

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2-3

OSREDNJA TEMA:
KRITIČNI POGLED
NA UPORABO
KANABINOIDOV
V MEDICINI,
METABOLIČNI
SINDROM IN MANJ
POGOSTE BOLEZNI



Pot do zdravja

Nalijki vsi zaradi različnih ljudje. Zelo vrednotimo na pravo zdravlje in najhito osredotočena na zdravlje za namene in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odključijo nam hitrost, varnost in zanesljivost. Svežo delo opremljeno s stroji in precizno. Pridobimo nam zdravila in izdelke kakovosti in barmenice ter druge zdravstvene in veterinarske ustrojstvo.

Zavedamo se, da nam prihodnosti ponuja veliko izzivov. Pomagamo jih, lahko s inovativnim opremljenostim. S kakovostnim stroškom in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo skupaj s našimi kupci opremljeni ljudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si





ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČA ODGOVORNA UREDNIKA:
Tomaž Vovk
Marko Anderlüh

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Darja Frankič
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Aleš Obreza
Nina Pisk
Sonja Rupret

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.500 izvodov

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

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

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

UVODNIK

V tej številki Farmacevtskega vestnika smo združili tri tematsko različne teme, ki pa so zaradi svoje aktualnosti verjetno zelo zanimive širšemu krogu bralcev revije.

Za ščepec pikantnosti bomo tokrat poskrbeli s tematiko »Kritični pogled na uporabo kanabinoidov v medicini«. Tematika je izjemno dinamična in še naprej deli tako laično, kakor tudi strokovno javnost navkljub spremembi zakona leta 2014, s katerim je dovoljena uporaba kanabinoidov v medicinske namene. Zato smo za vas zbrali prispevke, ki bodo podali z dokazi utemeljene terapevtske niše za uporabo kanabinoidov s poudarki na uporabi v terapiji bolečine in v onkologiji, regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov in poglede vodilnih slovenskih strokovnjakov na obravnavano tematiko. Želimo si, da bi v primeru terapije s kanabinoidi ohranili trezno glavo (naj spomnimo na nedavni primer ponesrečenih kliničnih testiranj v Franciji), a hkrati bili med pionirji uvedbe novih terapij v svetovnem merilu.

Osrednja tema tokratne številke je »Metabolni sindrom«. To tematiko na razpršen način opisujejo nepovezani članki objavljeni v preteklih številkah Farmacevtskega vestnika, zato smo se upoštevač željo strokovne javnosti odločili, da v eni številki koncizno obravnavamo večino aspektov metabolnega sindroma ter novosti na področju terapije hipertenzije in hiperholesterolemije. Predvsem smo želeli izpostaviti vlogo farmacevta pri optimizaciji zdravljenja vseh pridruženih bolezni. Ta tematski sklop se zaključuje z obravnavo nefarmakoloških ukrepov v preventivi metabolnega sindroma.

Zadnji sklop tematik se dotika izzivov v zdravljenju manj pogostih bolezni, s katerimi smo farmacevti soočeni v različnih vejah strokovnega dela. Prispevki obravnavajo multiplo sklerozo, mišično distrofijo, pljučno hipertenzijo, celiakijo in laktozno intoleranco. Sklop zaključujemo s prispevkom, ki obravnava razpoložljivost z zdravili za zdravljenje redkih bolezni (t.i. »orphan medicines« ali »orphan drugs«) s stališča primerjave našega trga s primerljivimi evropskimi državami. Avtorji slednjega ugotavljajo, da imamo v Sloveniji na voljo sorazmerno veliko številu teh zdravil in tri četrtine teh je delno ali popolnoma kritih iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja.

V branje in izpopolnjevanje znanja vam torej ponujamo raznolike in sodobne teme, ki odražajo našo željo in skrb za ohranjanje visokega nivoja informiranosti farmacevtov in farmaceutov ter drugih bralcev revije. Predvsem želimo, da se v strokovnem okolju otresemo splošnega negativizma, ki preveva laično javnost in hromi sleherni poskus novega pozitivnega zagona. Naj bo naša stroka zgled za pozitivne spremembe, zato vas v imenu Slovenskega farmacevtskega društva vljudno vabimo k branju revije in udeležbi strokovnih srečanj organiziranih pod okriljem društva.

prof. dr. Borut Štrukelj
izr. prof. dr. Tomaž Vovk
izr. prof. dr. Marko Anderlüh



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 63** Nina Kočever Glavač
Zgodovina uporabe konoplje in kanabinoidov
History of cannabis and cannabinoids use
- 69** Borut Štrukelj
Potencialni učinki kanabinoidov
Potential effects of cannabinoids
- 74** Gorazd Požlep, Neli Vintar
Uporaba kanabinoidov pri bolečini
Cannabinoids in Pain Management
- 80** Josipina Ana Červek, Matej Červek
Uporabo kanabinoidov v onkologiji
The role of cannabinoids in oncology
- 87** Simona Mitrovič
Magistralni pripravki s kanabinoidi z vidika tehnologije
Extemporaneous preparations with cannabinoids in terms of technology
- 91** Andreja Čufar
Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov
Prescribing of cannabinoids – a regulatory view
- 97** Dušan Nolimal
Konflikt med znanstveno utemeljeno uporabo konoplje v medicinske namene in politično ideologijo
The conflict between use of cannabis for medical purposes and political ideology
- 105** Mojca Jensterle Sever, Andrej Janež
Visceralna debelost: prijemališče zdravljenja metaboličnega sindroma
Visceral adiposity: target for the management of the metabolic syndrome
- 117** Boštjan Martinc
Novosti v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2
Novelties in Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes
- 127** Darko Černe
Molekularni mehanizmi nastanka debelosti s poudarkom na vlogi sistema renin-angiotenzin-aldosteron
Molecular mechanisms of obesity with emphasis on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system
- 134** Jurij Hanžel, Mišo Šabovič
Novosti v zdravljenju hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije
Recent advances in the treatment of dyslipidaemia and arterial hypertension
- 141** Barbara Koder
Vloga farmacevta pri optimizaciji terapije z antihipertenzivi
The role of a pharmacist in optimizing antihypertensive drug therapy
- 151** Igor Locatelli, Andrej Janžič, Nika Marđetko, Ana Janežič, Andreja Detiček, Mitja Kos
Priložnosti in izzivi vezani na novo skupino zdravil (PCSK9) za zniževanje LDL holesterola
The PCSK9 inhibitors - a novel therapeutic target for hypercholesterolemia: Opportunities and challenges
- 159** Maja Jošt
Optimizacija zdravljenja z nekaterimi zdravili v sklopu metaboličnega sindroma
Optimization of the treatment with certain medications in metabolic syndrome
- 167** Nada Kozjek Rotovnik
Nefarmakološki ukrepi v preventivi metaboličnega sindroma
Non-pharmacological interventions in the prevention of metabolic syndrome
- 174** Saša Šega Jazbec
Multipla skleroza / *Multiple sclerosis*
- 179** Janez Zidar
Mišične distrofije / *Muscular dystrophies*
- 186** Robert Marčun
Pljučna hipertenzija / *Pulmonary hypertension*
- 193** Mojca Lunder
Celiakija in laktозна intoleranca
Celiac disease and lactose intolerance
- 200** Andreja Detiček, Tina Čačilo, Andrej Janžič, Igor Locatelli, Mitja Kos
Razpoložljivost zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji
Availability of medicines for rare diseases in Slovenia

ZGODOVINA UPORABE KONOPLJE IN KANABINOIDOV

HISTORY OF CANNABIS AND CANNABINOIDS USE

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Nina Kočever Glavač, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
nina.kocevar.glavac@ffa.uni-lj.si

1 ZA UVOD – SPLOŠNO O KONOPLJI

1.1 NEKAJ BOTANIKE

Konoplja je 1 do 1,5 m visoka rastlina, katere najbolj prepoznavni del so njeni značilni, dlanasto deljeni listi iz 5 do 9 posameznih krp z nazobčanim listnim robom. Cveti od junija do avgusta z zelenimi cvetovi. Moški cvetovi se razvijejo v latastih socvetjih, ženski pa v klasastih v zalistjih po dve skupaj (1). Zlasti žleze stebelnih listov in cvetov na neoplojenih ženskih rastlinah so bogate z oleorezinom (»smolo«), ki vsebuje psihoaktivne kanabinoide (drobni »mehurčki« na sliki 1).

