenjevali s poskusi, v katerih so z različnimi snovmi, kot so skopolamin, etanol in vodikov peroksid, prizadeli delovanje nevronov in ocenjevali, kakšen vpliv ima dodatek črne mace pri pomnjenju (48, 49, 50). V poskusih na miših so se te bolje odrezale na testih kognitivnih sposobnosti, v poskusu *in vitro* pa je dodatek izvlečka črne mace sorazmerno z odmerkom zmanjšal toksično delovanje vodikovega peroksida na izolirane nevrone jastoga. Mehanizem delovanja ostaja neznan, potencialnih aktivnih spojin, odgovornih za delovanje, pa je najverjetneje več, ker so tako vodni kot etanolni izvlečki črne mace izkazali primerljivo nevroprotektivno delovanje (49, 50). V zadnjem času se znanstveniki osredotočajo na mehanizem nevroprotektivnega delovanja macamidov, tj. poseben razred sekundarnih metabolitov, ki so kemijsko benzilamidi dolgoveržnih maščobnih kislin. Makamidi naj bi delovali kot analogi anandamida in imeli pozitiven učinek zaradi agonističnega delovanja na receptorje CB1 ter aktivacije PPAR $\alpha$ , kar so dokazali tako *in vitro* kot tudi *in vivo* (51). Najverjetneje je nevroprotektivno delovanje posledica delovanja na različne tarče.

## 3 SKLEP

Maca ima klinično dokazano blago do srednje močno delovanje za dvig libida in spolne funkcije, blago deluje tudi anksiolitično in antidepresivno. Za ti indikaciji obstaja največ dokazov delovanja, vendar so raziskave narejene na premajhnem vzorcu ljudi. Da bi lahko trdili, da maca modulira ravnovesje hormonov, bi morali izvesti dodatne preiskave,

saj dosedanje dajejo nasprotujoče si rezultate. Ker so bile do zdaj na področju vpliva mace na serumske koncentracije IL-6 in na prisotnost zlomov raziskave na ljudeh narejene zgolj na prebivalcih Andov, bi to morali potrditi tudi v nadaljnjih raziskavah na večji populaciji ljudi, ki ne živijo v visokogorju. Zlasti za vplive mace na metabolni sindrom, energijo, zdravljenje benigne hiperplazije prostate in nevroprotektivno delovanje so potrebne nadaljnje raziskave na ljudeh, raziskave na živalih pa zaenkrat vsekakor dajejo obetajoče rezultate.

## 4 LITERATURA

1. Gonzales GF. *Ethnobiology and Ethnopharmacology of Lepidium meyenii (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands. Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:193496.
2. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzales GF. *Effect of three different cultivars of Lepidium meyenii (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. BMC Complement Altern Med.* 2006 Jun;6:23.
3. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio J, et al. *Red maca (Lepidium meyenii) reduced prostate size in rats. Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jan;3:5.
4. McCollom MM, Villinski JR, McPhail KL, Craker LE, Gafner S. *Analysis of macamides in samples of Maca (Lepidium meyenii) by HPLC-UV-MS/MS. Phytochem Anal.* 2005 Nov-Dec;16(6):463-9.
5. Yábar E, Pedreschi R, Chirinos R, Campos D. *Glucosinolate content and myrosinase activity evolution in three maca (Lepidium meyenii Walp.) ecotypes during preharvest, harvest and postharvest drying. Food Chemistry.* 2011 Aug;127(4):1576-83.
6. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, Ernst E. *Maca (L. meyenii) for improving sexual function: a systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2010 Aug;10:44.
7. Zenico T, Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. *Subjective effects of Lepidium meyenii (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. Andrologia.* 2009 Apr;41(2):95-9.
8. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. *Beneficial effects of Lepidium meyenii (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1157-1162.
9. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Chung A, Villena A, Gonez C, et al. *Effect of Lepidium meyenii (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. Andrologia.* 2002 Dec;34(6):367-372.
10. Stone M, Ibarra A, Roller M, Zangara A, Stevenson E. *A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. J Ethnopharmacol.* 2009 Dec;126(3):574-6.



11. Dording CM, Fisher L, Papakostas G, Farabaugh A, Sonawalla S, Fava M, Mischoulon D. A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS Neurosci Ther.* 2008 Fall;14(3):182-91.
12. Dording CM, Schettler PJ, Dalton ED, Parkin SR, Walker RSW, Fehling KB, Fava M, Mischoulon D. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Maca Root as Treatment for Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction in Women. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:949036.
13. Tancara MSEBQ, Cortez J, Velez G, Salcedo Y, Salinas AM, Carvajal R. Effect of the *Lepidium meyenii* (Maca) on the spermatogenesis and the spermatid quality of subjects with diagnosis of infertility: study of cases. *BIOFARBO.* 2010;18:61-70.
14. Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adultmen. *Asian Journal of Andrology.* 2001 Dec;3:301-3.
15. Gonzales GF, Gonzales-Castañeda C, Gasco M. A mixture of extracts from Peruvian plants (black maca and yacon) improves sperm count and reduced glycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2013 Sep;23(7):509-518.
16. Clément C, Kneubühler J, Urwyler A, Witschi U, Kreuzer M. Effect of maca supplementation on bovine sperm quantity and quality followed over two spermatogenic cycles. *Theriogenology.* 2010 Jul;74(2): 173-183.
17. Lavana A, Vazquez R, Palma-Irizarry M, Orihuela A. Effect of supplementation with maca (*Lepidium meyenii*) in libido and semen characteristics in hair sheep rams (*Ovis aries*). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2013;12(3):238-242.
18. Melnikovova I, Fait T, Kolarova M, Fernandez EC, Milella L: Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and Serum Hormone Levels in Healthy Adult Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 324369.
19. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzales GF. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006 Jun;6:23.
20. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1157-62.
21. Stojanovska L, Law C, Lai B, Chung T, Nelson K, Day S, et al. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2015 Feb;18(1):69-78.
22. Oshima M, Gu Y, Tsukada S. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on blood levels of estradiol-17 $\beta$ , progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2003;65(10):1145-1146.
23. Clément C, Diaz Grados DA, Avula B, Khan IA, Mayer AC, Ponce Aguirre DD, et al. Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2010 Apr;90(5):861-9.
24. Cicero AFG, Bandieri E, Arletti R. *Lepidium meyenii* Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 2001 May;75(2-3):225-9.
25. Zhang Y, Yu L, Jin W, Ao M. Effect of ethanolic extract of *Lepidium meyenii* Walp on serum hormone levels in ovariectomized rats. *Indian J Pharmacol.* 2014 Jul-Aug;46(4):416-9.
26. Melnikovova I, Fait T, Kolarova M, Fernandez EC, Milella L. Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and Serum Hormone Levels in Healthy Adult Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:324-369.
27. Gasco M, Aguilar J, Gonzales GF: Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia.* 2007 Aug;39(4):151-8.
28. Gonzalez GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *The Journal of Endocrinology.* 2003 Jan;176(1):163-8.
29. Bogani P, Simonini F, Iriti M, Rossoni M, Faoro F, Poletti A, et al. *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. *Journal of Ethnopharmacology.* 2006 Apr ;104(3):415-7. 30. Oshima M, Gu Y, Tsukada S. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on blood levels of estradiol-17 $\beta$ , progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2003;65(10):1145-1146.
31. Uchiyama F, Jikyo T, Takeda R, Ogata M. *Lepidium meyenii* (Maca) enhances the serum levels of luteinising hormone in female rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2014;151(2):897-902.
32. Shin SH, Park DS, Jeon JH, Joo SS. Gelatinized and Fermented Powders of *Lepidium meyenii* (Maca) Improve Physical Stamina and Epididymal Sperm Counts in Male Mice. *AGRIS.* 2010;23(4):283-289.
33. Choi EH, Kang JI, Cho JY, Lee SH, Kim TS, Yeo IH, et al. Supplementation of standardized lipid-soluble extract from maca (*Lepidium meyenii*) increases swimming endurance capacity in rats. *Journal of Functional Foods.* 2012 Apr;4(2):568-573.
34. Zheng BL, He K, Hwang ZY, Lu Y, Yan SJ, Kim CH, et al. Effect of Aqueous Extract from *Lepidium meyenii* on Mouse Behavior in Forced Swimming Test. *ACS Symposium Series.* 2001 Dec;803:258-268.
35. Ronceros G, Ramos W, Garmendia F, Arroyo J, Gutiérrez J. Eficacia de la maca fresca (*Lepidium meyenii* walp) en el incremento del rendimiento físico de deportistas en altura. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2005; 66(4):269-273.
36. Rodrigo ME, Valdivieso R, Suárez S, Oriondo R, Oré R. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. *An Fac med.* 2011 Jan;72(1):7-11.
37. Vecera R, Orolin J, Skottova N, Kazdova L, Olivarnik O, Ulrichova J, et al. The influence of maca (*Lepidium meyenii*) on antioxidant status, lipid and glucose metabolism in rats. *Phytomedicine.* 2007 Jun;14(7-8):460-4.
38. Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresour Technol.* 2010 Jun;101(12):4676-89.
39. Gonzales GF, Gasco M, Lozada. Role of maca (*Lepidium meyenii*) consumption on serum interleukin-6 levels and health status in populations living in the Peruvian central Andes over



- 4000 m of altitude. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013 Dec;68(4):347-51.
40. Gonzales GF. Maca: Del alimento perdido de los Incas al milagro de los Andes: Estudio de seguridad alimentaria y nutricional. *Segurança Alimentar e Nutricional.* 2010 Jan;17(1):16-36.
  41. Gonzales GF, Villaorduña L, Gasco M, Rubio J, Gonzales C. Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública.* 2014;31(1):100-110.
  42. Gonzales C, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J, Gonzales GF. Effects of Different Varieties of Maca (*Lepidium meyenii*) on Bone Structure in Ovariectomized Rats. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine.* 2010;17(3):137-143.
  43. Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(1-2):274-9.
  44. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. *Rev Urol.* 2005; 7(9):3-14.
  45. Fano D, Vásquez-Velásquez C, Gonzales-Castañeda C, Guajardo-Correa E, Orihuea PA, Gonzales GF. N-Butanol and Aqueous Fractions of Red Maca Methanolic Extract Exerts Opposite Effects on Androgen and Oestrogens Receptors (Alpha and Beta) in Rats with Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9124240.
  46. Gasco M, Villegas L, Yucra S, Rubio J, Gonzales GF. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedicine.* 2007 Aug;14(7-8):460-4.
  47. Zou Y, Aboshora W, Li J, Xiao T, Zhang L. Protective Effects of *Lepidium meyenii* (Maca) Aqueous Extract and Lycopene on Testosterone Propionate-Induced Prostatic Hyperplasia in Mice. *Phytother Res.* 2017 Aug;31(8):1192-1198.
  48. Pino-Figueroa A, Nguyen D, Maher TJ. Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Maca). *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jun;1199:77-85.
  49. Rubio J, Yucra S, Gasco M, Gonzales GF. Dose-response effect of black maca (*Lepidium meyenii*) in mice with memory impairment induced by ethanol. *Toxicol Mech Methods.* 2011 Oct;21(8):628-34.
  50. Rubio J, Dang H, Gong M, Liu X, Chen SL, Gonzales GF. Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice. *Food Chem Toxicol.* 2007 Oct;45(10):1882-90.
  51. Gughani KS, Vu N, Rondón-Ortiz AN, Böhlke M, Maher TJ, Pino-Figueroa AJ. Neuroprotective activity of macamides on manganese-induced mitochondrial disruption in U-87 MG glioblastoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 Feb;340:67-76.

# VRAŽJI KREMPELJ – KAKO DOBRO GA POZNAMEO?

## DEVIL'S CLAW – HOW WELL DO WE KNOW IT?

AVTOR / AUTHOR:

Naja Bedek

Nina Marovič

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: naja.bedek@gmail.com

## 1 UVOD – ZGODOVINA

Ljudstva na jugu Afrike so že pred stoletji odkrila, da ima rastlina, ki jo danes poznamo pod imenom »vražji krempelej«, veliko zdravilnih lastnosti. Predvsem ljudstva San in Khoi (Bušmani in Hotentoti) še danes uporabljajo rastlino za lajšanje menstrualnih krčev, sprožitev poroda, za izločanje posteljice po porodu, za zniževanje vročine, zdravljenje bolezni krvi, okužb urinarnega trakta, ran in opeklin (1). Poleg tega navajajo, da v manjših koncentracijah deluje kot antidiaroič, v večjih pa odvajalno. Današnja tradicionalna uporaba vražjega kremplja je kot diuretik in sedativ, za zdravljenje jetrnih in ledvičnih bolezni, pripomogel pa naj bi tudi k lajšanju degenerativnih bolezni mišično-skeletnega sistema (2). Kaj sploh je ta rastlina in koliko od naštetih indikacij je podprtih z znanstvenimi dokazi, opisuje ta članek.

### POVZETEK

Vražji krempelej (*Harpagophytum procumbens*) uporabljajo afriška ljudstva že od nekdaj za zdravljenje številnih bolezni. Kljub temu gre za sodobni stroki dokaj nepoznano rastlino. V članku je prikazan pregled potencialnih indikacij, ki izhajajo iz tradicionalne uporabe, ter znanstvenih dokazov zanje. Vražji krempelej ima potencial za zdravljenje osteoartritisa, prav tako bi lahko z njim vplivali na naš apetit, krvni tlak in na nivo glukoze v krvi. Kliničnih raziskav je trenutno še malo, a so podatki le-teh obetavni. Potrebne so še dodatne, bolj načrtovane raziskave za odkritje novih in potrditev že obstoječih indikacij.

### KLJUČNE BESEDE:

Vražji krempelej, *Harpagophytum procumbens*, harpagozid

### POVZETEK

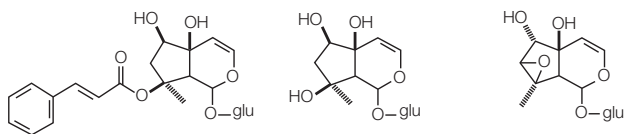
Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) has been used in Africa for centuries to treat various diseases. The plant is not widely known, though it has important therapeutic potential. This article presents an overview of potential uses based on the traditional use, and scientific-based use. Devil's claw may be suitable for treating osteoarthritis, hypertension or diabetes, and for modifying appetite. So far, only a few clinical studies have been done, however, the results are promising. To conclude, additional better structured studies are needed in order to find new and confirm existing indications.

### KLJUČNE BESEDE:

Devil's Claw, *Harpagophytum procumbens*, harpagoside

Vražji krempelej (*Harpagophytum procumbens*) je trajnica, ki spada v družino sezamovk (Pedaliaceae). Značilna je za južni del Afrike, predvsem za Namibijo, Bocvano, Južno Afriko, Angolo, Zambijo in Zimbabve. Zanimivo je, da raste tudi v suhem podnebnju puščave Kalahari (2). Najpomembnejši izvoznik te rastline je Namibija. Cvetovi, ki poganjajo iz dela med listom in stblom, so rdečevijoličaste ali vijoličaste barve. Plod ima izrastke, ki spominjajo na kaveljčke. Ti pripomorejo k razširjanju semen s pomočjo živali, hkrati pa lahko kaveljčki poškodujejo parklje živine. Če se rana okuži, lahko žival zaradi tega pogine. Od tod ime vražji krempelej (3).





Slika 1: Iridoidni glikozidi v vražjem krepplju – od leve proti desni harpagozid, harpagid in prokumbid (4).

Figure 1: Iridoid glycosides – from left to right harpagoside, harpagide and prokumbide (4).

S terapevtskega vidika je najpomembnejši del rastline korenina. Kljub temu da uporabljamo samo sekundarne korenine, se pri nabiranju velikokrat uniči cela rastlina, zato bi se v prihodnosti lahko pojavil problem, da bo rastline primanjkovalo, saj je povpraševanje po njej čedalje večje. Zaradi tega raziskujejo, če je možno vražji krepelj gojiti tudi *in vitro* (1). Primarna korenina sega do dva metra v globino zemlje, od nje se razcepijo sekundarne korenine, ki so namenjene shranjevanju zalog, predvsem vode. To omogoči rastlini, da preživi tudi skozi obdobja suše. V korenini so s farmakološkega vidika zanimivi predvsem iridoidni glikozidi, in sicer harpagozid, harpagid in prokumbid (slika 1). Rastlina vsebuje tudi sladkorje (predvsem tetrasaharid stahiozo), triterpenoide (oleanolno in ursolno kislino), fitosterole ( $\beta$ -sitosterol), aromatske kisline (kavno, cimetno in klorogensko kislino) in flavonoide (luteolin, kemferol) (2). Pri delovanju je precej verjetno, da prihaja do sinergizma, saj so izolirane učinkovine precej manj učinkovite kot celoten izvleček. To so opazili že v več neodvisnih študijah (1).

Potrebna je ustrezna kontrola izvlečkov, saj je v izvleček lahko dodana vražjemu krepplju sorodna rastlina *Harpagophytum zeyheri*. Ni podatkov, da bi bila ta rastlina škodljiva, težava je le v tem, da vsebuje manj farmakološko aktivnih snovi kot vražji krepelj in posledično vpliva na učinkovitost neustrezno kontroliranih izvlečkov korenine vražjega krepplja. Trenutno za določanje kakovosti izvlečkov kot označevalec uporabljamo harpagozid. Monografija Evropske farmakopeje določa, da mora biti vsebnost harpagozida vsaj 1,2 % (1, 5).

## 2 LABORATORIJSKE IN KLINIČNE RAZISKAVE

### 2.1 PROTIVNETNO DELOVANJE

Izvečke vražjega krepplja so preizkušali za protivnetne in analgetične učinke v različnih modelih *in vitro* ter *in vivo*.

Rezultati kljub manjšim odstopanjem kažejo, da tako vodni kot alkoholni izvlečki vražjega krepplja izkazujejo protivnetne in analgetične učinke (6). Raziskave *in vitro*, izvedene z namenom določitve mehanizma delovanja na molekularni in celični ravni, so pokazale, da izvlečki vražjega krepplja zavirajo dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), ki je pomembna tarča pri zdravljenju kroničnega vnetja. Z vidika protivnetnega delovanja je pomembna tudi ugotovitev, da imajo izvlečki zaviralne učinke na biosintezo tromboksana, ki je eden izmed mediatorjev vnetja (6-7).

Uporaba vodnega izvlečka vražjega krepplja na modelu artritisa, inducirane s formaldehidom, se je izkazala za enako učinkovito kot v primeru fenilbutazona (nesteroide protivnetna in protirevmatična učinkovina). Pri uporabi samega harpagozida ni prišlo do učinka. Nobenih učinkov niso opazili tudi z uporabo modela *Mycobacterium tuberculosis* v študiji Whitehousea in sodelavcev (1983) niti v študiji McLeoda in sodelavcev (1979) (6, 8-9).

Klinične raziskave dokazujejo učinkovitost vražjega krepplja pri zdravljenju osteoartritisa. Osteoarthritis je kronična bolezen sklepov, ki povzroča bolečine in okorelost (10). Vodni izvlečki vražjega krepplja so se izkazali za učinkovitejši v primerjavi s placebom. V eni izmed kliničnih raziskav je sodelovalo 89 bolnikov z osteoartritisom. 44 bolnikov je prejemalo placebo, 45 bolnikov pa 2 g vodnega izvlečka vražjega krepplja (60 mg harpagozida) dnevno. Po osmih tednih je testna skupina poročala o pomembnejšem zmanjšanju občutka bolečine ter izboljšanju gibljivosti v primerjavi s kontrolno skupino. Izvedli so še eno večjo raziskavo z 250 bolniki, a ta ni imela kontrolne skupine (2). Omeniti velja, da pri vrednotenju rezultatov kliničnih raziskav raziskovalci opozarjajo na problematiko neustrezne metodologije, npr. prekratko testno obdobje v nekaterih raziskavah in odsotnost randomizacije (6).

### 2.2 ANOREKSIGENO DELOVANJE

Vražji krepelj raziskujejo tudi zaradi potencialnih anoreksigenih učinkov. To je v nasprotju z nekaterimi viri, ki navajajo, da vražji krepelj poveča apetit, saj vsebuje grenčine. Te naj bi stimulirale prebavni trakt. Študij delovanja vražjega krepplja na prebavni trakt je zelo malo, zato je na tem področju še veliko neznanega (11).

Izveček posušene korenine vražjega krepplja vpliva na modulacijo receptorja GHS-R1a (*growth hormone secretagogue receptor*). Ta receptor je pomemben predvsem



zaradi svoje aktivacije z grelinom, ki deluje oreksigeno in poveča apetit. Nepravilna signalizacija v tej poti regulacije lahko vodi do povišane telesne mase. V raziskavi *in vitro* so raziskovali zmožnost izvlečka korenine vražjega krepplja za modulacijo receptorja GHS-R1a, v raziskavi *in vivo* na miših pa vpliv izvlečka na vnos hrane. Ugotovili so, da izvleček *in vitro* poveča prehod kalcija v notranjost celice in s tem uspešno modulira receptor GHS-R1a. Ne deluje kot polni agonist, saj ne pride do internalizacije receptorja v endosome. Ker učinkovine iz vražjega krepplja vstopajo v interakcije z receptorjem, ta receptor ni na voljo za interakcijo z grelinom. S tem lahko pojasnimo opaženi anoreksigeni učinek vražjega krepplja. Možno je tudi, da učinkovine delujejo še na druge receptorje, ki so vpleteni v uravnavanje prebave (11). V raziskavi *in vivo* na miših so opazili klinično pomembno zmanjšanje vnosa hrane po intraperitonealni aplikaciji izvlečka korenine vražjega krepplja (11). Preverili so tudi delovanje samega harpagozida na receptor GHS-R1a in ugotovili, da ne pride do povečanega pritoka kalcija v notranjost celice. Sklepamo lahko, da harpagozid ni modulator receptorja GHS-R1a. Potrebno bi bilo narediti še dodatne raziskave, da bi ugotovili, katera spojina je odgovorna za anoreksigeno delovanje (11).

## 2.3 OREKSIGENO DELOVANJE

Tradicionalna uporaba vražjega krepplja temelji na vsebnosti grenčin, ki stimulirajo izločanje želodčnih sokov in s tem povečajo apetit ter izboljšajo prebavo. Kot grenčine delujejo iridoidni glikozidi (harpagozid, harpagid in prokumbid). Rastlinska droga in njen izvleček sta kontraindicirana pri ljudeh, ki imajo občutljiv želodec ali razjede na želodcu ter dvanajstniku (1).

## 2.4 ANALGETIČNO DELOVANJE

V raziskavi iz leta 2004 (12) so ugotovili, da izvleček vražjega krepplja blaži nociceptivne dražljaje, če so ti inducirani s toploto (vroča plošča) ali kemično (ocetna kislina). Raziskavi Ahmeda in sodelavcev ter Uchide in sodelavcev sta poročali o protibolečinskih učinkih vodnega izvlečka vražjega krepplja pri formalinskem testu na miših. Formalinski test je test za ugotavljanje učinkovitosti blagih analgetikov. O analgetičnem delovanju sklepamo glede na čas, ki ga miška potrebuje, da preneha gristi oziroma lizati tačko po tem, ko vanjo injiciramo raztopino formalina. Ugotovili so, da se aktivne spojine v izvlečku vražjega krepplja najbrž vpletajo v opioidni sistem in s tem blažijo bolečino. Anal-

getični učinek je bil primerljiv z učinkom acetilsalicilne kisline, prednost uporabe izvlečka pa je, da ne poškoduje sluznice želodca in dvanajstnika (1, 12-14).

## 2.5 ANTIOKSIDATIVNO DELOVANJE

Raziskave so pokazale, da ima vodni izvleček vražjega krepplja antioksidativno delovanje tako *in vitro* kot *in vivo*. Po dvotedenskem intraperitonealnem injiciranju so v možganih podgan opazili povečano aktivnost superoksid-dismutaze, katalaze in glutation-peroksidaze, ki so pomembni encimi za preprečevanje oksidativnega stresa. Preverili so tudi antioksidativno delovanje harpagozida in ugotovili, da ne prispeva veliko k antioksidativni aktivnosti. Zanj so najbrž zaslužni flavonoidi. Raziskovalci domnevajo, da so antioksidativne lastnosti izvlečka delno odgovorne tudi za protivnetno delovanje (1, 15).

## 2.6 HIPOGLIKEMIČNO DELOVANJE

V nekaterih delih Afrike vražji krepelj uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Raziskava (12) je preverjala antidiabetično delovanje vražjega krepplja in prišla do ugotovitve, da vodni izvleček zniža serumsko raven glukoze v podganah z diabetesom in zdravih podganah (1, 12).

## 2.7 PROTIMIKROBNO DELOVANJE

Raziskavi (16) in (17) poročata, da suhi izvleček vražjega krepplja zavre rast nekaterih mikroorganizmov, npr. bakterij *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* in glive *Candida krusei*. Ugotovili so tudi, da sam harpagozid ne deluje protimikrobno in da v izvlečku najbrž pride do sinergije (1, 16-17).

## 2.8 ANTIMALARIČNO DELOVANJE

V raziskavi (18) so proučevali učinkovitost posameznih spojin, izoliranih iz korenine vražjega krepplja, proti parazitu *Plasmodium falciparum*, ki povzroča malarijo. Ugotovili so, da imajo izolirane spojine dobro antimalarično delovanje *in vitro* tako na plazmodije, ki so odporni na antimalarik klorokin, in tiste, ki nanj niso odporni. Izolirani spojini sta bili diterpena abietan in totaran (1, 18).

## 2.9 PROTITUMORNO DELOVANJE

V raziskavi (19) so ugotovili, da metanolni izvleček korenine vražjega krepplja deluje protitumorno, in sicer

inhibira izražanje encima ciklooksigenaze COX-2 v koži miši. COX-2 je encim, ki je med drugimi odgovoren tudi za vnetne procese, ti pa so povezani s karcinogenezo (1, 19).

## 2.10 DELOVANJE NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

Metanolni izvleček korenine vražjega krepplja je v raziskavi (20) znižal krvni tlak in srčno frekvenco v podganah, vendar šele pri zelo velikih odmerkih (približno 400 mg/kg telesne mase). Poleg tega je deloval zaščitno pri podganah in zajcih, ki so jim povzročili aritmijo z akonitinom, kalcijevim kloridom in adrenalinom. Odkrili so tudi, da je možno, da izvleček korenine vražjega krepplja podaljša interval QT in povzroči srčne aritmije. Zato svetujejo, da je treba paciente, ki imajo težave s srcem, opozoriti na tovrstne možne neželene učinke (1, 20).