1.2 SLOVARČEK IZRAZOV

Znanstveno poimenovanje:

- *Cannabis sativa* L. ali *Cannabis sativa* L. ssp. *sativa*, navadna ali industrijska konoplja;

POVZETEK

Od prvih začetkov pred približno 5000 leti, z vzponom v poznem 19. stoletju, z zatonom v zgodnjem 20. stoletju in s ponovnim vzponom v 21. stoletju sodi konoplja med najbolj zanimive (zdravilne) rastline, ki so upravičile zanimanje znanosti in medicine kot tudi gospodarstva. Članek podaja kratek pregled zgodovine uporabe konoplje in kanabinoidov v medicinske namene. Dotika se tudi nekaterih drugih področij, klasifikacije rastline in širših zgodovinskih okoliščin, katerih razumevanje je pomembno za ustvarjanje kritičnega in objektivnega pogleda na prihodnost uporabe kanabinoidov v medicini.

KLJUČNE BESEDE:

Cannabis, kanabinoidi, konoplja, medicinska uporaba

ABSTRACT

Since the first beginnings some 5000 years ago, with the rise in the late 19th century, with the decline in the early 20th century, and with the renewed rise in the 21st century, cannabis belongs to one of the most interesting (medicinal) plants, which has justified the interest of science, medicine as well as industry. In the article, a short historical review of cannabis and cannabinoids medicinal use is presented. Some other areas, botany and broader historical circumstances, are mentioned in order to allow broader understanding as well as a critical and objective view of their future medicinal use.

KEYWORDS:

Cannabis, cannabinoids, medicinal use

- *Cannabis indica* ali *Cannabis sativa* L. ssp. *indica*, indijska konoplja.

Najbolj znani (slengovski) izrazi (2):

- Slovenski: gandža, kanabis, marihuana, trava;
- Tuji: *bhanga*, *boom*, *chronic*, *gangster*, *ganja*, *grass*, *herb*, *Mary Jane*, *pot*, *reefer*, *smoke*, *weed*.

Glavni pripravki iz konoplje (3):

- Beng (*bhanga*): zmes cvetov, listov in stebel (cvetovi so pogosto tudi odstranjeni).
- Gandža (*ganja*, *sinsemilla*): neoplojena ženska socvetja.
- Hašiš, hašiševa smola ali hašiševo olje (*charas*, *hashish*): smola, postrgana iz listnih in cvetnih žlez.





Slika 1: Stebelni listi in cvetovi z žlezami (fotografija: Wikimedia Commons).

Figure 1: Stem leaves and flowers with glands (photo: Wikimedia Commons).

2 KLASIFIKACIJA KONOPLJE – MANJ ZNANI VIDIK SPORNOSTI

Ne le uporaba konoplje, ki jo podrobneje opisujemo v nadaljevanju tega prispevka, znanstvenike že desetletja razvema tudi taksonomska klasifikacija te rastline. Gre za 2 ali 3 različne vrste (3, 4) ali različne podvrste iste vrste (5). Poskusi razlikovanja različnih vrst/podvrst konoplje temeljijo na raziskavah botaničnih (morfoloških), genetskih in biokemijskih razlik.

2.1 BOTANIČNA KLASIFIKACIJA

Če izvzamemo dejstvo, da o obstoju vrst/podvrst v stroki ni enotnega mnenja, so splošno priznane morfološke značilnosti naslednje (6):

C. sativa je visoka, manj razvejena in ima najožje lističe, *C. indica* je nižja, gosto razvejena, v obliki piramide, ima najširše lističe in najgostejša socvetja. Domnevna vrsta *C. ruderalis* je najnižja in srednje razvejena.

Ob upoštevanju podatka, da danes poznamo več kot 700 različnih rastlin (kultivarjev oziroma »sort« in križancev) (6), je zanesljiva klasifikacija na podlagi morfoloških značilnosti praktično nemogoča.

2.2 DRUGE KLASIFIKACIJE

Biokemijska identifikacija temelji na domnevi, da kanabinoidi, zlasti THC (Δ^9 -tetrahidrokanabinol) in CBD (kanabi-

diol), značilno opredeljujejo različne vrste/podvrste konoplje. Toda splošno razširjeno prepričanje, da vsebuje *C. indica* večjo količino THC kot *C. sativa* (7), so nekatere znanstvene raziskave ovrgle (8, 9). Novejše biokemijske klasifikacije predlagajo razlikovanje konoplje glede na tako imenovane kemotipe, ki jih opredeljuje razmerje med kanabinoidi, na primer THC/CBD > 1 (kemotip I), THC/CBD ~ 1 (kemotip II), THC/CBD < 1 (kemotip I/) (4, 10). Do sedaj so poročali o petih različnih kemotipih (8).

Tudi poskusi nedvoumne genetske klasifikacije, torej iskanja podobnosti in razlik na ravni genetskega materiala ter na tem temelječe opredelitve vrste/podvrste konoplje, niso dali enoznačnih odgovorov (9).

Ena od bolj praktičnih, širše uporabnih klasifikacij, ki jo uporabljamo na primer tudi za forenzične in zakonodajne potrebe, govori o psihoaktivni konoplji (navadni in indijski), ki vsebuje več THC, in o industrijski konoplji, katere vsebnost THC je pod 0,2 % in jo uporabljamo pri izdelavi vrvi, blaga, moke, olja, kozmetičnih izdelkov itd. (11). Nekoliko novejša in podobno praktična je tudi razdelitev na medicinsko in industrijsko konopljo, le da je v tem primeru ločevanje na podlagi THC in CBD omejenega pomena v smislu širše znanstveno-medicinske vrednosti, saj se že nekaj časa jasno zavedamo, da na celoten učinek bistveno vplivajo tudi druge terpenoidne snovi, na primer tetrahidrokanabivarin, kanabigerol in kanabikromen iz skupine kanabinoidov ter limonen, mircen, α -pinen, linalool, β -kariofilen, kariofilenoksid, nerolidol in fitol, ki so značilne sestavine eteričnih olj (12).

3 MEJNIKI V ZGODOVINI

3.1 PRVE SLEDI – KITAJSKA

Zgodovina uporabe konoplje je zelo dolga, široka in burna. Domnevajo, da na zemlji raste že vsaj 12.000 let (13). Stara ljudstva so jo od nekdaj cenila kot hrano in za izdelavo vrvi, prvi dokazi njene medicinske uporabe pa segajo v leto 2700 pr. n. št., na Kitajsko, v čas cesarja Shen Nunga. Njegovo znanje se je ohranjalo z ustnim izročilom do 2. stol. n. št., ko so ga zapisali v najstarejši knjigi o fitoterapiji, *Shen Nung Pen Ts'ao Ching*, ki velja tudi za najstarejšo farmakopejo. Konopljo so v tej knjigi priporočali na primer pri revmatičnih bolečinah, zaprtju, motnjah hormonskega delovanja pri ženskah in za zdravljenje malarije (13, 14, 15). Iz tega časa poznamo tudi uporabo posebnega zvarka,

ALI STE VEDELI?

- Najstarejši ostanek konoplje izvira iz leta 700 pr. n. št., odkrili so ga v grobnici šamana v kitajskem mestu Yanghai. V rastlinskem materialu so v sicer zelo majhni koncentraciji (0,007 %) dokazali prisotnost kanabinola, ki nastane z oksidativno razgradnjo THC (18).
- Prvi neposredni dokaz medicinske uporabe konoplje so našli arheologi leta 1989 v izraelskem mestu Beit Shemesh (13). Gre za okostje 14-letnega dekleta, ki je leta 390 umrlo med porodom. Na njenem trebuhu so bili ostanki zažgane konoplje, v katerih so dokazali THC. Arheologi domnevajo, da so ji z vdihovanjem dima poskušali olajšati porodne bolečine.

imenovanega *mafeisan*, s katerim je zdravnik Hua T'o izvajal anestezijo pri kirurških posegih (14, 15). Šlo je za pripravek konoplje v vinu, ki naj bi vseboval tudi halucinogeni navadni kristavec (*Datura stramonium*) (16).

Literaturni podatki glede vrste rastlinskega materiala so zelo površni. Zgodovinarji in raziskovalci v svojih člankih navajajo, da so stari Kitajci v medicinske namene uporabljali zlasti semena konoplje. Glede na to, da so semena »le« vir trigliceridov (36 %), vlaknin (22 %), prebavljivih ogljikohidratov (5 %) in proteinov (25 %) (17) ter da ne vsebujejo farmakološko najbolj aktivnih kanabinoidov, učinkovitost tradicionalne uporabe tistega časa ostaja nepojasnjena (14).

3.2 OD INDIJE DO EVROPE

Najbolj zgodnja medicinska uporaba konoplje v Indiji, kot na primer analgetik, antipiretik, sedativ in diuretik, naj bi bila tesno povezana z verskimi izkušnjami. Kot del ajurvede, tradicionalne indijske medicine, jo lahko opišemo skoraj kot panacejo: s konopljo so zdravili bolezni živčevja, dihalnega, gastrointestinalnega in urogenitalnega trakta, na primer bolečino, kašelj, prebavne težave in revmatizem. Zaradi široke uporabe pri okužbah je dobila vzdevek »ajurvedski penicilin«. Pripravke, ki so vsebovali kanabinoide (beng, gandžo in hašiš), so Indijci uporabljali peroralno ali z inhaliranjem, sveže liste pa navadno zunanje kot obkladke (14). Zgodovinski viri o uporabi konoplje med starimi Grki in Rimljani so zelo skopi. Z začetka našega štetja poročajo o uživanju soka iz semen pri bolečinah v ušesih in odstranjevanju insektov iz ušes (15).

Dokumentirana uporaba konoplje v Evropi do 19. stoletja je bila vezana skoraj izključno na njena vlakna. Znanje o možnostih medicinske uporabe je bilo najverjetneje tudi

prisotno, a poudariti moramo, da so konopljo pogosto zamenjevali z opijem (15).

3.3 ZAHODNA MEDICINA 19. IN ZGODNJEGA 20. STOLETJA – VZPON KONOPLJE

Prvo veliko srečanje znanj vzhodne in zahodne medicine o uporabi konoplje je povezano z letom 1843, ko je irski zdravnik William B. O'Schaughnessy, ki je v tistem času služboval v Kalkuti, objavil svoja raziskovanja o hašišu kot zdravilu (19). Hašiš je priporočal na primer pri bolečini, bruhanju, konvulzijah, revmatizmu in tetaničnih krčih. Zanimiva je ena od njegovih sklepnih misli, da je hašiš »najbolj varen med vsemi močnimi narkotiki, če ga uporabljamo premišljeno«.

Medicinski uporabi konoplje so se nato vrata zahodnega sveta na široko odprla. Z letom 1851 je postala uporaba konoplje uradno potrjena v Ameriki, saj so jo vključili v ameriško farmakopejo (20). Vsaka zdravniška torba poznega 19. stoletja je tako vsebovala, med številnimi drugimi rastlinskimi pripravki, tudi tinkture in druge izvlečke, cigarete in obkladke iz konoplje, zlasti hašiša, na primer za zdravljenje astme, kašlja, glavobola, nespečnosti, anoreksije in spolne disfunkcije (21).

3.4 POTEM JE NASTOPILA ZAKONODAJA

Po pol stoletja relativno uspešne uporabe konoplje, v letih 1920 do 1940, je začela postajati medicinska stroka manj strpna do takrat razumljivo še nepremostljive omejitve – spremenljivih učinkov zaradi variabilnosti rastlinskega materiala. Učinkovin iz konoplje še niso poznali, poleg tega so se na tržišču pojavila prva cepiva, aspirin in intravenski vnos morfina (15) – torej zdravila, ki so konoplji odvzela precejšnji delež indikacij. Precej negativnega dima je k temu dodala tudi naraščajoča zloraba konoplje, zlasti kajenje, in s tem povezana negativna medijsko-politična kampanja (21). Za dogajanje je zelo pomembno tudi leto 1925, ko so v Ženevi sprejeli konvencijo o nadzoru trgovine z opijem, v katero so vključili tudi konopljo (13). Kot del širšega političnega ozadja velja omeniti tudi odkritje najlonskih vlaken leta 1935, kar je izrinjalo tudi konopljo kot industrijsko surovino (23).

V takih razmerah je leta 1937 začel veljati zakon o obdavičenju marihuane, in sicer kljub nasprotovanju Ameriškega zdravniškega združenja (*American Medical Association*) (21). V okviru uporabe konoplje v medicinske namene je zakon zahteval plačilo 1 \$ na unčo (28 g) in 100 \$ za druge namene. Kazen je predvidevala plačilo 2000 \$ in/ali





Slika 2: Ena od najbolj znanih tinktur 19. stoletja (fotografija: Wikimedia Commons).

Figure 2: One of the most famous tinctures of the 19th century (photo: Wikimedia Commons).

5 let zapora. Leta 1942 so konopljo odstranili iz ameriške farmakopeje (22), kar je v medicinski praksi pomenilo konec njene uporabe. Od uradnih mejnikov je pomembna še letnica 1970, ko so z Zakonom o nadzorovanih snoveh konopljo uvrstili v tako imenovano skupino I (20), med najbolj nevarne snovi, ki nimajo medicinske vrednosti, a imajo velik potencial za zlorabo; to so na primer tudi amfetamini, heroin in LSD (24).

V splošnem velja, da se v Evropi v tistem času s konopljo niso ukvarjali v tolikšni meri, zato je ta del zgodovine pisalo zlasti dogajanje v Združenih državah Amerike. Kljub temu ne smemo mimo dejstva, da se je v sedemdesetih letih 20. stoletja rekreacijska uporaba konoplje začela močno širiti tudi v Evropi (15).

3.5 KAKO JE ODGOVORILA ZNANOST?

Omenjeni dogodki so ameriške znanstvene raziskave s konopljo praktično ustavili. Za prva najpomembnejša znanstvena odkritja so tako zaslužni evropski raziskovalci. Leta 1963 je izraelski kemik Raphael Mechoulam ugotovil strukturo kanabidiola, leto kasneje pa je izoliral THC, pojasnil njegovo kemijsko strukturo in ga tudi sintetiziral (20). Naslednji odmevni sta odkritji endogenega kanabinoidnega receptorja leta 1988 in endogenega liganda leta 1992 (25). Od leta 1992 tudi vztrajno narašča število znanstvenih objav s konopljo.

Sodobna farmacevtska industrija se je v zgodovino konoplje in kanabinoidov uspešno vključila leta 1985, ko je FDA odobrila uporabo dronabinola, sintezne oblike THC, najprej za zdravljenje slabosti in bruhanja po kemoterapiji pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z drugimi antiemetiki ni uspešno, leta 1992 pa še za zdravljenje anoreksije pri bolnikih z aidsom (20, 26). V nizozemskih lekarnah je od leta 2003 bol-

ALI STE VEDELI?

- Okrog leta 1840 so začeli ameriški zdravniki uporabljati prve tinkture iz hašiša, kmalu pa so postale tako iskane, da so jih začeli na veliko izdelovati v farmacevtskih laboratorijih, med največjimi proizvajalci velja omeniti na primer Abbott, Park Davis (danes Pfizer) (slika 2), Eli Lilly, Merck in Upjohn (22). Z naraščajočo uporabo so se nabirale tudi klinične izkušnje in leta 1860 je Medicinsko združenje Zvezne države Ohio (*Ohio State Medical Society*) organiziralo prvo konferenco o klinični uporabi konoplje (15).

nikom na voljo tako imenovana medicinska konoplja v obliki posušenih socvetij (27). Prvo zdravilo, pridobljeno iz izvlečka konoplje, vsebuje nabixsimols (standardizirani izvleček s THC in CDB v približno enakem razmerju), je v obliki pršila za usta, indicirano za zdravljenje multiple skleroze (prva odobritev v Veliki Britaniji leta 2010); trenutno je dovoljen v 18 evropskih državah (28).

4 KONOPLJA PRI NAS

Z zgodovinskega pogleda je bila konoplja v Sloveniji pomembna zlasti kot kulturna rastlina. Iz konopljinih vlaken so nekdanje izdelovali oblačila, platna, vreče in vrvi ter iz semen jedilno olje za hrano in živalsko krmo. S tega vidika jo je – precej bolj kot drugje po svetu – zaznamovala industrializacija, zaradi česar je z našega ozemlja po 2. svetovni vojni praktično izginila.

V tradicionalni medicini so jo uporabljali pri boleznih želodca, črevesja, dihal (zlasti kašlju in astmi) in pri glavobolih. Iz listov konoplje so delali čaje in čajne mešanice, iz stebelnih in cvetnih listov ter semen pa tinkture in oljne izvlečke (29). Izvleček indijske konoplje je imel svojo monografijo v 1. izdaji jugoslovanske farmakopeje iz leta 1933 (30), v drugi iz leta 1953 (31) ga več ne najdemo.