## 2.11 DELOVANJE NA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Mahomed in sodelavci (21) so odkrili, da vodni izvleček korenine vražjega krepplja v živalskih modelih deluje kot inhibitor acetilolin-esteraze in kot antikonvulziv. V primerjavi z referenčnimi antikonvulzivi je izvleček enako učinkovito zakasnil ali preprečil s pentilentetrazolom sprožene napade. Deloval naj bi preko gabanergičnega sistema, in sicer tako, da poveča aktivnost živčnega prenašalca GABA. Mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Zanimivo je, da so že afriška ljudstva to rastlino uporabljala za zdravljenje epilepsije pri otrocih (1, 21).

## 2.12 UTEROTONIČNO DELOVANJE

V raziskavi na podganah so Mahomed in sodelavci ugotovili, da izvleček korenine vražjega krepplja sproži močne kontrakcije mišic maternice podgan. Na celice maternice deluje spazmogeno in uterotonično. Te ugotovitve podpirajo tradicionalno uporabo vražjega krepplja za sprožitev poroda ter za izločanje posteljice po porodu. Poudariti moramo, da je uporaba korenine ali izvlečkov vražjega krepplja med nosečnostjo kontraindicirana, saj ima oksitocinu podobno delovanje in lahko sproži splav. Točnega mehanizma delovanja še niso pojasnili. Predpostavljajo, da so za to delovanje pomembni predvsem iridoidni glikozidi, torej harpagozid, harpagid in prokumbid (1, 22-23).

# 3 VARNOST

Raziskave na živalih nakazujejo, da imajo pripravki iz vražjega krepplja nizko toksičnost. LD<sub>50</sub> vodnega, metanolnega in butanolnega izvlečka za peroralno uporabo je vsaj 4,6 g/kg, za intravensko aplikacijo pa 1,0 g/kg. Manjkajo še raziskave o drugih toksikoloških podatkih, npr. o kronični toksičnosti, reproduktivni toksičnosti, karcinogenem potencialu, mutagenosti ter genotoksičnosti, predvsem na ljudeh (1). Prav tako ni znano veliko o neželenih učinkih uporabe. Na Poljskem se je pojavil primer pacienta, pri katerem je zaradi uživanja izvlečka korenin vražjega krepplja prišlo do obstrukcije gastrointestinalnega trakta. Potrebno mu je bilo odstraniti bezoar iz tankega črevesa (24). V drugi raziskavi (25) je eden od prostovoljcev želel odstopiti od raziskave, kot razlog pa je navedel glavobol, zvonjenje v ušesih, izgubo apetita in izgubo okusa. Vse te simptome je povezoval z jemanjem tablet, narejenih iz vodnega izvlečka korenin vražjega krepplja (25). V Braziliji se je pojavil primer pacientke, pri kateri je prišlo do nepravilne sekrecije antidiuretičnega hormona, ki naj bi jo sprožil izvleček korenin vražjega krepplja (26). V Italiji so poročali o primeru ženske, ki je dva tedna jemala po dve tableti izvlečka korenin vražjega krepplja na dan (250 mg izvlečka na tableto), kar je privedlo do sistemske hipertenzije. Pred uživanjem nikoli ni imela težav s hipertenzijo, po prenehanju jemanja izvlečka vražjega krepplja pa se je krvni tlak znižal na normalne vrednosti (27).

# 4 SKLEP

Iz razpoložljivih kliničnih podatkov je mogoče zaključiti, da je zdravljenje z vražjim kreppljem dobro sprejeto s strani pacientov in klinično učinkovito. Poudariti je potrebno, da je veliko raziskav pokazalo, da je izvleček bolj učinkovit kot posamezne izolirane učinkovine. Največji potencial izvlečkov vražjega krepplja je za zdravljenje osteoartritisa, na tem področju je narejenih tudi največ kliničnih raziskav. Klinični podatki so zelo obetavni, vendar so na žalost rezultati številnih raziskav vprašljivi zaradi metodoloških pomanjkljivosti (kot je na primer pomanjkanje randomizacije ali premajhen vzorec). Potrebne so torej še dodatne raziskave

za določitev mehanizma delovanja in dobro načrtovane klinične raziskave za potrditev v članku omenjenih indikacij. Prav tako manjkajo podatki o varnosti, kar je ključno za nadaljnjo uporabo rastline.

## 5 LITERATURA

- Mncwangi N, Weiyang C, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's claw—a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *J Ethnopharmacol*. 2012 Aug;143(3):755-71.
- Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw). *Alternative Medicine Review*. 2008;13(3):248-52.
- Kreft S, Kočever Glavač N. *Sodobna fitoterapija*. 2nd ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. 239 p.
- Digitális Tankönyvtár. *Pharmacognosy 2* [Internet]. Pécs: Pharmacognosy 2; 2014 [cited: 2018 May 27]. Available from: [https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0016\\_08\\_pharmacognosy\\_2/ch03.html](https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0016_08_pharmacognosy_2/ch03.html)
- Georgiev MI, Ivanovska N, Alpieva K, Dimitrova P, Verpoorte R. Harpagoside: from Kalahari desert to pharmacy shelf. *Phytochemistry*. 2013 Aug;92(1):8-15.
- McGregor, G., Fiebich, B., Wartenberg, A. et al. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): An Anti-Inflammatory Herb with Therapeutic Potential. *Phytochem Rev*. 2005 Jan;4(1):47-53.
- Reimold AM. TNFalpha as therapeutic target: new drugs, more applications. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2002 Dec;1(4):377-92.
- McLeod DW, Revell P, Robinson BV. Investigations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) in treatment of experimental inflammation and arthritis in threat [proceedings]. *Br. J. Pharmacol*. 1979 May;66(1):140-41.
- Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CJ. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. *Can. Med. Assoc. J*. 1983 Aug;129(3):249-51.
- Brien S, Lewith GT, McGregor G. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. *J Altern Complement Med*. 2006 Dec;12(10):981-83.
- Torres-Fuentes C, Theeuwes WF, McMullen MK, McMullen AK, Dinan TG, Cryan JF, et al. Devil's claw to suppress appetite—ghrelin receptor modulation potential of a *Harpagophytum procumbens* root extract. *PLoS ONE*. 2014 July;9(7):103-18.
- Mahomed IM, Ojewole JA. Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phyther Res*. 2004 Dec;18(12):982-89.
- Ahmed MI, Affi MI, Younos IH. *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw): a possible natural anti-inflammatory agent (an experimental study). *IJPT*. 2005 Jun;4(1):54-63.
- Uchida S, Hirai K, Hatanaka J, Hanato J, Umegaki K, Yamada S. Antinociceptive effects of St. John's wort, *Harpagophytum procumbens* extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biol Pharm Bull*. 2008 Feb;31(2):240-5.
- Frum Y, Viljoen AM. In vitro 5-lipoxygenase and anti-oxidant activities of South African medicinal plants commonly used topically for skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006 Aug;19(6):329-35.
- Weckesser S, Engel K, Simon-Haarhaus B, Wittmer A, Pelz K, Schempp CM. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. *Phytomedicine*. 2007 Aug;14(7-8):508-16.
- Bermejo P, Abad MJ, Diaz AM, Fernandez L, De Santos J, Sanchez S et al. Antiviral activity of seven iridoids, three saikosaponins and one phenylpropanoid glycoside extracted from *Bupleurum rigidum* and *Acrophularia scorodonia*. *Planta Med*. 2002 Feb;68(2):106-10.
- Clarkson C, Campbell WE, Smith P. In vitro antiplasmodial activity of abietane and totarane diterpenes isolated from *Harpagophytum procumbens* (devil's claw). *Planta Med*. 2003 Aug;69(8):720-4.
- Kundu JK, Mossanda KS, Na HK, Surh YJ. Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets. *Cancer Lett*. 2005 Jan;218(1):21-31.
- Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F et al. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol*. 1984 Aug;11(3):259-74.
- Mahomed IM, Ojewole JA. Anticonvulsant activity of *Harpagophytum procumbens* DC [Pedaliaceae] secondary root aqueous extract in mice. *Brain Res Bull*. 2006 Mar;69(1):57-62.
- Weiss R. *Herbal Medicine*. Beaconsfield, UK: Beaconsfield Publishers Ltd.; 1988.
- Mahomed IM, Ojewole JA. Uterotonic effect of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns. *J Smooth Muscle Res*. 2009 Oct;45(5):231-39.
- Lubecka A, Szmaja J. A rare cause of gastrointestinal obstruction. *Drug poisoning as a surgical disorder?*. *Pol Przegl Chir*. 2018 Feb;90(1):55-8.
- Grahame R, Robinson BV. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): pharmacological and clinical studies. *Ann Rheum Dis*. 1981 Dec;40(6):632.
- Carvalho RR, Donadel CD, Cortez AF, Valviesse VR, Vianna PF, Correa BB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by the phytotherapy *Harpagophytum procumbens*: case report. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):79-81.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Systemic hypertension induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): A case report. *J Clin Hypertens*. 2015 Nov;17(11):908-10.



# PREHRANSKA GENOMIKA

## NUTRITIONAL GENOMICS

AVTOR / AUTHOR:

Petra Štravs, dipl. bioteh.

Kaja Zevnik, dipl. bioteh.

Prof. dr. Jamnik Polona, univ. dipl. inž. živ. tehnol.

*Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek  
za živilstvo, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: kaja.zevnik@gmail.com

## 1 UVOD

Danes se čedalje bolj zavedamo, da hrana ne vpliva enako na vsakega posameznika, saj smo si med sabo različni, imamo drugačen genetski zapis, črevesno mikrobioto, drugačne življenjske navade in živimo v različnih okoljih ter smo tako podvrženi vplivom različnih okoljskih dejavnikov. Pomembno je, da prehrano za ohranjanje dobrega počutja in zdravja prilagodimo potrebam posameznika. Za uresničevanje te ideje je poleg ostalih področij potrebno tudi dobro poznavanje nutrigenetike, nutrigenomike in nutrie-pigenetike, ki skupaj predstavljajo prehransko genomiko. Naloga nutrigenetike je ugotoviti, kako genetska sestava posameznika vpliva na njegov odziv na različne komponente hrane. Nutrigenomika se ukvarja s posrednimi in neposrednimi učinki zaužitih komponent hrane na genom, njegovo izražanje in posledično na sintezo proteinov (1). Nutrie-pigenetika pa se ukvarja s proučevanjem učinkov komponent hrane, ki povzročijo molekulske spremembe na DNA ali kromatinu. Te spremembe ne vključujejo sprememb zaporedja DNA, vplivajo pa na izražanje genov (2).

## POVZETEK

V članku predstavljamo tri področja prehranske genomike, in sicer nutrie-pigenetiko, nutrigenomiko in nutrigenetiko, ki proučujejo, kako genotipi posameznikov vplivajo na njihov odziv na komponente hrane ter kako komponente hrane in njihovi intermediati posredno oz. neposredno vplivajo na stabilnost DNA ter regulacijo izražanja genov preko epigenetskih mehanizmov in transkripcijskih dejavnikov. Vsa tri področja prehranske genomike se med seboj prepletajo in dopolnjujejo. Končni rezultat vpliva hrane na genom, njegovo izražanje in epigenom pa je odvisen še od številnih drugih okoljskih dejavnikov, ki nas obkrožajo ter vplivajo na nas in biološko razpoložljivost komponent hrane.

## KLJUČNE BESEDE:

nutrie-pigenetika, nutrigenetika, nutrigenomika

## ABSTRACT

In the article three fields of nutritional genomics are described, ie. nutrie-pigenetics, nutrigenomics and nutrigenetics. They investigate how genotypes of individuals affect their response to food components and how food components and their intermediates indirectly and directly affect the stability of DNA, as well as the regulation of gene expression through epigenetic mechanisms and transcription factors. All three areas of nutritional genomics interact among each other. Final result of food impact on the genome, its expression and epigenome also depends on environmental factors that have impact on us and the bioavailability of food components.

## KEY WORDS:

nutrie-pigenetics, nutrigenetics, nutrigenomics

## 2 NUTRIGENETIKA

Nutrigenetika proučuje, kako genetski zapis oz. polimorfizmi vplivajo na interakcije med geni in komponentami hrane (3). Razlike med posamezniki v absorpciji, transportu in metabolizmu komponent hrane povezujejo s specifičnimi razlikami v določenih genih, ki kodirajo ključne proteine v teh procesih (4). Na primer absorpcija kalcija je odvisna od



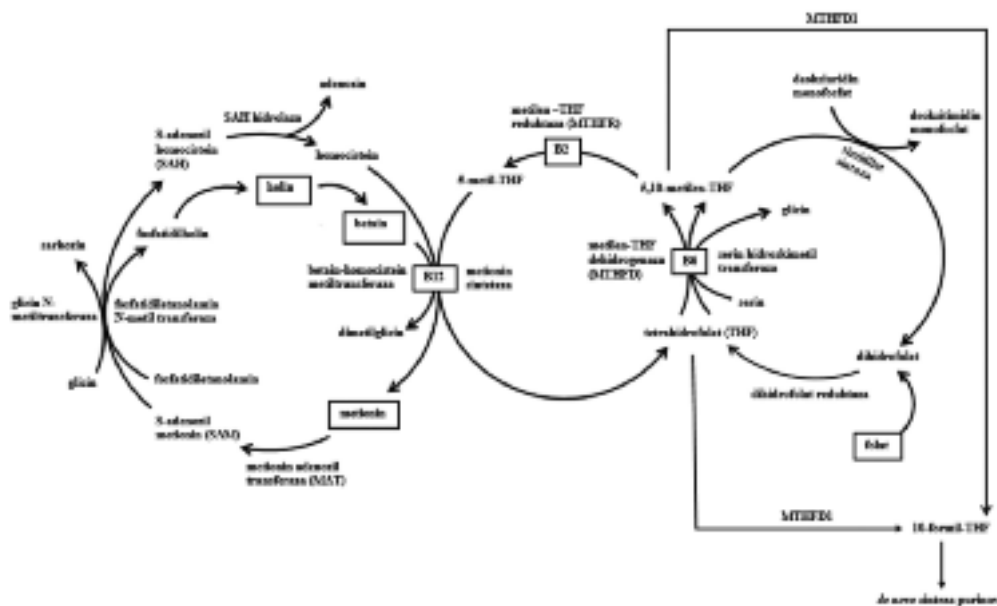
koncentracije kalcija v lumnu črevesja ter tudi od vitamina D in nekaterih polimorfizmov v receptorju za vitamin D (5), saj le ta deluje kot transkripcijski dejavnik, ki med drugimi ob ustreznem signalu povzroči prepis gena za citosolni protein kalbindin-Dk9, ki veže kalcij v črevesnih mukoznih celicah. S tem olajša njegov transport skozi epitel in posledično povečuje učinkovitost absorpcije kalcija v črevesju (6). Sprejem, metabolizem in regeneracijo vitamina C pa med drugim določajo polimorfizmi v genih za transporterje in encime, vključene v te procese, s tem pa genske različice določajo potrebno količino vnosa vitamina C s hrano za vsakega posameznika. Mednje spadajo tudi transporter vitamina C, glutation-S-transferaza, ki je redoks encim za regeneracijo vitamina C, in haptoglobin, protein, ki lovi železo, sproščeno iz hemoglobina starajočih se eritrocitov (7). Primer gena z zelo znanim polimorfizmom posameznih nukleotidov (SNP), ki je povezan s prehrano in boleznijo, je gen, ki kodira encim metilentetrahydrofolat-reduktazo (MTHFR, *methylenetetrahydrofolate reductase*). Ta encim je vključen v cikel enega ogljika, kjer katalizira pretvorbo 5,10-metilentetrahydrofolata v 5-metiltetrahydrofolat (8). Pri polimorfem genu MTHFR se zmanjša vezavna afiniteta za flavin adenin dinukleotid, ki je koencim encima MTHFR, s tem pa se zmanjša njegova aktivnost (9). Le to vodi do lažje oblike hiperhomocisteinemije, pri kateri posamezniki manj učinkovito

pretvarjajo homocistein v metionin (8), kar lahko vodi do vnetij, srčnih bolezni, motenj pri rojstvu, težkih nosečnosti in potencialno slabše sposobnosti razstrupljanja (10).

Cikel enega ogljika je metabolna pot, posredovana s folatom (11). Folat oz. njegove metilirane oblike služijo kot koencimi v *de novo* sintezi purinov in timidilata, ki je ključen prekursor za sintezo pirimidinov. Poleg tega je v obliki 5-metiltetrahydrofolata tudi donor metilne skupine pri remetilaciji homocisteina v metionin (slika 1) (12, 13). Povišano raven homocisteina zato povezujejo s pomanjkanjem folata ter vitaminov B6 in B12 (10), ki sta pomembna koencima v ciklu enega ogljika.

Polimorfizmi lahko vplivajo tudi na metabolizem aminokislin, na primer fenilalanina, ter ogljikovih hidratov, kot sta laktoza in galaktoza. Oslabljen oz. onemogočen metabolizem teh komponent hrane vodi do nastanka metabolnih bolezni, kot so na primer laktozna intoleranca, fenilketonurija in galaktozemija.

Fenilketonurija je metabolna bolezen, ki jo povzroča mutacija gena za encim fenilalanin-hidroksilazo, zaradi česar imajo bolniki motnje v metabolizmu fenilalanina (2). Galaktozemija je bolezen z okvarjenim encimom galaktoza-1-fosfat-uridil-transferazo, kar vodi do kopičenja galaktoze v krvi (17). Za razliko od stanj, kjer pride zaradi prisotnosti polimorfizma do pojava metabolnih bolezni, pride do laktozne intolerance, če



Slika 1: Cikel enega ogljika je metabolna pot, ki nudi enote enega ogljika za sintezo purinov, pirimidinov, timidilata, aminokislin ter metilacijo DNA in proteinov (14). Slika je povzeta po (12, 13, 15, 16).

Figure 1: One-carbon metabolism is a metabolic pathway that supplies one-carbon units required in the purine, pyrimidine, thymidylate and amino acid biosynthesis, and DNA and protein methylation (14); adapted from (12, 13, 15, 16).

polimorfizma ni, saj se encimski kompleks laktaza-florizin-hidrolaza, ki razgrajuje laktozo, ne more izražati, posledično pa posameznik nima encima, ki bi razgrajeval laktozo. Polimorfno mesto deluje kot cis-delujoči element, kar je nekodirajoče zaporedje DNA v okolici gena za encimski kompleks, ki je povezano z obstankom njegovega izražanja oz. z laktozno toleranco, ki predstavlja običajno stanje pri ljudeh. Le-ta izražanje gena nadzira z vezavo proteinov ter spreminja regulatorne interakcije med DNA in proteini (6, 17, 18).

Polimorfizmi posameznih nukleotidov lahko vplivajo tudi na kontrolo vnosa hrane, ki je lahko spremenjena zaradi SNP v genih za receptorje okušanja in v genih za peptidne hormone, kot so inzulin, leptin, grelin, holecistokinin, in njihove receptorje (1).

## 3 NUTRIGENOMIKA

Izziv nutrigenomike je zapletenost in raznolikost komponent hrane, ki lahko vplivajo na izražanje genov ali spremenjajo strukturo genoma. Interakcije med komponentami hrane in genomom se neposredno kažejo v nastajanju mutacij na DNA in izražanju le teh. Ugotovili so, da pri pomanjkanju vitaminov in mineralov, na primer vitaminov B, C, E, železa, magnezija in cinka, pride do podobnih poškodb, kot pri ultravijoličnem in ionizirajočem sevanju ter izpostavitvi kemičnim karcinogenom. Poškodbe, ki jih povzroči pomanjkanje vitaminov in mineralov, so zlomi eno- in dvo-vijačnice, napačno parjenje, preurejanje kromosomov, povečana občutljivost do mutagenov, oksidativne poškodbe in slabšanje učinkovitosti popravljalnih mehanizmov DNA (19). Antioksidanti, kot so karotenoidi, vitamina C in E, kurkumin ter drugi, pa preprečujejo oksidativne poškodbe DNA (11), na primer s povečanjem aktivnosti antioksidativnih encimov in z nevtraliziranjem radikalov (20).

Transkripcijski dejavniki so glavni posredniki, preko katerih komponente hrane vplivajo na genom. Direktno interagirajo z DNA, tako da se vežejo na specifične odzivne elemente. Številni jedrni receptorji, ki so transkripcijski dejavniki, vežejo hranila in bioaktivne komponente ter njihove metabolite. Med vezavo liganda jedrni receptorji spremenijo konformacijo, kar povzroči disociacijo korepresorjev in aktivacijo koaktivatorjev, ki omogočijo začetek transkripcije. Koaktivatorji se v obliki multiproteinskih kompleksov zadržajo na transkripcijske dejavnike in modificirajo kromatin, da se lahko prične transkripcija (21).

Primer takega jedrnega receptorja je receptor za vitamin D, ki spada v družino hormonskih receptorjev z vlogo transkripcijskih dejavnikov. Eden izmed njegovih ligandov je tudi hormonska oblika vitamina D,  $1\alpha,25$ -dihidroksivitamin  $D_3$ , ki tvori kompleks z receptorjem za vitamin D, ta pa se v obliki homo- ali heterodimerov z retinoidnim receptorjem X veže na specifična mesta promotorjev tarčnih genov in tako ob sodelovanju koaktivatorjev sprožijo prepis genov (22).

Večkrat nenasičene maščobne kisline npr. delujejo tudi kot regulatorji metabolizma, saj imajo lahko vlogo ligandov transkripcijskih dejavnikov. Vemo, da maščobne kisline omega-3 nadzirajo izražanje različnih genov preko transkripcijskih dejavnikov, kot so vezavni protein odzivnega elementa za sterole, vezavni protein odzivnega elementa za ogljikove hidrate, jedrni faktor  $\kappa B$  in jedrni receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem. S tem regulirajo izražanje proteinov, vključenih v metabolizem maščob in ogljikovih hidratov, termogenezo in vnetne procese (23). Komponente hrane vplivajo na izražanje genov z neposredno vezavo na transkripcijski dejavnik, lahko pa tudi neposredno sprožijo prenos signalov ali slednje preprečijo, pri čemer sodelujejo tudi transkripcijski dejavniki, s tem pa posredno vplivajo na izražanje genov (17).

Nekateri vitamini in minerali, na primer vitamini B2, B6 in B12 (15), cink (24) ter magnezij (25), delujejo kot kofaktorji encimov ali pa so del strukture proteinov, ki so vključeni v sintezo in popraviljanje DNA, v zaščito DNA pred oksidativnim stresom ter ohranjanje metilacije (25).

Tudi na stopnji posttranslacijskih modifikacij proteinov je prisoten vpliv komponent hrane. Eden od primerov je vitamin K, ki vpliva na posttranslacijsko aktivacijo mnogih biološko aktivnih proteinov, ki so vključeni v koagulacijo krvi in metabolizem kosti. Vitamin K je koencim za  $\gamma$ -karboksilazo, ki dodaja karboksilno skupino na ostanke glutamata na določene proteine, s tem pa povečuje njihovo aktivnost (6).

## 4 NUTRIPIGENETIKA

Nutriepigenetika se ukvarja s proučevanjem učinkov komponent hrane, ki povzročajo molekulske spremembe na DNA ali kromatinu. Mednje spadajo metilacija DNA, izražanje nekodirajočih molekul RNA ter posttranslacijske modifikacije histonov, kot so na primer metilacija, demetilacija, acetilacija in deacetilacija (2, 26).

Komponente hrane lahko na epigenetske spremembe vplivajo na več načinov. Lahko predstavljajo vir za pridobivanje substrata za acetilacijo in metilacijo ter vplivajo na aktivnost encimov, ki sodelujejo v procesih njegovega pridobivanja. Univerzalni donator metilne skupine za metilacijo DNA in proteinov, med drugim tudi histonov, je S-adenozilmetionin (SAM) (27). SAM se sintetizira v ciklu enega ogljika iz številnih prekurzorjev, prisotnih v hrani. Mednje spadajo betain, holin, folat in metionin (slika 1). Pomembni pa so tudi s hrano pridobljeni vodotopni vitamini B2, B6 in B12, ki so koencimi oz. služijo kot prekurzorji za koencime encimov, udeleženih v ciklu enega ogljika (slika 1) (28). Zadostno uživanje naštetih komponent hrane je še zlasti pomembno med kot tudi pred nosečnostjo mater, saj so ključnega pomena za razvoj metilacijskih vzorcev njihovega ploda, posledično pa tudi za utišanje genov ter mobilnih genetskih elementov, ki povzročijo izražanje neželenih fenotipov. Primer tega je laboratorijsko izveden poizkus na miših agouti, katerega odkritje se šteje za prelomnega na področju nutriepigenetike. Waterland in Jirtle (2003) sta pokazala, da so metilacijski vzorci in posledično fenotip mladičev odvisni tudi od tega, ali se mati pred in med nosečnostjo hrani s krmo, obogateno s holinom, betainom, folno kislino in vitaminom B12, ali ne. Pomembno je tudi to, da se tako metilacijske oznake na DNA kot tudi fenotip potomcev ohranijo v njihovi odrasli dobi (29).

Donor acetilne skupine za acetilacijo histonov je acetilkoencim A (acetil-CoA). Acetil-CoA nastane iz ogljikovih hidratov, maščob ali proteinov. Vpliv acetil-CoA na acetilacijo histonov so do sedaj raziskovalci proučili le na primeru acetil-CoA, nastalega iz glukoze, acetata in maščobnih kislin. Ne vemo še, v kolikšni meri acetil-CoA, pridobljen iz aminokislin, vpliva na acetilacijo histonov (30). McDonnell in sodelavci (2016) so ugotovili, da je acetil-CoA iz maščobnih kislin, natančneje oktanojske kisline, glavni vir acetilacije histonov in tako tudi v največji meri vpliva nanjo, saj oktanojska kislina tudi ob prisotnosti glukoze prispeva do kar 90 % acetilacije histonskih ostankov (31).

Druga raven vpliva komponent hrane na epigenetske mehanizme je vpliv na delovanje in izražanje encimov, ki sodelujejo pri epigenetskih mehanizmih. Komponente hrane lahko vplivajo na razmerje med SAM in S-adenozilhomocisteinom (SAH) ter tako posredno na delovanje metiltransferaz, saj je SAH zaviralec encimov, odgovornih za prenos metilne skupine, tako da se veže nanje z večjo afiniteto kot SAM. Primeri komponent hrane, ki povzročijo povečanje koncentracij SAH, so retinojska kislina in substance, ki vsebujejo kateholno skupino (32, 33).

Številne naravne komponente hrane vplivajo na epigenetske mehanizme tudi tako, da se neposredno vežejo na ka-

talično mesto encima, in zmanjšajo njegovo aktivnost. Kurkumin (34) in epigalokatehingalat (33) se npr. vežeta na katalitično domeno encima DNA-metiltransferaze 1 (DNMT1), in tako preprečita njegovo delovanje.