4.1 ZAKONODAJA

Do leta 1998 je pri nas veljal jugoslovanski zakon, ki je dovoljeval pridelovanje sort za vlakna, a je govoril le o kanabisu in ni razlikoval med psihoaktivno in industrijsko konopljo (29). V času obstoja Republike Slovenije so se zakoni in pravilniki, ki urejajo pridelavo konoplje, veliko spreminjali in dopolnjevali, ves čas pa je v splošnem dovoljena pridelava

konoplje, ki ne vsebuje več kot 0,2 % THC. Že nekaj let je v pripravi pravilnik, ki bi urejal konopljo, namenjeno medicinski uporabi (32).

5 OPOZORILO

Konoplja sodi med najpogosteje uporabljane prepovedane snovi – tako v svetu kot pri nas. V zadnjih letih strokovnjaki glasno opozarjajo zlasti na porast zlorab med mladostniki. Po podatkih Ministrstva za zdravje za leto 2003 (2) jo je enkrat v življenju poskusilo 37,6 % 15- in 16-letnikov (leta 1998 13 %), več kot 40-krat pa 9,7 %; od tega četrtnina skupaj z alkoholom. 47 % dijakov jo je poskusilo do konca srednje šole, od tega 34 % »še« v zadnjem letniku. Ocene stanja v Evropi kažejo, da marihuano redno uživa 0,5–2 % odraslih in 1–3 % mlajših odraslih (2).

6 SKLEP

Dolga zgodovina uporabe konoplje je prinesla široka in, kot smo z znanstvenimi raziskavami potrdili zlasti v zadnjem desetletju, podrobna znanja o njenih učinkih na človeka kot tudi človeško družbo. Zavedanje o dobrih in slabih platih medicinske uporabe konoplje je v stroki nedvomno prisotno, splošna javnost pa se žal sooča s precej večjo mero manipuliranja. Vsi ti vidiki se odražajo v stalnih spremembah na zakonodajni ravni, ne le s koraki naprej, ampak tudi nazaj. Prihodnost medicinske uporabe konoplje, kot kaže danes, prihaja počasi, a vztrajno. Žal pa tako zgodovina kot trenutno ozračje opominjata, da argumenti stroke niso dovolj. Zadnjo besedo bodo tako najverjetneje dali »strokovni« političnimi vetrovi.

7 LITERATURA

1. Kočevar Glavač N. Rastlinska masla in olja. In: Janeš D, Kočevar Glavač N. *Sodobna kozmetika, sestavine naravnega izvora. Širimo dobro besedo*; 2015: 110.
2. Pance M. *Marihuana: dejstva, ki bi jih morali poznati starši*. Ministrstvo za zdravje, Urad za droge, 2005.
3. Russo EB. *History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet*. *Chem Biodivers* 2007; 4 (8): 1614-1648.
4. Hillig KW, Mahlberg PG. *A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae)*. *Am J Bot* 2004; 91 (6): 966-975.
5. Small E, Cronquist A. *A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis*. *Taxon* 1976; 25 (4): 405-435.
6. Gloss D. *An Overview of Products and Bias in Research*. *Neurotherapeutics* 2015; 12 (4): 731-734.
7. Konoplja.org. *Botanika konoplje*. http://konoplja.org/web/Konoplja/Botanika/Botanika_konoplja.htm. Dostop: 23-03-2016.
8. Hazekamp A, Fischeidick JT. *Cannabis – from cultivar to chemovar*. *Drug Test Anal* 2012; 4 (7-8): 660-667.
9. Sawler J, Stout JM, Gardner KM, Hudson D, Vidmar J, Butler L, Page JE, Myles S. *The Genetic Structure of Marijuana and Hemp*. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0133292.
10. Small E, Beckstead HD. *Letter: Cannabinoid phenotypes in Cannabis sativa*. *Nature* 1973; 245 (5421): 147-148.
11. *Nacionalni inštitut za javno zdravje. Uporaba konoplje v medicini*. <http://www.nijz.si/sl/uporaba-konoplje-v-medicini>. Dostop: 23-03-2016.
12. Russo EB. *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (7): 1344-1364.
13. Pain S. *A potted history*. *Nature* 2015; 525 (7570): S10-11.
14. Touw M. *The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet*. *J Psychoactive Drugs* 1981; 13 (1): 23-34.
15. Zuardi AW. *History of cannabis as a medicine: a review*. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28 (2): 153-157.
16. *ChinaCulture.org. The First Anesthetic in the World – Ma fei san*. http://www1.chinaculture.org/created/2005-08/01/content_71486.htm. Dostop: 23-03-2016.
17. Callaway JC. *Hempseed as a nutritional resource: An overview*. *Euphytica* 2004; 140: 65-72.
18. Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, Mandolino G, Potter DJ, Zhao YX, Bera S, Zhang YB, Lü EG, Ferguson DK, Hueber F, Zhao LC, Liu CJ, Wang YF, Li CS. *Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia*. *J Exp Bot* 2008; 59 (15): 4171-4182.
19. O'Shaughnessy WB. *On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah, Cannabis Indica, Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases*. *Prov Med J Retrospect Med Sci* 1843; 5 (123): 363-369.
20. *ProCon.org. Pros And Cons Of Controversial Issues, Medical Marijuana*. <http://medicalmarijuana.procon.org/view.timeline.php?timelined=000026>. Dostop: 24-03-2016.
21. Bostwick JM. *Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana*. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (2): 172-186.
22. *The Antique Cannabis Book. Cannabis tinctures and fluid-extracts*. <http://antiquecannabisbook.com/>. Dostop: 24-03-2016.
23. *American Chemical Society. National Historic Chemical Landmarks, Foundations of Polymer Science: Wallace Carothers and the Development of Nylon*. <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/carotherspolymers.html>. Dostop: 24-03-2016.
24. *Unites States Drug Enforcement Administration (DEA). Drug scheduling*. <http://www.dea.gov/druginfo/ds.shtml>. Dostop: 24-03-2016.



25. Mechoulam R1, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids* 2000; 108 (1-2): 1-13.
26. Marinol®, dronabinol capsules. About marinol capsules. <http://www.marinol.com/patient/about-marinol>. Dostop: 24-03-2016.
27. Dutch Association for Legal Cannabis and its Constituents as Medicine (NCSM). The Dutch medicinal cannabis program. <http://www.ncsm.nl/english/the-dutch-medicinal-cannabis-program>. Dostop: 24-03-2016.
28. GW Pharmaceuticals. Prescriber information. <http://www.gwpharm.com/prescriberinformation.aspx>. Dostop: 24-03-2016.
29. Kocjan Ačko D. Konoplja. In: *Pozabljene poljščine*. Založba Kmečki glas; 1999: 101-118.
30. Ph Jug I. Pharmacopoea Jugoslavica MCMXXXIII. *Extractum Cannabis Indicae* (P. I.).
31. Ph Jug II. Pharmacopoea Jugoslavica MCMLIII.
32. 24ur.com. V Sloveniji odslej dovoljena uporaba konoplje v medicinske namene, 19. 06. 2014. http://www.24ur.com/specialno/nega_in_zdravje/v-sloveniji-odslej-dovoljena-uporaba-konoplje-v-medicinske-namene.html. Dostop: 18-04-2016.

POTENCIALNI UČINKI KANABINOIDOV

POTENTIAL EFFECTS OF CANNABINOIDS

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo UL,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
borut.strukelj@ffa.uni-lj-si

1 UVOD

Konoplja (*Cannabis sativa* L.) je že tisočletja ena od priznanih zdravilnih rastlin. Uporaba indijske konoplje v medicinske namene je bila uradno priznana v svetu do leta 1942, ko so monografijo o indijski konoplji umaknili iz ameriške farmakopeje USP. V medicinske namene so uporabljali predvsem tinkturo, narejeno iz smole ženskih socvetij indijske konoplje, ki vsebuje največji spekter kanabinoidov. Kanabinoidi so prisotni v obeh podvrstah konoplje (*Cannabis sativa* L. ssp. *sativa* in *Cannabis sativa* L. ssp. *indica*), pri čemer je vsebnost psihoaktivnega kanabinoida Δ^9 -tetrahidrokanabinola v industrijski konoplji pod 0,2 %, v indijski podvrsti pa nad 0,2 %. Na osnovi natančnih spektroskopskih analiz trenutno poznamo več kot 80 strukturnih kanabinoidnih analogov, predvidevajo pa, da je v obeh podvrstah konoplje več kot 130 različnih analogov kanabinoidne strukture z različnimi farmakološkimi delovanji (1). Najpogosteje preiskovani so trije kanabinoidi, ki so količinsko prisotni v konoplji v največjem odstotku. To so Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC), kanabidiol (CBD) in kanabinol

POVZETEK

Izvlčke konoplje z veliko vsebnostjo kanabinoidov so že stoletja uporabljali v medicinske namene tako v tradicionalni medicini kot tudi v uradnem zdravljenju do začetka druge svetovne vojne. Kasneje izdelkov, ki so vsebovali psihoaktivni delta-9-tetrahidrokanabinol in psihoneaktivna, a farmakološko pomembna kanabinol in kanabidiol, v uradni medicini niso predpisovali do leta 2010, ko je bilo v Evropski uniji registrirano prvo zdravilo na osnovi naravnih kanabinoidov z namenom zmanjševanja spastičnosti pri multipli sklerozi. V teku so raziskave o uporabi standardizirane mešanice naravnih kanabinoidov za lajšanje bolečine, pri epilepsiji, za izboljšanje apetita pri kaheksiji in anoreksiji, za izboljšanje stanja pri možganski kapi in distoniji, opažajo pa tudi posamezne primere zmanjševanja razrasta nekaterih rakavih boleznih, ki pa še niso potrjeni v kliničnih raziskavah.