Na delovanje DNMT1 lahko komponente hrane vplivajo tudi preko negativne regulacije E3-ubikvitin-protein-ligaze UHRF1. Tega so sposobni npr. polifenoli rdečega grozdja (35). SRA (ang. SET and RING finger-associated) domena E3-ubikvitin-protein-ligaze prepozna hemimetilirano DNA, ki nastane med podvojevanjem DNA. UHRF1 nato veže DNMT1 na mestu, da ta prekopira metilacijski vzorec s starševske verige na novonastalo verigo DNA (36). Ista domena igra tudi pomembno vlogo pri vezavi UHRF1 s histon-deacetilazo 1 (HDAC1) in posledično z modifikacijo histonov (37).

Nekatere komponente hrane, kot so retinojska kislina, vitamin D3 in resveratrol, vplivajo na delovanje encima DNMT1 tako, da omogočajo povečano izražanje od ciklinaodvisnega inhibitorja kinaze p21 (38, 39). p21 z DNMT1 tekmuje za isto vezavno mesto na proliferacijskem celičnem jedrnem antigenu (PCNA, *proliferating cell nuclear antigen*), ki je ključnega pomena za delovanje DNMT1 med replikacijo, da se vzorec metilacije DNA kopira s starševske DNA na hčerinsko (40, 41).

Retinojska kislina, vitamin D3 in resveratrol lahko preprečijo tudi prepisovanje gena za DNMT1 preko inhibicije aktivnosti transkripcijskega dejavnika aktivatorja proteina 1 (39).

Na epigenetske spremembe ne vplivajo samo komponente hrane, ampak tudi zmanjšan ali povečan vnos kalorij, kar vpliva na razmerje med oksidirano (NAD<sup>+</sup>) in reducirano (NADH) obliko nikotinamid adenin dinukleotida v celicah. NAD<sup>+</sup> je kosubstrat histon-deacetilaz (HDAC) sirtuinov. Z zmanjšanjem vnosa kalorij potencialno spodbujamo visoko razmerje med NAD<sup>+</sup> in NADH ter tako vplivamo na deacetilacijo. Visokokalorična hrana ima nasproten učinek (42). Poleg NAD<sup>+</sup> tudi ketonsko telo β-hidroksibutirata vpliva na deacetilacijo histonov, tako da zavre razred 1 HDAC. β-Hidroksibutirat nastane med stradanjem, ko jetra preklopijo na oksidacijo maščobnih kislin (43).

## 5 POVEZAVA MED PODROČJI PREHRANSKE GENOMIKE

Vsa tri področja prehranske genomike, ki jih predstavljamo v članku, se med seboj prepletajo (slika 2). Polimorfizmi, ki jih obravnava nutrigenetika, vplivajo na aktivnost in izražanje

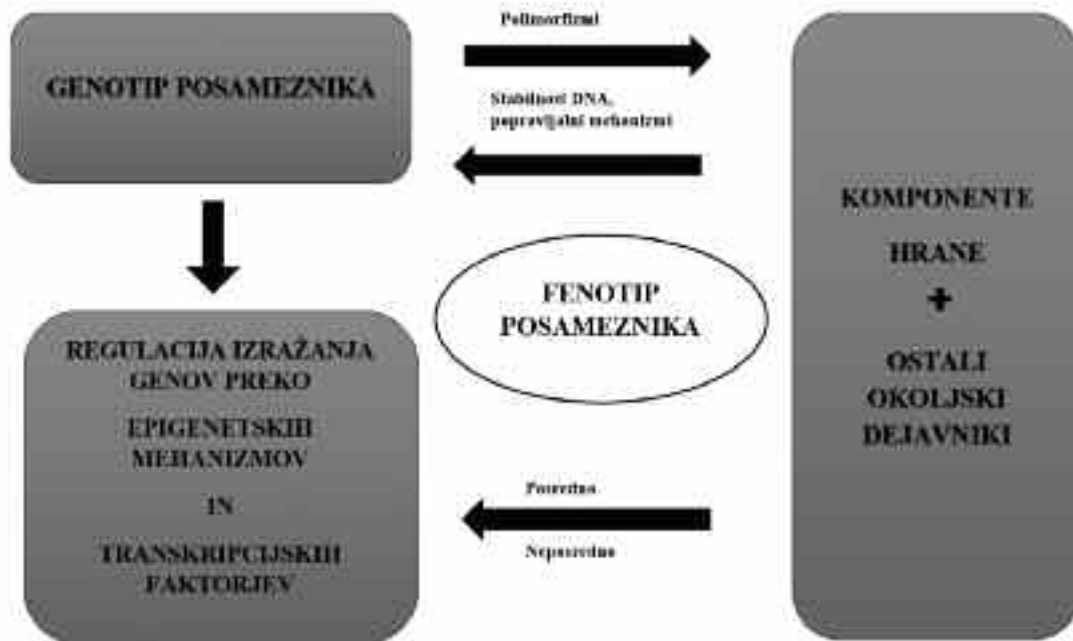
nje encimov ter receptorjev, prisotnih v procesih, ki jih proučujeta nutriepigenomika in nutriepigenetika. To lahko vidimo na primeru absorpcije vitamina B12 v želodcu, na katero lahko vplivajo tudi različice v genih za transportna proteina trans-kobalamin in fukozil-transferazo, s tem pa na slabšo dostavo vitamina B12 celicam. Vitamin B12 kot koencim sodeluje v ciklu enega ogljika in je tako ključen za sintezo in popraviljanje DNA ter vzdrževanje njenih metilacijskih vzorcev (4).

Prav tako se nekateri procesi, ki jih proučujeta nutriepigenetika in nutriepigenomika, med seboj dopolnjujejo, saj skupaj sodelujejo pri regulaciji izražanja genov. Ne samo da dodajanje acetilnih skupin na histonske repe nevtralizira naboj histona, ampak lahko služi tudi kot specifično mesto za zbiranje transkripcijskih regulatorjev. Dodajanje acetilnih skupin oslabi interakcijo med histonom in DNA ter posledično povzroči sproščanje kromatinske strukture in tako olajša transkripcijo DNA (44). Dodajanje glukoze in seruma celicam po stradanju npr. povzroči povišanje ravni acetilacije histonov in pa tudi ustrezno indukcijo genov preko ve-zave na transkripcijske dejavnike, ki so vključeni v metabolizem glukoze (45, 46).

## 6 SKLEP

Večino raziskav vpliva hrane oz. komponent hrane na epigenom in genom so izvedli *in vitro* na celičnih linijah ali *in vivo* na živalih, nimamo pa še dovolj kliničnih raziskav na večjih skupinah ljudi. Prav tako proučujejo predvsem kratkotrajne učinke komponent hrane na genom in epigenom, zaradi česar dolgotrajnih še ne poznamo povsem. Za raziskave uporabljajo večinoma čiste, posamezne komponente hrane, potrebno pa je dokazati še, če so ti učinki enaki pri uživanju živil, ki vsebujejo te komponente, saj so znotraj živil prisotne interakcije med komponentami hrane. Hkrati pa živila, ki jih zaužijemo, v našem prebavnem sistemu prestanejo številne pretvorbe, tako da ni popolnoma jasno, koliko od teh aktivnih komponent dejansko doseže svoje ciljne molekule.

Komponente v obliki prehranskega dopolnila ali kot del živila nimajo vedno enakih stabilnosti in biološke razpoložljivosti. Slednji se razlikujeta glede na vrsto hrane, pa tudi



Slika 2: Medsebojen preplet nutriepigenetike, nutriepigenetike in nutriepigenomike, katerega rezultat je fenotip posameznika.

Figure 2: Intertwining of nutriepigenetics, nutriepigenetics and nutriepigenomics which results in the phenotype of an individual.



način priprave hrane. Nekatere komponente hrane postanejo bolj biološko razpoložljive s pomočjo delovanja mikrobiote v črevesju (8).

Kljub temu, da vseh rezultatov, pridobljenih na modelnih sistemih, ne moremo prenesti na ljudi, pa z njimi lahko pridobimo nove biološke označevalce in kandidatne gene ter izpopolnimo znanje o mehanizmi delovanja, ki bodo pripomogli k razvoju novih zdravil oz. k osebni prehrani. Preko novih proteinskih bioloških označevalcev bi lahko proučili, ali imajo hrana in prehranska dopolnila potencial pri pre-ventivi za določene bolezni (3).

## 7 LITERATURA

1. Gaboon NE. Nutritional genomics and personalized diet. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2011 May;12(1):1-7.
2. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014 Feb;114(2):299-312.
3. Vergères G. Nutrigenomics—Linking food to human metabolism. *Trends in Food Science & Technology*. 2013 May;31(1):6-12.
4. Lucchini V. Nutrigenetics in practice: little is better than nothing. *Current Opinion in Food Science*. 2017 Aug;16:114-119.
5. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010 Aug;47(4):181-195.
6. Seamans KM, Cashman KD. Nutrigenomics and Nutrigenetics. In: Fuquay JW, Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Encyclopedia of Dairy Sciences*. 2nd ed. Academic Press; 2011. p. 1056-1061.
7. Da Costa LA, García-Bailo B, Badawi A, El-Sohehy A. Genetic determinants of dietary antioxidant status. In: Bouchard C, Ordovas JM, editors. *Recent Advances in Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Academic Press; 2012. p. 179-200.
8. Barnes S. Nutritional Genomics, Polyphenols, Diets, and Their Impact on Dietetics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2008 Nov;108(11):1888-1895.
9. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased Km): relevance to genetic disease and polymorphisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002 Apr;75(4):616-658.
10. Sharma P, Dwivedi S. Nutrigenomics and nutrigenetics: new insight in disease prevention and cure. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2017 Oct; 32(4):371-373.
11. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome—diet interactions. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008 Sep;108(9):1480-1487.
12. Lee MS, Bonner JR, Bernard DJ, Sanchez EL, Sause ET, Prentice RR, et al. Disruption of the folate pathway in zebrafish causes developmental defects. *BMC Developmental Biology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Mar 12];12(1):1-11. Available from: <https://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-12-12>
13. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Advances in Nutrition*. 2015 Sep; 6(5):552-563.
14. Appling DR. Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. *The FASEB Journal*. 1991 Sep;5(12):2645-2651.
15. Hall MN, Gamble MV. Nutritional manipulation of one-carbon metabolism: effects on arsenic methylation and toxicity. *Journal of Toxicology* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Mar 20];2012:1-11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jt/2012/595307/>
16. West AA, Caudill MA. Applied choline-omics: lessons from human metabolic studies for the integration of genomics research into nutrition practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014 Aug;114(8):1242-1250.
17. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics*. 2004 Jan;16(2):166-177.
18. Hollox EJ, Poulter M, Wang Y, Krause A, Swallow DM. Common polymorphism in a highly variable region upstream of the human lactase gene affects DNA-protein interactions. *European Journal of Human Genetics*. 1999 Oct-Nov;7(7):791.
19. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis*. 2005 Jul;20(4):255-269.
20. Agarwal R, Goel SK, Behari JR. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *Journal of Applied Toxicology*. 2010 Jul;30(5):457-468.
21. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2006 Apr;106(4):569-576.
22. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *The Journal of Biochemistry*. 2000 May;127(5):717-722.
23. Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of  $\omega$ -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. *Nutrition*. 2017 Sep;41:90-96.
24. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Rink L, Malavolta M. Zinc homeostasis in aging: two elusive faces of the same "metal". *Rejuvenation Research*. 2006 Summer;9(2):351-354.
25. Fenech M. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics—diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chemical Toxicology*. 2008 Apr;46(4):1365-1370.
26. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*. 2007 Apr;8(4):253-262.
27. Loenen WAM. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything?. *Biochemical Society Transactions*. 2006 Apr;34(2):330-333.
28. McKay, JA, Mathers, JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiologica*. 2011 Jun;202(2):103-118.
29. Waterland, RA, Jirtle, RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*. 2003 Aug;23(15):5293-5300.
30. Sebastião C, Mostoslavsky R. The Various Metabolic Sources of Histone Acetylation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017 Feb;28(2):85-87.
31. McDonnell E, Crown SB, Fox DB, Kitir B, Ilkayeva OR, Olsen CA, et al. Lipids reprogram metabolism to become a major carbon source for histone acetylation. *Cell Reports*. 2016 Nov;17(6):1463-1472.
32. Ozias MK, Schalinske KL. All-trans-retinoic acid rapidly induces glycine N-methyltransferase in a dose-dependent manner and

- reduces circulating methionine and homocysteine levels in rats. *The Journal of Nutrition*. 2003 Dec;133(12):4090-4094.
33. Lee WJ, Shim JY, Zhu BT. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Molecular Pharmacology*. 2005 Oct;68(4):1018-1030.
  34. Liu Z, Xie Z, Jones W, Pavlovicz RE, Liu S, Yu J, Li P, Lin J, Fuchs JR, Marcucci G, Li C, Chan KK. Curcumin is a potent DNA hypomethylation agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008 Dec;19(3):706-709.
  35. Sharif T, Auger C, Alhosin M, Ebel C, Achour M, Étienne-Selloum N, et al. Red wine polyphenols cause growth inhibition and apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells by inducing a redox-sensitive up-regulation of p73 and down-regulation of UHRF1. *European Journal of Cancer*. 2010 Mar;46(5):983-994.
  36. Unoki M, Brunet J, Mousli M. Drug discovery targeting epigenetic codes: the great potential of UHRF1, which links DNA methylation and histone modifications, as a drug target in cancers and toxoplasmosis. *Biochemical Pharmacology*. 2009 Nov;78(10):1279-1288.
  37. Unoki M, Nishidate T, Nakamura Y. ICBP90, an E2F-1 target, recruits HDAC1 and binds to methyl-CpG through its SRA domain. *Oncogene*. 2004 Oct;23(46):7601-7610.
  38. Wang Q, Lee D, Sysounthone V, Chandraratna RA, Christakos S, Korah R, Wieder R. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and retinoic acid analogues induce differentiation in breast cancer cells with function-and cell-specific additive effects. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2001 May;67(2):157-168.
  39. Stefanska B, Salamé P, Bednarek A, Fabianowska-Majewska K. Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells. *British Journal of Nutrition*. 2012 Mar;107(6):781-790.
  40. Milutinovic S, Knox JD, Szyf M. DNA methyltransferase inhibition induces the transcription of the tumor suppressor p21 WAF1/CIP1/sdi1. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Mar;275(9):6353-6359.
  41. Iida T, Suetake I, Tajima S, Morioka H, Ohta S, Obuse C, Tsurimoto T. PCNA clamp facilitates action of DNA cytosine methyltransferase 1 on hemimethylated DNA. *Genes to Cells*. 2002 Oct;7(10):997-1007.
  42. Michan S. Calorie restriction and NAD<sup>+</sup>/sirtuin counteract the hallmarks of aging. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*. 2014 Jun;19:1300-1319.
  43. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, Grueter CA, et al. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013 Jan;339(6116):211-214.
  44. De La Cruz X, Lois S, Sánchez-Molina S, Martínez-Balbás MA. Do protein motifs read the histone code? *Bioessays*. 2005 Feb;27(2):164-175.
  45. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 May;101(19):7281-7286.
  46. Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, Bui TV, Cross JR, Thompson CB. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*. 2009 May;324(5930):1076-1080.