KLJUČNE BESEDE:

Kanabinoidi, THC, CBD, bolečina, distonija, multipla skleroza, rak, fibromialgija, kaheksija, epilepsija

ABSTRACT

Cannabis extracts with high content of cannabinoids have been used for centuries in traditional and official medicine and pharmacy. They were withdrawn from the pharmacopoeia at the beginning of the Second World War and reintroduced in terms of industrial registered medicine in the year 2010 with the indication of spasticity reduction for patients with multiple sclerosis. On-going research studies are in progress in order to confirm the high pharmacological potential of the standardized mixture of natural cannabinoids that can be used for the treatment of pain, multiple sclerosis, epilepsy, stroke, cachexia and anorexia. Even more, some sporadic cases in reduction of solid tumours were observed, however, more clinical studies have to be performed in order to clinically confirm these observations.

KEYWORDS:

Cannabinoids, THC, CBD, pain, dystonia, multiple sclerosis, cancer, fibromyalgia, cachexia, epilepsy

(CBN). Rastlinski kanabinoidi so farmakološki mimetiki endokanabinoidnih agonistov, med katerimi največkrat ome-



ALI STE VEDELI?

- da so bila magistralna zdravila z izvlečki konoplje do leta 1942 pogosto prisotna in predpisovana v Evropi in ZDA za lajšanje težav s spanjem, pri glavobolih in zobobolih, kot antitusik in proti slabostim?
- da okvirno 20 milijonov bolnikov v ZDA in EU uporablja pripravke indijske konoplje za lajšanje kroničnih bolečin v okviru samozdravljenja?
- da je edino industrijsko registrirano zdravilo z naravnimi kanabinoidi v uporabi v Evropi od leta 2010 z indikacijo lajšanja spastičnosti pri multipli sklerozi?
- da so leta 2015 podelili intravenski aplikaciji zdravila z naravnim kanabidiolom status zdravila sirote za zdravljenje ishemične encefalopatije pri novorojenčkih?

njajo anandamid in 2-arahidonoilglicerol (2, 3). Učinek kanabinoidov je posledica vezave na endokanabinoidne receptorje, ki se preko proteina G aktivirajo kot transmembranski prenašalci. V osnovi ločimo med receptorji CB1, ki so prisotni v večjem številu v možganih, in receptorji CB2, ki jih je največ v organih in tkivih, povezanih z imunskim sistemom in vaniloidnimi receptorji (VR1), na katere se vežejo CBD in njemu podobni analogi. Receptorje vseh treh tipov pa najdemo praktično v vseh tkivih, zato kanabinoidi izkazujejo številne farmakološke učinke (4).

2 INDIKACIJSKA PODROČJA

Farmakološko delovanje kanabinoidov na organizem delimo v dva dela: delovanje na centralni živčni sistem in delovanje na ostale celice, tkiva in organe. Največ znanstvenih publikacij zaobjema študije učinkov kanabinoidov pri preprečevanju bolečine, pri lajšanju težav pri multipli sklerozi, možganski kapi, Alzheimerjevi, Parkinsonovi in Huntingtonovi bolezni, pri diskineziji in distoniji ter pri lajšanju simptomov rakavih bolezni. Največja slabost vseh znanstvenih raziskav pa je pomanjkanje neodvisnih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študij, ki bi nedvoumno dokazovale koristnost izvlečkov konoplje pri zdravljenju oziroma lajšanju težav pri omenjenih bolezenskih stanjih. Tako sicer obstajajo opisani sporadični primeri, ki pa, razen nekaterih indikacijskih stanj, niso dovolj za statistično podprte dokaze zdravljenja (5).

2.1 MULTIPLA SKLEROZA

Najpogostejša motnja pri multipli sklerozi, ki je nevrološka bolezen neznanega vzroka, je spastičnost, ki je prisotna v blagi ali težji obliki pri 84 % vseh primerov multiple skleroze. Kot pomoč pri zdravljenju rutinsko uporabljamo mišične relaksanse, ki pa ne izkazujejo zadovoljivega učinka. Pri pregledu uporabe naravnih rastlinskih izvlečkov so že pred več kot sto leti ugotovili, da izvlečki konoplje ugodno učinkujejo na zmanjšanje stopnje spastičnosti pri multipli sklerozi. Ko so leta 1996 ugotovili, da sta za učinek odgovorna tako THC kot CBD, so raziskovalci pričeli s kliničnimi testirani. Z namenom uporabe standardiziranih pripravkov in na osnovi ugodnih rezultatov v kliničnih študijah je družba GW Pharmaceuticals oktobra 2003 pridobila patent (US Patent št. 6630507) za uporabo naravnih kanabinoidov pri zmanjšanju spastičnosti pri multipli sklerozi. Leta 2007 so raziskovalci dokončali obširno randomizirano klinično študijo, ki je zajela 189 bolnikov z razvito multiplo sklerozo, kjer so statistično značilno dokazali učinkovitost standardiziranega izvlečka socvetij konoplje, ki je na posamezni odmerek vseboval 2,5 mg CBD in 2,7 mg THC v mešanici etanola in propilenglikola. Študija je bila zasnovana kot randomizirana, dvojno slepa, multicentrična raziskava, ki so jo izvedli v osmih kliničnih centrih v Veliki Britaniji in štirih centrih v Romuniji. 124 bolnikov je prejelo izvleček, 65 pa placebo. Po šestih tednih študije in statistični obdelavi so dokazali učinkovitost pripravka v primerjavi s placebom, zato sta tako Ameriška agencija za zdravila FDA kot tudi Evropska agencija za zdravila EMA leta 2010 dovolili trženje zdravila s standardiziranim izvlečkom konoplje in vsebnostjo THC in CBD (6).

2.2 MOTNJE HRANJENJA

Eden od poznanih učinkov kanabinoidov je stimulacija apetita, kar je pomembno pri različnih vrstah kaheksije, predvsem pri rakavih boleznih in anoreksiji. Povečanje apetita je posledica aktivacije receptorjev CB1, kar so dokazali z vezavo endokanabinoida anandamida, kakor tudi z uporabo antagonista receptorjev CB1 rimonabanta, ki zmanjšuje apetit. Prav rimonabant je bil v EU do leta 2008 registriran kot zdravilo za zmanjševanje debelosti oziroma za preprečevanje metabolnega sindroma, a so ga zaradi povečane stopnje depresivnosti in verjetnosti k samomoru umaknili s tržišča. Trenutno poteka multicentrična klinična študija za uporabo kanabinoidov pri lajšanju anoreksičnih sindromov. Prav pri anoreksiji je pomemben psihološki učinek kanabinoidov, kjer je izguba telesne mase le posledica in zunanji znak porušenega psihičnega ravnovesja (7).

2.3 GLAVKOM

Vzrokov glavkoma je več, a vsi so povezani z zvišanim intraokularnim tlakom, kar sčasoma vodi do ireverzibilne izgube vida. Glavkom je v Evropi poglavitni vzrok izgube vida pri odrasli populaciji. Ocenjujejo, da okoli 2 milijona bolnikov trpi za raznimi oblikami glavkoma. Kanabinoidi znižujejo intraokularni tlak z vezavo na ciliarne kanabinoidne receptorje, kar posledično zmanjšuje napolnjenost zrkla s tekočino. Kanabinoidi v povprečju znižujejo intraokularni tlak za okoli 25–30 %, žal pa je učinek kratkotrajen in po 3–4 urah izzveni. To bi v praksi pomenilo, da je potrebno večkrat dnevno aplicirati pripravek s kanabinoidi v obliki peroralnih pripravkov, kar pa bi gotovo vplivalo na druge učinke kanabinoidov, zato trenutno ni zdravila na osnovi kanabinoidov za lajšanje simptomov pri glavkomu (8).