# PREDSTAVITEV ZNANSTVENE MONOGRAFIJE ZGODOVINA ZDRAVSTVA IN MEDICINE NA SLOVENSKEM

Prof. dr. Borut Božič, mag. farm.

Farmacija ima v Sloveniji bogato in dolgo zgodovino. Pohvalimo se lahko s prepisom *Gestae Friderici* v Štiškem samostanu, s prvimi samostojnimi lekarnami v 14., 15. in 16. stoletju, z Leknarskim redom Vojvodine Kranjske, s farmacevtskim študijem v okviru Centralne šole v času Ilirskih

provinc, s sistematičnim prikazom *materie medice* in do-metom farmakoterapije v začetku 19. stoletja v osrednji Sloveniji. Številne spremembe na reguliranem področju izdelave in preskrbe z zdravili imamo v stroki dobro dokumentirane: skozi zapise pričevanj, analitičnih prispevkov v strokovnih revijah ali skozi različne zbornike. Leto 2018 pa nam je postreglo z nadgradnjo teh pomembnih farmacevtskih pričevanj, z enciklopedično monografijo Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem, avtorice Zvonke Zupanič Slavec, redne profesorice z Inštituta za zgodovino medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Monografija, ki je izšla pri Slovenski matici, prinaša vpogled v zdravstvo in njegov razvoj do začetka 21. stoletja na Slovenskem in jo sestavljajo trije povezani deli. Prva dva dela sta že izšla, zadnji del bo izšel leta 2019.

Farmacija je obravnavana v vseh treh delih. Čeprav podnaslovi nakazujejo na ločitev po posameznih strokah, je knjiga pisana integralno, tako kot deluje zdravstvo. Pri besedilih o farmaciji se je izjemno angažirala sekcija za zgodovino farmacije Slovenskega farmacevtskega društva, s kolegom prof. dr. Alešem Obrezo pa sva bila v vlogi recenzentov.

V prvem zvezku (*Medicina skozi čas, javno zdravstvo, farmacija*) se srečamo z začetki samostanskih lekarn na Slovenskem, ljudskim zdravilstvom in zeliščarstvom ter terezijanskimi zdravstvenimi reformami. Opisani so tudi razlogi pojavnosti homeopatije kot upora šablonskemu obravna-



vanju bolnika in neučinkovitosti takratne farmakoterapije. V poglavju *Preskrba zdravstva in prebivalstva z zdravili* je celovito opisan razvoj lekarništva pred drugo svetovno vojno in po njej, vključno z bolnišnično lekarniško dejavnostjo in vele-drogerijami. Predstavljen je razvoj slovenske farmacevtske industrije, vloga zastopstev tujih proizvajalcev zdravil, posebno podpoglavje pa je namenjeno nadzoru nad kakovostjo zdravil. V poglavju *Pomniki medicinske in farmacevtske preteklosti* so navedene medicinske in farmacevtske zbirke.

Drugi zvezek, ki popisuje predvsem kirurške in njim pod-porne stroke, ima na prvi pogled še najmanj skupnega s farmacijo, toda *Razvoj transfuzijske medicine* ni samo vprašanje klinične stroke, temveč predstavlja tudi razvoj posebnih skupin zdravil naprednega zdravljenja, torej področja farmacije. *Nuklearna medicina* kot multidisciplinarna dia-gnostična stroka povezuje farmacevtsko tehnologijo, klini-čno biokemijo in jedrsko fiziko v radiofarmaciji s klasičnimi medicinskimi vedami in klinično farmacijo.

Tretji zvezek, ki je posvečen predvsem internističnim stro-kam, podrobneje obravnava laboratorijsko diagnostično

dejavnost, vključno s klinično biokemijo, katere pomemben del smo farmacevti. V zadnjem delu je predstavljena iz-obraževalna dejavnost na področju zdravstva, kamor so-dita tudi Srednja šola za farmacijo in Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani v vseh svojih pojavnih oblikah zadnjih 60 let.

Pričujoča monografija predstavlja vpetost farmacije v zdravstvene sisteme in dokazuje zgodovinsko vlogo far-macevta kot gospodarja zdravil. Prikazuje, kako farmacevti s svojim znanjem in v sodelovanju z drugimi zdravstvenimi delavci in regulatornimi organi skrbimo, da so pacienti de-ležni kakovostnih in učinkovitih zdravil in ustrezne stroko-vne podpore. Napisana je na način, ki presega zgodovinsko enciklopedijo, strokovno monografijo ali uni-verzitetni učbenik. Je ogledalo strokovni in socialni zrelosti naše družbe prejšnjega stoletja, ki je tudi v tem stoletju ne smemo pozabiti, ampak jo moramo nadgrajevati. In zato sodi na seznam obvezne strokovne literature in v roke vsa-kega farmacevta, ne glede na ožje delovno mesto. Ker far-macija smo ljudje.



# NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

PRIPRAVILI:

Prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm

Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm

Izr. prof. dr. Nina Kočever Glavač, mag. farm

## NOVE OMEJITVE UPORABE FLUOROKINOLONOV IN KINOLONOV ZARADI DOLGOTRAJNIH NEŽELENIH UČINKOV NA SPOSOBNOST POSAMEZNIKOV

Odbor za farmakovigilanco oceno tveganja (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) Evropske agencije za zdravila (EMA) je v oktobru 2018 podal priporočilo o omejitvi uporabe fluorokinolonskih in kinolonskih protibakterijskih učinkovin, za vse načine sistemske uporabe (peroralno, injiciranje in inhalacijo), po pregledu poročil o potencialnih dolgotrajnih neželenih učinkih teh zdravil.

Fluorokinoloni in kinoloni so širokospektralne protibakterijske učinkovine, ki so učinkovite proti grampozitivnim in gramnegativnim bakterijskim okužbam. Pregled je vključeval naslednje fluorokinolone: ciprofloksacin, flumequin, levofloksacin, lomefloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin, pefloksacin, prulifloksacin in rufloksacin ter naslednje kinolone: kinoksacin, nalidiksno kislino in pipemidno kislino. Zelo redko so pacienti, zdravljeni s fluorokinoloni in kinoloni, trpeli za dolgotrajnimi neželenimi učinki, ki so zmanjšali sposobnost posameznikov in vplivali predvsem na mišice, kite, kosti in živčni sistem. Zaradi tega je PRAC priporočil **umik vseh zdravil s kinoloni s tržišča**. Razlog je v tem, da imajo ta zdravila dovoljenje za promet samo za zdravljenje infekcij, ki se ne smejo več zdraviti s tem razredom učinkovin. PRAC je tudi priporočil, da **preostalih fluorokinoloni ne smemo več uporabljati za:**

- zdravljenje okužb, ki bi se lahko izboljšale brez zdravljenja ali niso hude (kot so okužbe grla);

- preprečevanje potovalne driske ali ponavljajoče se okužbe spodnjih sečil;
- zdravljenje bolnikov, ki so že imeli resne neželene učinke zaradi fluorokinolonov in kinolonov;
- zdravljenje blagih ali zmerno hudih okužb, razen če drugih protibakterijskih učinkovin, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ne moremo uporabiti;

PRAC je tudi priporočil **previdno uporabo fluorokinolonov** zlasti pri starejših bolnikih, bolnikih z boleznimi ledvic, bolnikih, ki so imeli presaditev organov, ali tistih, ki se zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi. Ti bolniki imajo večje tveganje za poškodbo tetive zaradi uporabe fluorokinolonov in kinolonov. Dodatno je PRAC priporočil, da zdravstveni delavci svetujejo pacientom, naj prenehajo zdravljenje s fluorokinoloni ob prvem pojavu neželenih učinkov, ki vključujejo učinke na mišice, kite ali kosti (kot so vneta ali raztrgana tetiva, bolečine v mišicah ter bolečine v sklepih ali otekanje) ali živčni sistem (kot so mravljinčenje, utrujenost, depresija, zmedenost, samomorilne misli, motnje spanja, težave z vidom in sluhom ter spremenjena okus in vonj).

Informacije o predpisovanju fluorokinolonov bodo posodobljene tako, da bodo odražale omejeno uporabo. Priporočila PRAC so poslali Odboru za Zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki bo sprejel končno mnenje Evropske agencije za zdravila (EMA). Zaključna faza revizijskega postopka je sprejetje pravno zavezujoče odločbe Evropske komisije, ki bo uporabna v vseh državah članicah EU. Nove omejitve uporabe fluorokinolonov in kinolonov bodo začele veljati po izdaji odločbe Evropske komisije.

Vir: 1. EMA Press release, 16. november 2018.

2. <https://www.jazmp.si/obvestilo/news/detail/News/odbor-za-zdravila-za-uporabo-v-humani-medicini-chmp-potrtil-priporocilo-prac-o-omejitvi-uporabe-ki/>

## EMA ODOBRILA PRVO PERORALNO ZDRAVILO ZA SPALNO BOLEZEN

Odbor za Zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je podal pozitivno mnenje za zdravilo *Fexinidazole Winthrop* z učinkovino feksinidazolom. Zdravilo deluje proti parazitu *Trypanosoma brucei gambiense*, ki povzroča življenjsko nevarno spalno bolezen. Znaki okužbe, ki se pojavijo po nekaj tednih od prvega pika z muho, ki prenaša parazite, so: visoka vročina, glavobol in bolečine v mišicah. Če okužbe ne zdravimo, parazit preide v centralni živčni sistem, kar povzroči težave pri hoji, govoru, bolnik je v polspečem stanju. Nezdravljena bolezen vodi po nekaj mesecih do dveh let v smrt. Večina bolnikov, ki se okužijo s tripanosomo, živi v Kongu in okoljskih državah, zato je



zdravilo namenjeno tako domačinom kot tudi tujcem, ki potujejo na področja, kjer je okuženost velika. Zdravilo so razvili v sodelovanju z neprofitno organizacijo *Drugs for Neglected Diseases* s sedežem v Švici in je prešlo klinično raziskavo s 749 bolniki. Izsek raziskave kaže na visoko stopnjo ozdravitve, predvsem v prvih fazah okužbe. Če je bolezen že napredovala in so paraziti prisotni v centralnem živčnem sistemu, je učinkovitost manjša in je potrebno dodatno zdravljenje z drugimi učinkovinami.

Vir: EMA Press Release, 16. november 2018

## PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V ZDA

Pridobitev dovoljenja za promet s podobnim biološkim zdravilom je zahteven proces, ki poleg visokih zahtev za kakovost vključuje tudi primerjalne klinične raziskave, ki dokazujejo učinkovitost zdravila. Na področju podobnih bioloških zdravil je najdlje Evropa, kjer pridobijo dovoljenje za promet farmacevtske družbe le po centraliziranem postopku na sedežu Evropske agencije za zdravila (EMA), končno potrditev oziroma odobritev pa izdajo v direktoratu za zdravje v Bruslju. Tako je trenutno v EU registriranih že več kot 30 podobnih bioloških zdravil. V ZDA je število doslej registriranih podobnih bioloških zdravil nekoliko manjše, saj se je Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) za začetek izdajanja dovoljenj odločila bistveno kasneje kot EMA. Tako je bilo

**Preglednica 1:** Registrirana podobna biološka zdravila v ZDA do decembra 2018 (v oklepaju sta ime učinkovine in oznaka proizvajalca).