2.4 DISTONIJA IN DISKINEZIJA

Endokanabinoidni receptorji CB1R in CB2R so močno zastopani v bazalnih ganglijah, kar kaže na njihovo pomembno vlogo pri normalni motorični funkciji, zato lahko kanabinoidi, ki delujejo kot agonisti obeh receptorjev, lajšajo simptome pri motnjah motorike. Receptorji CB1 so prekomerno izraženi v nevronih GABA v striatumu, v presinaptičnih koncih globus pallidusa, v substanci nigri, obenem pa so prisotni v prenosnih poteh v možgansko skorjo in iz skorje kakor tudi v subtalamičnih jedrih. Tako naj bi eksogeni kanabinoidi v obliki naravne mešanice pozitivno vplivali na distonične in diskinezične motnje. Opažajo, da se po peroralni aplikaciji olja iz ženskih socvetij indijske konoplje z dodatkom olja iz industrijske konoplje bistveno zmanjša pogostost in jakost nehotenih gibov (tikov). Pri tem so poleg kanabinoidov, ki se vežejo na receptorje tipa CB, pomembni tudi kanabinoidi CBD, ki se vežejo na vaniloidni tip kanabinoidnih receptorjev, zato je smiselna kombinacija obeh vrst olj iz ženskih socvetij. Obenem pa se z zmanjšanjem psihoaktivnih kanabinoidov, predvsem THC, bistveno zmanjšajo neželeni učinki. Raziskovalci opažajo, da se tudi pogostost nehotenih gibov – tikov, ki jih opisujemo kot Tourettov sindrom, zmanjša za okoli 30 % po peroralni ali inhalacijski uporabi kanabinoidnih pripravkov (9–11).

2.5 EPILEPSIJA

Prav pripravki z naravnimi kanabinoidi naj bi v bodočnosti predstavljali potencialno učinkovita zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov. V nekaterih državah ZDA so na voljo že galenska in magistralna zdravila, ki jih zdravniki predpisujejo epileptičnim bolnikom. V nedavni metaanalizi so raziskovalci sicer ugotovili, da je le malo študij, ki bi do-

kazovale klinično uporabnost kanabinoidov, predvsem psihoneaktivnega kanabidiola, po drugi strani pa je veliko znanstvenih zapisov o sporadičnih primerih bistvenega izboljšanja epileptičnega statusa po uporabi izvlečkov indijske konoplje. Verjetno gre učinek pripisati mešanici več naravnih kanabinoidov, kar pa s farmacevtskega stališča otežuje pripravo standardiziranega končnega pripravka (12).

2.6 NAVZEJA IN BRUHANJE

Antiemetično delovanje naravnih kanabinoidov je ena od najbolj poznanih indikacij za uporabo izvlečkov indijske konoplje. Od konca 19. stoletja do sredine 20. stoletja so številne lekarne v ZDA in Evropi izdelovale tinkture, ki so vsebovale izvlečke smole ženskega socvetja indijske konoplje. Na živalskih modelih so raziskovalci dokazali, da je za antiemetično delovanje pomembna aktivacija receptorjev CB1, saj antagonist rimonabant poveča stopnjo navzeje in bruhanja. Po drugi strani pa deluje antiemetično tudi kanabidiol, ki se ne veže na receptorje CB, ampak na vaniloidne receptorje, kar kaže na kompleksnost mehanizma preprečevanja navzeje. Trenutno so za preprečevanje slabosti, predvsem pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, pri bolnikih, ki so obsevani, ali pri kirurških posegih, na voljo antagonisti serotoninских receptorjev 5HT3, kot na primer ondansetron, ki pa izkazuje več neželenih učinkov kot kanabinoidi. Glede na različen molekularni mehanizem delovanja bi bilo smiselno razviti kombinirano zdravilo, ki bi vsebovalo tako ondansetron kot CBD in THC (13).

2.7 MOŽGANSKA KAP

Za možgansko kap je značilna motnja v osrednjem živčevju, pri kateri je zaradi nezadostne oskrbe možganov s krvjo njihovo delovanje moteno za več kot 24 ur. Posledica ishemije je motnja v delovanju in prenosu živčnih impulzov ter manjša ali večja nekrotična lezija. Pri reperfuziji in okrevanju nastane na območju lezij veliko provnetnih mediatorjev in kisikovih radikalov, zato je poleg preprečevanja nastajanja novih krvnih strdkov smiselno čim bolj zmanjšati vnetno območje in poskušati odstraniti vzrok kapi. Kanabinoidi so se v kontroliranih eksperimentalnih pogojih z uporabo živalskih modelov izkazali kot učinkoviti aktivatorji receptorjev CB1, kar vodi do zaviranja sproščanja glutamata in vnetnih citokinov, zmanjšanja koncentracije intracelularnega kalcija, ki pri možganski kapi močno naraste, ter aktivacije hipotermije, kar dodatno ugodno vpliva na regeneracijo lezije v možganih. Prav farmakološko izzvana hipotermija je na živalskih modelih pokazala velik potencial pri preprečevanju sekundarnih žarišč kapi oziroma pri hi-

trejši povrnitvi v osnovno fiziološko stanje pri manjših kapeh (14). Obstajajo tudi študije, kjer so raziskovalci opazili, da se z zaviranjem receptorjev CB1 obseg kapi zmanjšuje, kar je prav nasprotno od rezultatov ostalih raziskovalnih skupin. Razlaga leži verjetno v uporabi nestandardiziranih izvlečkov z zelo različno vsebnostjo kanabinoidov, ki lahko aktivirajo različne kanabinoidne receptorje (15).

2.8 BOLEČINA

Kronična bolečina predstavlja znatno breme zdravstvenega sistema, saj naj bi zaradi nevropatičnih bolečin, bolečin v mišicah in kosteh oziroma kroničnih glavobolov v Evropi trpel vsak tretji odrasli bolnik, ki si lajša bolečine največkrat z nesteroidnimi analgetiki, neredko pa nelegalno poseže tudi po kanabinoidnih pripravkih. Tako po izsledkih raziskave, ki so jo naredili zdravniki v ZDA, 38 milijonov bolnikov trpi za močnimi kroničnimi bolečinami, od tega pa si 10 milijonov pomaga z izvlečki indijske konoplje, največkrat v obliki kajenja ali peroralnih pripravkov, dva milijona pa uporablja sintezne kanabinoidne analoge. Ko so leta 1988 odkrili prvi kanabinoidni receptor (CB1) na površini nekaterih celic v telesu, je postal mehanizem lajšanja bolečine bolj razumljiv. Leta 1993 so odkrili tudi drugi tip kanabinoidnega receptorja CB2. Receptor CB1 je še posebej pogosto izražen v okolici nociceptivnega živčnega sistema v možganih in hrbtenjači kakor tudi v perifernem živčnem sistemu. Nasprotno je največ receptorjev CB2 izraženih v limfnem imunskem sistemu, zato je razumljivo, da deluje mešanica naravnih kanabinoidov protibolečinsko in protivnetno. Z odkritjem endokanabinoidov je molekularni mehanizem delovanja kanabinoidnega sistema dobil nove razsežnosti. Sedaj ga nekateri raziskovalci opisujejo kot sistem za »relaksacijo, hranjenje, spanje in zaščito« (16, 17). Endokanabinoidni sistem v več točkah sinergistično sovпада z endorfinsko-enkefalinskim sistemom.

Protibolečinski učinek naravnih kanabinoidov so dokazali v različnih kliničnih študijah. Tako je Abrams s sodelavci (18) leta 2007 izvedel študijo na 50 bolnikih z okužbo z virusom HIV in dokazal 30-odstotno učinkovitost pri zmanjševanju bolečine in hiperalgezije. V kliničnih študijah so različni raziskovalci uporabljali tako mešanico kanabinoidov kot posamezne kanabinoide naravnega ali sinteznega izvora. Največ študij je bilo opravljenih z registriranim zdravilom, ki vsebuje 2,7 mg THC in 2,5 mg CBD na posamezni odmerek. Ugotovili so izboljšanje stanja pri operativnih bolečinah, pri bolečinah zaradi revmatizma, nevropatičnih bolečinah in bolečinah neznanega vzroka. Zanimivo pa je, da študija z istim zdravilom pri ugotavljanju uspešnosti zmanjševanja bolečine pri rakavih bolnikih ni pokazala zna-

čilnih statističnih vrednosti v primerjavi s placebom. Študijo bodo razširili z novim naborom bolnikov, saj je v praksi nedvoumno dokazan analgetični učinek kanabinoidov pri bolečinah zaradi raka. Raziskovalci predvidevajo, da je za večji učinek pomembna čim večja raznolikost naravnih kanabinoidov, čeprav so dodobra raziskane le lastnosti THC, CBD in CBN (19).