Ime zdravila (učinkovine)	Datum odobritve
Truxima (rituximab-abbs)	november 2018
Udenyca (pegfilgrastim-cbqv)	november 2018
Hyrimoz (adalimumab-adaz)	oktober 2018
Nivestym (filgrastim-aafi)	julij 2018
Fulphila (pegfilgrastim-jmdb)	junij 2018
Retacrit (epoetin alfa-epbx)	maj 2018
Ixifi (infliximab-qbtx)	december 2017
Ogivri (trastuzumab-dkst)	december 2017
Mvasi (bevacizumab-awwb)	september 2017
Cyltezo (adalimumab-adbm)	avgust 2017
Renflexis (infliximab-abda)	maj 2017
Amjevita (adalimumab -atto)	september 2016
Erelzi (etanercept-szsz)	avgust 2016
Inflectra (infliximab-dyyb)	april 2016
Zarxio (filgrastim-sndz)	marec 2015

Vir: FDA News release, 28. november 2018

prvo podobno biološko zdravilo v ZDA na tržišču šele v letu 2015, ko je z vlogo uspelo farmacevtsko podjetje Sandoz s stimulatorjem razvoja nevtrofilcev G-CSF (filgrastim). Trenutno je v ZDA registriranih 15 podobnih bioloških zdravil (preglednica 1), v letu 2019 pa pričakujejo odobritev registracije za še šest podobnih bioloških zdravil, kar kaže na dober sprejem te vrste zdravil tudi v ZDA.

## KNJIGA MODERN COSMETICS, INGREDIENTS OF NATURAL ORIGIN, A SCIENTIFIC VIEW, VOLUME 1

Tri leta po izidu Sodobne kozmetike, najboljše slovenske strokovne publikacije na temo kozmetičnih sestavin naravnega izvora, se je 15. novembra 2018 v svet podala njena prva angleška različica. Urednika knjige sta sodelavca Katedre za farmacevtsko biologijo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, izr. prof. dr. Damjan Janeš in izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, večina od enajstih avtorjev pa prav tako prihaja s Fakultete za farmacijo.

*Modern Cosmetics, Ingredients of Natural Origin, A Scientific View, Volume 1* predstavlja pomembno novost tudi na svetovni ravni, saj gre za enega najcelovitejših opisov kozmetičnih sestavin naravnega izvora: knjiga vsebuje 24 poglavij, v katerih na skoraj 500 straneh podrobno opisuje 290 monografij kozmetičnih sestavin.

Obe knjigi sta bili deležni pomembnih potrditev stroke: Sodobna kozmetika je bila prejemnica priznanja Slovenske znanstvene fundacije »Prometej znanosti za odličnost v komuniciranju znanosti« za leto 2015, *Modern Cosmetics* pa je doživela izjemen odziv *Formule Botanice*, ene izmed vodilnih svetovnih institucij za spletno izobraževanje s področja naravne kozmetike.



Vir: <https://moderncosmetics.com/>

## *Dragi bralci Farmaceutskega vestnika, dragi avtorji in recenzenti,*

ob koncu leta se vam želim v imenu uredništva Farmaceutskega vestnika  
najlepše zahvaliti za vso pozornost, ki jo namenjate Farmaceutskemu vestniku.

Za nas ste neprecenljivi – avtorji in recenzenti  
kot temelj kakovostnih vsebin ter bralci kot končna publika.

Vaša mnenja, kritike in pohvale so nam vodilo  
pri nadaljnjem delu. Veselimo se sodelovanj v prihodnjem letu.

Naj bodo dnevi v 2019 čim bolj prijetni, veseli, zdravi in uspešni,  
tako v osebnem kot službenem življenju. Srečno!

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

Članke, objavljene v letu 2018, so recenzirali:

Alenka Kovačič • Alenka Kraigher • Aleš Krbavčič • Ana Banović • Andreja Čufar  
Andreja Devetak • Andrijana Tivadar • Anita Kušar • Barbara Ostanek • Borut Štrukelj  
Boštjan Martinc • Dušanka Mičetić-Turk • Elvira Omerović Pešec • Helena Pavšar • Igor Locatelli  
Ilija Ilić • Irena Prodan Žitnik • Janez Ilaš • Janez Mravljak • Lea Knez • Maja Petre  
Maja Tršinar • Matej Dobravc Verbič • Mateja Cvirna Novak • Matjaž Ravnikar  
Mirjana Gašperlin • Mitja Kos • Mojca Dobaja • Mojca Kerec Kos • Mojca Lunder • Nace Zidar  
Nataša Karas Kuželički • Nina Kočevar Glavač • Peter Molek • Pisk Nina • Polonca Drofenik  
Polonca Ferk • Primož Kotnik • Samo Kreft • Samo Rožman • Simon Žakelj • Slavko Pečar  
Slavko Rataj • Tadeja Kotar • Tanja Gmeiner • Tanja Zorin • Tina Kosjek • Tomaž Bratkovič  
Tomaž Vovk • Vesna Cerkvenik Flajs • Zvonka Zupanič Slavec • Žiga Jakopin

## RAZPIS ZA PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2019

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2019.  
Podružnice in sekcije prijavijo kandidate skladno z določili Pravilnika o podeljevanju društvenih priznanj najkasneje do  
**31. januarja 2019.**

Za utemeljitev uspešnosti kandidata mora predlagatelj navesti pozitivne spremembe v delovnem okolju, ki so posledica kandidatovih aktivnosti. Iz predloga mora biti razvidno, kako je kandidat v smislu kvalitete in kvantitete presegel svoje obveznosti, ki izhajajo iz opisa del in nalog delovnega mesta, ki ga zaseda. Predlogi morajo biti pripravljeni na obrazcih, ki so sestavni del Pravilnika. Predlog za podelitev društvenih priznanj mora predlagatelj poslati skupaj s prilogami v enem izvodu v elektronski obliki na naslov: **info@sfd.si**

in v enem izvodu v tiskani obliki tajništvo Slovenskega farmacevtskega društva **najkasneje do 31. januarja 2019.**

Elektronsko oddane prijave, posredovane po elektronski pošti, morajo biti popolnoma enake kot pisne,  
poslane z navadno pošto.

**ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES**

Klinični farmacevt - nov sodelavec nefrološkega zdravstvenega tima / <i>Clinical pharmacist – a new member of nephrological medical team</i> (Kenda S, Mavsar Najdenov B, Martinuč Bergoč M)	50
Klinično ovrednotenje intervencij farmacevta svetovalca v zdravljenju bolečine v ambulanti zdravstvenega doma pri starejših bolnikih s polifarmakoterapijo / <i>Clinical Evaluation of Pharmacist Consultant Interventions in Community Health Centre in Nociceptive and Neuropathic Pain Pharmacotherapy in elderly patients treated with polypharmacy</i> (Štuhec M, Gorenc K)	57
Analiza izbire soli zdravilnih učinkovin v zdravilih, registriranih v ZDA med leti 2007 in 2016 / <i>Analysis of the selection of active pharmaceutical ingredients' salts in medicinal products registered in the USA between 2007 and 2016</i> (Ule M, Časar Z)	175
Dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D pri starejših / <i>Risk factors for vitamin D deficiency in the elderly</i> (Velnar T, Gradišnik L, Železnik D, Krajnc B, Uroš Maver)	188
Zdravstvena pismenost in zdravstvena pismenost, povezana z zdravili / <i>Health literacy and medication literacy</i> (Horvat N, Vidic L, Vidmar Š, Kos M)	195
Zdravljenje z zdravili, urejenost bolezni in kakovost življenja bolnikov z astmo in KOPB v Sloveniji / <i>Medication use, disease control and quality of life among patients with asthma and COPD in Slovenia</i> (Janežič A, Morgan T, Locatelli I, Kos M)	321
Iz zakladnice Slovenskega farmacevtskega društva: knjiga Farmacevtska dognanja iz leta 1804 / <i>From the treasury of the Slovenian Pharmaceutical Society: Pharmaceutische Erfahrungen from 1804</i> (Kraner K, Obreza A)	329

**PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES**

Uvajanje storitve pregled uporabe zdravil v Sloveniji / <i>Implementation of medicines use review service in Slovenia</i> (Pisk N, Madjar B, Nabergoj Makovec U, Kos M)	44
Biofarmacevtski vidiki interakcij med hrano in zdravili / <i>Biopharmaceutical aspects of food-drug interactions</i> (Felicijan T, Bogataj M)	75
Alkohol in zdravila / <i>Alcohol and medicines</i> (Peterlin Mašič L)	81
Vpliv kajenja na zdravilne učinkovine / <i>The effect of smoking on drugs</i> (Jakopin Ž)	92
Pojavljanje zdravilnih učinkovin in njihovih metabolitov v slovenskih vodah / <i>The occurrence of pharmaceuticals and their metabolites in Slovene waters</i> (Trontelj J, Klančar A, Roškar R)	101
Zdravljenje infekcijske driske / <i>Treatment of infectious diarrhoea</i> (Lejko Zupanc T)	107
Okužbe urogenitalnega trakta / <i>Urogenital tract infections</i> (Logar M)	114
Zapletena okužba sečil - primer iz klinične prakse / <i>Complicated Urinary Tract Infection - Clinical Case</i> (Drofenik P)	122
Preventiva in zdravljenje okužb na potovanjih v tropske kraje / <i>Prevention and treatment of infections during travel in tropical areas</i> (Dobravc Verbič M)	128





Antiseptiki in razkužila v lekarniški praksi / <i>Antiseptics and disinfectants in pharmacy practise</i> (Kumperščak Duh M)	139
Pomen probiotikov pri okužbah / <i>Importance of probiotics in infections</i> (Berlec A)	148
Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji / <i>Seamless pharmaceutical care in Slovenia</i> (Žerovnik Š, Čebren Lipovec N, Locatelli I, Kos M)	211
S staranjem povezano okrnjeno delovanje endotelija / <i>Age-related endothelial dysfunction</i> (Novak P, Turk Veselič M)	219
Maščevje kot novo neklasično steroidogeno tkivo / <i>Adipose tissue – a new non-classical steroidogenic tissue</i> (Carli T, Lanišnik Rižner T, Pintar T)	225
Stabilnost terapevtskih proteinov / <i>Stability of therapeutic proteins</i> (Temova Rakuša Ž, Roškar R)	236
Pridobivanje in vrednotenje rastlinskih izvlečkov / <i>Production and evaluation of herbal extracts</i> (Kočevar Glavač N)	259
Zakonodajna ureditev izdelkov iz zdravilnih rastlin / <i>Regulation of products derived from medicinal herbs</i> (Razinger B)	265
Proizvodnja izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskem laboratoriju / <i>Production of products derived from medicinal herbs in a galenical laboratory</i> (Bahar B)	275
Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni / <i>Criteria for the selection of herbal food supplements for sale in a pharmacy</i> (Kreft S, Klinc I, Tuš M, Selak M, Prevodnik T, Pravst I)	283
Svetovanje o izdelkih iz zdravilnih rastlin v lekarni / <i>Consulting about products derived from medicinal herbs in a pharmacy</i> (Abazović M)	300
Ostanki antibiotikov in drugih zdravil v živilih živalskega izvora / <i>Residues of antimicrobials and other drugs in food of animal origin</i> (Šinigoj Gačnik K)	310
Naravne spojine kot viri spojin vodnic v farmacevtski kemiji / <i>Natural compounds as sources of lead compounds in drug discovery</i> (Zidar V)	335
Indijska bosvelija – indijska zdravilna rastlina s tradicijo in dokazi / <i>Boswellia serrata – Indian medicinal plant with tradition and evidence</i> (Bohte I)	341
Uporaba navadne konopljike pri obolenjih ženskega reproduktivnega sistema / <i>Use of Vitex agnus-castus in women's reproductive system disorders</i> (Lobe Prebil M)	347
Pregled uporabe mace ( <i>Lepidium meyenii</i> ) pri različnih zdravstvenih stanjih / <i>Overview of maca (Lepidium meyenii) uses in different health conditions</i> (Gubič Š, Hiti L)	352
Vražji krempej – kako dobro ga poznamo? / <i>Devil's Claw – How well do we know it?</i> (Bedek N, Marovič N)	359
Prehranska genomika / <i>Nutritional genomics</i> (Zevnik K, Štravs P, Jamnik P)	364

## KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

Primeri iz prakse (vpliv hrane na jemanje zdravil) / <i>Everyday practice (effect of food on medication administration)</i> (Toni J)	153
Pljučnica pri bolniku z nevtropenijo in Feliteyevim sindromom / <i>Pneumonia in neutropenic patient with felty's syndrome</i> (Mavsar Najdenov B)	157
Okužba z bakterijo <i>Clostridium difficile</i> / <i>Clostridium difficile infection</i> (Bizjak V)	161
Dileme pri uporabi antibiotikov – klinični primeri / <i>Dilemmas in antibiotic treatment – Clinical cases</i> (Tomšič T)	165



## STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Začetki klinične farmacije v Sloveniji (Kozjek F, Sonc M)	3
Klinična farmacija: dosežki v obdobju 2001 do 2017 / <i>Clinical pharmacy: achievements in the period 2001 to 2017</i> (Mrhar A)	9
Po poti klinične farmacije na Kliniki Golnik / <i>The clinical pharmacy journey at clinic Golnik</i> (Knez L, Jošt M, Morgan T, Muhič N, Stariha E, Toni J)	16
Stanje in dosežki na področju klinične farmacije v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana / <i>The current state and achievements in the clinical pharmacy field at the University medical centre Ljubljana</i> (Dobravc Verbič M, Laptoš M, Urh Š, Dobaja Borak M)	22
Terapevtsko spremljanje koncentracij učinkovin v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor / <i>Therapeutic drug monitoring at the University medical centre Maribor</i> (Drofenik P, Petre M)	31
Farmakoterapijski pregled in ambulante farmacevta svetovalca v Sloveniji / <i>Pharmacotherapy review and Clinical Pharmacist's Consultation Practice in Slovenia</i> (Kovačič A)	39
Novice iz sveta farmacije (Lucija Peterlin Mašič, Borut Štrukelj, Nina Kočever Glavač)	373