2.9 KANABINOIDI IN RAKAVE BOLEZNI

V zadnjih nekaj letih rakavi bolniki množično posegajo po izvlečkih indijske konoplje kljub temu, da je šele 15. 3. 2016 z Uredbo o spremembi razvrstitve prepovedanih drog postal izvleček indijske konoplje s kanabinoidi uradno dovoljen v Sloveniji. Trenutno torej v Sloveniji ni na voljo industrijskega zdravila z mešanico naravnih kanabinoidov kakor tudi ne magistralno ali galensko izdelanih zdravil na osnovi izvlečka indijske konoplje, pa kljub temu neuradna statistika kaže, da je v zadnjih dveh letih vsaj 3000 rakavih bolnikov poseglo po nelegalnih izvlečkih s kanabinoidi. To pomeni za bolnika veliko varnostno tveganje kakor tudi finančno breme. Velikokrat so rakavi bolniki nenatančno in zavajajoče informirani s strani prodajalcev ilegalnih izvlečkov o čudežni moči indijske konoplje in z obljubami o ozdravitvi. Na osnovi dosedanjih raziskav in opazanj lahko trdimo, da izvlečki indijske konoplje bistveno vplivajo na kakovost življenja pri rakavih bolnikih glede zmanjšanja navzeje, težav s spancem, bolečin in motenj hranjenja, da pa bi v veliki meri izvlečki zdravili raka, še ni dovolj dokazov. Res je, da so v Sloveniji in v razvitem svetu evidentirali vsaj 40 primerov izginotja raka prostate po uživanju naravnih kanabinoidov, prav tako beležimo dolgotrajno preživetje pri nekaterih bolnikih z neoperativnim glioblastomom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom in rakom na debelem črevesu, a na področju zdravljenja raka primanjkuje kakovostnih kliničnih raziskav. Že pred dobrim desetletjem sta raziskovalni skupini dr. Di Marza in dr. Guzmána objavili zelo obetajoče študije o antiproliferativnih učinkih kanabinoidov na celične linije pljučnega adenokarcinoma in na živalskih modelih z induciranim tumorjem. Opazili so selektivno inhibitorno delovanje na rast rakavih celic, ne pa v kontroli fiziološko normalnih celic (20, 21). Do podobnih rezultatov so prišli tudi raziskovalci pod vodstvom dr. Contrerasa, ki so opazili selektivno zavirajoč učinek naravnih kanabinoidov na rast celic raka prostate. Učinek se je izničil z dodatkom antagonista receptorja CB1 (SR141716), kar kaže na to, da imajo celice raka prostate veliko receptorjev CB1, preko katerih kanabinoidi aktivirajo apoptozo rakavih celic. Ali gre za posredno ali neposredno sprožitve, še ni popolnoma jasno. Do podobnih rezultatov so prišli tudi onkologi pri

nekaterih bolnikih z rakom prostate, ki pa obenem opažajo, da se pri heterogeni populaciji rakavih celic učinek kaže le na tistih, ki so na kanabinoide občutljive, ki imajo torej izraženih veliko receptorjev CB1 (22). Potrebno bo izvesti kakovostne klinične raziskave, da bomo z gotovostjo lahko trdili, da naravni kanabinoidi v sistemu *in vivo* res uničujejo nekatere rakave celice, nedvoumno pa je, da kanabinoidi bistveno pozitivno vplivajo na kakovost življenja pri rakavih bolnikih v napredovalem stadiju (23).

3 SKLEP

Naravni kanabinoidi izkazujejo številne farmakološke učinke, od protibolečinskega delovanja, lajšanja simptomov pri možganski kapi, do lajšanja težav pri nevroloških motnjah, kaheksiji in anoreksiji. Pomembna je kombinacija različnih kanabinoidov, ne le psihoaktivnega THC, ki se nahajajo tako v indijski konoplji kot tudi v industrijski konoplji, ki pa praktično ne vsebuje THC. Pri proučevanju bolezenskega stanja nekaterih bolnikov z rakom, predvsem rakom prostate in glioblastomom, so opazili zmanjševanje obsega rakavih tvorbo, a gre le za sporadične primere, zato je bistveno pre zgodaj trditi, da naravni kanabinoidi zdravijo raka. Farmacevti moramo zato svariti pred pretiranim navdušenjem pri vsestranski uporabi izvlečkov iz konoplje, čeprav ji zdravilnosti res ne gre odrekati. Potrebne so intenzivne klinične raziskave, da bomo potrdili ali ovrgli opažanja in predpostavke. Vsekakor pa si moramo prizadevati, da postanejo izdelki, ki vsebujejo naravne kanabinoide, standardizirana industrijska, galenska ali magistralna zdravila, ki bodo našla svoje mesto v materiji mediki, nikakor pa naj se preko legalizacije izdelki z naravnimi kanabinoidi ne uporabljajo v rokah laikov za zdravljenje resnih bolezni.

4 LITERATURA

1. El-Alfy AT. Antidepressant-like effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 95: 434-442.
2. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
3. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
4. Latorre JGS, Schmidt EB. Cannabis, Cannabinoids and Cerebral Metabolism: Potential Applications in Stroke and Disorders of the CNS. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 72-79.
5. Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AR. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; 10: 193-203.
6. Collin C, Davies P, Mutiboko IK. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 290-296.
7. Hao SZ, Avraham Y, Mechoulam R et al. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 392: 147-156.
8. Sun X, Xu CS, Chadha N et al. Marijuana for Glaucoma: A Recipe for Disaster or Treatment? *Yale J Biol Med* 2015; 88: 265-269.
9. Koppel B.S. Cannabis in the treatment of Dystonia, Sykinesias and Tics. *Neurotherapeutics* 2015, DOI10.1007/s13311-015-0376-4.
10. Fernandez-Ruiz J. Endocannabinoids and motor disorders. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 1029-1040.
11. Consroe P, Sandyk R, Snider RS. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Inter J Neurosci* 1986; 30: 277-282.
12. Devinsky O, Cilio MR, Cross H et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55: 791-802.
13. Bolognini D, Rock E, Cluny N et al. Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT(1A) receptor activation. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1456-1470.
14. Sommer C, Pavon FJ. Neuroprotective cannabinoid receptor antagonist SR141716A prevents downregulation of excitotoxic NMDA receptors in the ischemic penumbra. *Acta Neuropath* 2006; 112: 277-286.
15. Zhang M. Modulation of the balance between cannabinoid receptors activation during cerebral ischemic reperfusion injury. *Neuroscience* 2008; 152: 753-760.
16. Gibson SJ. Global year against pain in older person. *Expert Rev Neurolog* 2007; 7: 627-635.
17. Karsak M, Gaffal E, Date R et al. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science* 2007; 316:1494-1497.
18. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 258-266.
19. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic agents. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 101-122.
20. Bifulco D, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med* 2002; 8: 547-550.
21. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 745-755.
22. Orellana-Serradell O, Poblete CE, Sanchez C et al. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncology Rep* 2015; 33: 1599-1608.
22. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in Cancer Care. *Clin Pharmacol Therapeut* 2015; 97: 575-586.



UPORABA KANABINOIDOV PRI BOLEČINI

CANNABINOIDS IN PAIN MANAGEMENT

AVTOR / AUTHOR:

prim. Gorazd Požlep, dr. med., spec.,
doc. dr. Neli Vintar, dr. med., spec.

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno
terapijo operativnih strok, Ambulanta za terapijo
bolečine, UKC Ljubljana,
Zaloška cesta 7 1000 Ljubljana*

KORESPONDENČNI AVTOR /
CORRESPONDENCE AUTHOR:

prim. Gorazd Požlep, dr. med., spec

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
pozlep@netscape.net

POVZETEK

Kronična bolečina predstavlja velik, še vedno nerešen problem. Zdravila in tudi druge metode lajšanja, ki jih imamo za lajšanje bolečine pogosto niso tako učinkovita kot bi si želeli. Ena od možnosti za lajšanje so tudi kanabinoidi. Delujejo preko vezave na CB1 in CB2 receptorje, ki so razporejeni tako v centralnem kot tudi perifernem živčevju. Natančen mehanizem delovanja pri lajšanju bolečine ni znan.