## OSEBNE VESTI, IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA, NOVOSTI IZ STROKE

Podelitev društvenih priznanj v letu 2018 (Dolinar J)	243
Mileni Lešnjak ob visokem življenjskem jubileju (Kozjek F)	255
Naše sodelovanje s prof. dr. Francem Kozjekom (Dolinar J, Kogovšek Vidmar T, Lešnjak M, Štrukelj B)	65
Ob življenjskem jubileju prof. dr. Franca Kozjeka (Paška E, Vodopivec P, Rustja E, Rotar A)	68
Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem (Božič B)	371



## INDEX AVTORJEV / INDEX OF AUTHORS

Abazović M	300	Maver U	188
Bahar B	275	Mavsar Najdenov B	50, 157
Bedek N	359	Morgan T	16, 321
Berlec A	148	Mrhar A	9
Bizjak V	161	Muhič N	16
Bogataj M	75	Nabergoj Makovec U	44
Bohte I	341	Novak P	219
Carli T	225	Obreza A	329
Časar Z	175	Peterlin Mašič L	81, 373
Čebren Lipovec N	211	Petre M	31
Dobaja Borak M	22	Pintar T	225
Dobravc Verbič M	22, 128	Pisk N	44
Drofenik P	31, 122	Pravst I	283
Felicijan T	75	Prevodnik T	283
Gorenc K	57	Razinger B	265
Gradišnik L	188	Roškar R	101, 236
Gubič Š	352	Selak M	283
Hiti L	352	Sonc M	3
Horvat N	195	Stariha E	16
Jakopin Ž	92	Šinigoj Gačnik K	310
Jamnik P	364	Štravs P	364
Janežič A	321	Štrukelj B	373
Jošt M	16	Štuhec M	57
Kenda S	50	Temova Rakuša Ž	236
Klančar A	101	Tomšič T	165
Klinc I	283	Toni J	16, 153
Knez L	16	Trontelj J	101
Kočevar Glavač N	259, 373	Turk Veselič M	219
Kos M	44, 195, 211, 321	Tuš M	283
Kovačič A	39	Ule M	175
Kozjek F	3	Urh Š	22
Krajnc B	188	Velnar T	188
Kraner K	329	Vidic L	195
Kreft S	283	Vidmar Š	195
Kumpersčak Duh M	139	Ževnik K	364
Lanišnik Rižner T	225	Zidar V	335
Laptoš M	22	Železnik D	188
Lejko Zupanc T	107	Žerovnik Š	211
Lobe Prebil M	347		
Locatelli I	211, 321		
Logar M	114		
Madjar B	44		
Marovič N	359		
Martinuč Bergoč M	50		



# CELOSTEN PRISTOP ABBVIE

Za AbbVie ni pomembno le kaj delamo, temveč tudi, kako. Zavedamo se, da soočanje z zdravstvenimi izzivi zahteva celovit in hkrati odgovoren pristop.

Zato ne razvijamo le inovativnih zdravil, ampak želimo prispevati k izboljšanju zdravstvene oskrbe bolnikov in krepiti lokalne skupnosti, kjer smo prisotni. Le skupaj lahko izboljšujemo dostopnost zdravljenja in hkrati povečujemo njegovo uspešnost.





# Pakiranja zdravila Humira

Novost



**Humira 40 mg/0,4 ml peresnik**  
(2 peresnika v pakiranju)



**Humira 40 mg/0,4 ml brizga**  
(2 brizgi v pakiranju)



**Humira 80 mg/0,8 ml peresnik**  
(1 peresnik v pakiranju)



**Humira 20 mg/0,2 ml brizga**  
(2 brizgi v pakiranju)

## Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Humira 40 mg** raztopina za injiciranje in napolnjena injekcijski brizgi. **Humira 40 mg** raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku. **Sestava:** Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga oz. en 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba. Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protiteleso. **Terapevtske indikacije:** **Revmatoidni artritis:** v kombinaciji z metotreksatom; zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artrisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten; zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artrisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata. **Juvenilni idioipatski artritis:** **Poliartikularni juvenilni idioipatski artritis (JIA):** v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje aktivnega poliartrikularnega JIA pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. **Artritis, povezan z entezitizmom:** za zdravljenje aktivnega artrisa, povezanega z entezitizmom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje. **Aksialni spondiloartritis:** **Ankilozirajoči spondilitis:** zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno sistemsko zdravljenje ne odzovejo ustrezno. **Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS:** zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so neustrezno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil. **Psoriatični artritis:** zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artrisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatički ni bil ustrezen. **Psorijaza:** zdravljenje zmerne do hude kronične psorijaze v plakah pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **Psorijaza v plakah pri pediatričnih bolnikih:** zdravljenje hude psorijaze v plakah pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapijo. **Hidradenitis suppurativa:** zdravljenje aktivne zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko zdravljenje. **Crohnova bolezen:** zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen ciklus zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije. **Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih:** zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje. **Ulcerozni kolitis:** zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje ali takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije. **Uveitis:** zdravljenje nenalezljivega intermediernega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno. **Uveitis pri pediatričnih bolnikih:** zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno. **Odmerjanje in način uporabe:** **Odmerjanje:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialista, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom. Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje. Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila). **Revmatoidni artritis:** odrasli bolnik: 40 mg adalimumaba vsak 2. teden v enkratnem odmerku v subkutanji injekciji. Med monoterapijo lahko bolnikom, katerim se zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. **Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis:** 40 mg adalimumaba v enkratni subkutanji injekciji vsak 2. teden. **Psorijaza:** odrasli bolniki: začetni odmerek 80 mg subkutano, ki mu sledi 40 mg subkutano čez en teden in nato 40 mg subkutano vsak 2. teden. Od 16. tedna dalje bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravljenje lahko koristijo povečanje pogostosti odmerjanja na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. **Hidradenitis suppurativa:** 160 mg 1. dan, sledi 80 mg 15. dan in nato 29. dan odmerek 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. **Crohnova bolezen:** med indukcijo pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutanji injekciji vsak drugi teden. Bolnikom, katerim se zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. **Ulcerozni kolitis:** med indukcijo pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden in 80 mg 2. teden. Po indukcijskem zdravljenju 40 mg v subkutanji injekciji vsak 2. teden. Bolnikom, katerim se zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. **Uveitis:** začetni odmerek za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. **Pediatrična populacija:** **Juvenilni idioipatski artritis:** Poliartikularni JIA od 2. leta starosti: priporočeni odmerki pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idioipatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi: 15 kg do < 30 kg: 20 mg vsak drugi teden; > 30 kg: 40 mg vsak drugi teden. Uporaba pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna. **Artritis, povezan z entezitizmom:** priporočeni odmerki pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitizmom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi: > 30 kg: 20 mg vsak drugi teden; > 30 kg: 40 mg vsak drugi teden. **Psorijaza v plakah pri pediatričnih bolnikih:** priporočeni odmerki pri bolnikih s psorijazo v plakah, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi: 15 kg do < 30 kg: 20 mg začetnem odmerku sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku; > 30 kg: 40 mg začetnem odmerku sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Uporaba zdravila Humira pri bolnikih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo ni primerna. **Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg):** priporočeni odmerki je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutanje injekcije. Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom je možno razmisliti o povečanju pogostosti odmerjanja na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Uporaba pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna. **Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih:** priporočeni odmerki pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi: < 40 kg: 40 mg 0. teden, ki mu sledi 20 mg 2. teden, vzdrževalni odmerki je 20 mg vsak drugi

teden, v primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerki: 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu; > 40 kg: 80 mg 0. teden, ki mu sledi 40 mg 2. teden, vzdrževalni odmerki je 40 mg vsak drugi teden, v primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerki: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerki lahko povečajo: < 40 kg: 20 mg vsak teden; > 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Uporaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna. **Uveitis pri pediatričnih bolnikih:** priporočeni odmerki pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi: < 30 kg: 20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom. Na začetku zdravljenja se lahko uporabi polnini odmerki 40 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja; > 30 kg: 40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom. Na začetku zdravljenja se lahko uporabi polnini odmerki 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna. **Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih:** Varnost in učinkovitost zdravila Humira pri otrocih, starih 4 – 17 let, ni bila potrjena. Uporaba pri bolnikih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo ni primerna. **Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom:** Uporaba pri pediatrični populaciji ni primerna. **Način uporabe:** uporablja se kot subkutana injekcija. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe in oportunistične okužbe. Zmerno do hudo srčno popuščanje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Okužbe: Bolniki, ki uporabljajo antagoniste TNF, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do pet mesecev, je treba bolniki ves ta čas nadzirati. Zdravljenja se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati. **Resne okužbe:** Opisane so bile resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb. Med drugimi resnimi okužbami so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb. **Tuberkuloza:** Poročali so o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primarne pljučne in zunajpljučne tuberkuloze. Pred začetkom zdravljenja je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne tuberkulozne okužbe. Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Humira ne sme začeti. **Druge oportunistične okužbe:** Oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. **Reaktivacija hepatitisa B:** Reaktivacija hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF in ki so bili kronični nosilci virusa. **Nevrološki zapleti:** Antagonisti TNF so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Znan je zveza med intermedierim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. **Alergijske reakcije:** Po uporabi zdravila Humira poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. **Imunosupresija:** Znakov zaviranja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali neutrofilov niso odkrili. **Malignom in limfoproliferativne bolezni:** V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med postmarketinjskim obdobjem so bili opisani primeri levkemije. **Hematološke reakcije:** Redko opisana pancytopenija, vključno z aplastično anemijo. **Čepljenja:** Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Bolniki, ki prejmejo zdravilo Humira, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo. **Kongestivno srčno popuščanje:** Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem potrebna previdnost. **Avtoimunska dogajanja:** Zdravljenje lahko povzroči nastanek avtoimunskega protitelesa. **Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF:** Sočasna uporaba z drugimi biološkimi DMARDS (t.j. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva. **Operacije:** Bolnika, ki med zdravljenjem potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb. **Zapora tankega črevesa:** Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči striktur. **Starejši ljudje:** Posebna pozornost glede tveganja okužb. **Medsedajno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** V kombinaciji z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Kombinacija zdravila Humira in anakinre ter zdravila Humira in abacepta ni priporočljiva. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno. Ženske v rodni dobi morajo premlitoli o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira. Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem; učinka na dojene novorojenčke ni pričakovati. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lahko se pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida. **Neželeni učinki:** **Najpogostejši neželeni učinki** so okužbe (kot je nazofaringitis), okužba zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobol in mišično-skeletne bolečine. **Drugi pogostejši neželeni učinki:** različne vrste okužb; benigni tumor, karcinom kože; levkopenija, trombocitopenija, levkocitopenija; preobčutljivost, alergije; zvišanje lipidov, hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperpigmentacija, hipofosfotemija, hidracija; spremembe razpoložljivosti, anksioznost, nespečnost; glavobol, parestezije, migrena, stisnjenost živčnih korenin; motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje oči; vertigo; tahikardija; hipertenzija, zardevanje, hematomi; kašelj, astma, dispneja; bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje, gastrointestinalna krvavitev, dispneja, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom; zvišani jetrni encimi; izpuščaji, poslabšanje ali pojav psorijaze, urtikarija, modrice, dermatitis, oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija, srbenje; mišičnoskeletne bolečine, mišični spazmi; hematurija, ledvična okvara; reakcija na mestu injiciranja, bolečina v prsih, edem, povišana telesna temperatura; koagulacija in motnje krvavenja, prisotnost avtoprotiteles, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi; slabše celjenje. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Pomembno opozorilo:** Pred predpisovanjem preberite navodila za predpisovanje v celoti navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila: 07/2018.



**MSD**

INVENTING FOR LIFE

# ZAKAJ ODKRIVAMO

## V DRUŽBI MSD ODKRIVAMO ZA ŽIVLJENJE

Za nas odkrivanje ni samo sebi namen: prizadevamo si najti rešitve, ki pripomorejo k življenju nešteti ljudi po vsem svetu.

Družba MSD se posveča odkrivanju, ker svet še vedno potrebuje načine za ozdravitev raka, Alzheimerjeve bolezni, okužbe s HIV in številnih drugih razširjenih bolezni, zaradi katerih trpijo ljudje in živali.

Raziskujemo področja najzahtevnejših bolezni na svetu, da bi ljudem pomagali neobremenjeno nadaljevati njihovo pot izkušenj, ustvarjanja in doživljanja najboljšega v življenju.

Raziščite našo predanost odkrivanju: obiščite [www.msd.si](http://www.msd.si) in [www.msd.com](http://www.msd.com) in se povežite z nami na Twitterju [@MSD\\_Slovenia](https://twitter.com/MSD_Slovenia).



# Včeraj, danes, jutri.



**TEVA**

 **PLIVA**

*živeti  
življenje*

Na osnovi **tradicije** in **kakovosti** pomagamo k **izboljšanju zdravja** in gradimo prihodnost z **razvojem inovativnih** zdravil.

Datum priprave informacije: november 2018.

Pliva Ljubljana, d.o.o., Pot k Sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče

tel. 01 58 90 390, e-mail: [info@tevasi.si](mailto:info@tevasi.si)

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



# Pot do zdravja

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

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

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