KLJUČNE BESEDE:

kanabinoidi, kronična bolečina, nevropatska bolečina

POVZETEK

Chronic pain represents a major, still unsolved problem. Drugs and other treatments that we use for pain relief are often not as effective as we would like it to be. One of the options for chronic pain relief are cannabinoids. They work by binding to CB1 and CB2 receptors, which are distributed both in the central and peripheral nervous systems. The exact mechanism of action in relieving pain is not known.

KEYWORDS:

cannabinoids, chronic pain, neuropathic pain

razvili sintetične kanabinoide (dronabinol, nabilon), z namenom lajšanja anksioznosti, slabosti, anoreksije in tudi bolečine. Mnenja o njihovi učinkovitosti so še vedno deljena.

1 UVOD

Kanabis se je z namenom lajšanja bolečine uporabljal verjetno že tisočletja, kar pa še ni dokaz o njegovi dejanski učinkovitosti (1). Kronična bolečina še posebej nevropatska, ostaja pomemben zdravstveni problem. Pogosto za njeno lajšanje ni dovolj, da uporabimo eno samo metodo, potrebno jih je kombinirati. Včasih zraven nemedikamentoznih metod lajšanja uporabimo tudi kombinacijo različnih zdravil, ki delujejo na različne načine. Poleg že uveljavljenih analgetikov, se v zadnjem času vse pogosteje uporabljajo tudi kanabinoidi. Že v osemdesetih letih prejšnjega stoletja so

2 ENDOKANABINOIDNI SISTEM IN BOLEČINA

Kanabinoidni sistem igra pomembno vlogo pri izvajanju sinaptične inhibicije in nastanku sinaptične plastičnosti v bolečinskih poteh, preko aktivacije kanabinoidnih CB1 in CB2 receptorjev in posledično pri nastanku zlasti nevropatske bolečine. Sestavljajo ga kanabinoidni receptorji, njihovi endogeni ligandi ter encimi potrebni za sintezo in razgradnjo teh ligandov. Medtem ko so CB1 receptorji v glavnem prisotni v centralnem živčevju in so odgovorni za psihoaktivne učinke, pa so CB2 receptorji bolj razširjeni na periferiji in jim danes pripisujemo večjo vlogo pri delovanju imunskega

sistema, v manjši meri pa so prisotni tudi v osrednjem živčevju (2). Najpomembnejša endogena liganda kanabinoidnih receptorjev sta anandamid in 2-AG (3). Sintetizirata se iz fosfolipidov celične membrane, v glavnem postsinaptično, delujeta kot retrogradna prenašalca in nadzorujeta sproščanje številnih nevrotransmiterjev. Kljub temu, da mnoge raziskave dokazujejo učinkovitost kanabinoidov pri vnetni in tudi nevropatski bolečini, pa natančen mehanizem njihovega delovanja ni pojasnjen (4, 5). Predvideva se, da bi lahko šlo za vpliv na delovanje nevronov in imunskih celic, verjetno pa gre tudi za delovanje preko potenciranja placebo učinka (4). Najbolje proučena kanabinoida sta tetrahidrokanabinol (THC), ki se pretežno veže na CB1 receptorje, ter ima zato močan psihoaktivni učinek in kanabidiol (CBD) z bistveno manjšo psihoaktivno učinkovitostjo (2). Danes se za lajšanje bolečine največ uporabljata dronabinol in nabilon, ki sta sintetična nadomestka THC-ja in pripravka, ki je kombinacija THC-ja in kanabidiola v razmerju 1:1 v obliki pršila (Preglednica 1). Kanabinoidni sistem bi naj bil vključen v placebo analgezijo, saj so dokazali da ri-

monabant, antagonist CB1 receptorjev izniči učinek placeba (6).

3 NEVROPATSKA BOLEČINA

Nevropatska bolečina je oblika bolečine, ki je posledica neposredne okvare ali bolezni somatosenzoričnega sistema (7). Somatosenzorični sistem posreduje informacije v štirih glavnih podsistemih modalnosti: pritisku/dotiku, proprioceptiji, temperaturi in bolečini (8). Mehanizmi nastanka nevropatske bolečine še niso dokončno pojasnjeni. Vsekakor so pri njenem nastanku vključeni kompleksni mehanizmi, ki pripeljejo do periferne in centralne senzitivacije.

Poškodba perifernih živcev vključuje okvaro primarnih aferentnih živčnih vlaken in vključevanje (aktivacijo) imunskih

Preglednica 1: Najpogosteje uporabljeni kanabinoidi za lajšanje bolečine

Table 1: Cannabinoids used for the treatment of pain conditions

Najpogosteje uporabljeni kanabinoidi za lajšanje bolečine					
Kanabinoid	Oblika	Indikacija	Odmerjanje	Odmerni interval	Komentar
Dronabinol , sintetični THC	Kapsule 2,5; 5 in 10 mg	Slabost, bruhanje, anoreksija	2,5 do 5 mg/ 2X dnevno; max 20	Začetek delovanja: 30 – 60 min, Čas delovanja 4 – 6 ur	Tudi za lajšanje kronične bolečine
Nabilon , sintetični analog THC-ja	Kapsule 0,25; 0,5 in 1 mg	Slabost, bruhanje	0,25 do 2 mg/12 ur	Začetek delovanja: 60 – 90 min, Čas delovanja 8 - 12 ur	Tudi za lajšanje kronične bolečine
Nabiximols kombinacija THC in CBD	Pršilo (1vpih - 100 ml) = 2,7 mg THC in 2,5 mg CBD	Terapija spastičnosti rezistentne na drugo zdravljenje	1 vpih/4 ure; max 16 vpihov/dan	Začetek delovanja: 15 - 40 min, Čas delovanja 2-4 ure	Tudi za lajšanje kronične bolečine pri multipli sklerozi in karcinomih
Kanabis	Kajen ali inhaliran	Nima indikacije	Individualno 1 – 3 g/dan	Začetek delovanja: 5 min, Čas delovanja 2-4 ure	Nima uradne indikacije, le kjer je uporaba legalna

THC – tetrahidrokanabinol; CBD - kanabidiol

ALI STE VEDELI?

- Kronična bolečina še vedno predstavlja ogromen zdravstveni problem, ki ga težko obvladujemo, pojavnost kronične bolečine v Sloveniji je 23 %, kar nas uvršča na četrto mesto v Evropi.
- Kanabinoidi predstavljajo dodatno možnost za lajšanje predvsem kroničnih bolečin, pri bolnikih katerim z drugimi metodami bolečine nismo uspeli zmanjšati v zadostni meri. Učinkoviti so tudi pri nekaterih oblikah nevropatske bolečine.
- Hujših neželenih učinkov pri uporabi kanabinoidov, zaradi katerih bi bolniki prenehali z zdravljenjem, pri naših bolnikih nismo opazovali.

celic ki sproščajo citokine, živčni rastni faktor, in druge pomembne mediatorje. V prizadetih vlaknih se pojavi ek-topično proženje dražljajev, vlakna postanejo hiperekscitabilna, lahko tudi farmakološko disfunkcionalna. Pride tudi do pomembnih sprememb na nivoju kalijevih in natrijevih kanalčkov (9, 10). Nevropatsko bolečino zelo težko lajšamo.

3.1 KANABINOIDI IN NEVROPATSKA BOLEČINA PRI LJUDEH

Da derivati *Canabis sativa* povzročajo tudi analgezijo je znano že dolgo časa. Preparati kanabisa so se uporabljali za lajšanje bolečine že pred več kot 2000 leti na Kitajskem, v Grčiji, Indiji, Rimu in Izraelu (11). V zadnjih letih so naredili raziskave o njihovi učinkovitosti pri lajšanju nevropatske bolečine z ajulemsko kislino (CT3, eden od aktivnih metabolitov THC-ja), kanabidiolom, dronabinolom, levonantradolom, nabilonom in THC-jem. V glavnem so te raziskave potrdile zmerno učinkovitost pri lajšanju kronične bolečine in spastičnosti (5). Rezultati raziskav niso popolnoma enotni. Ajulemska kislina bi naj bila učinkovita pri bolečinah povzročenih z različnimi oblikami nevropatske bolečine, brez hudih neželenih učinkov (12). Dronabinol ni bil učinkovit pri neodzivni nevropatski bolečini (13), imel je zmeren učinek pri bolečini po poškodbi hrbtnjače (14). Izkušnje z nabilonom so prav tako mešane, saj je bil manj učinkovit kot dihidrokodoin, neželenih učinkov pa je bilo več (15), se je pa izkazal kot dokaj učinkovit pri lajšanju bolečine ob diabetični polinevropatiji (16). Rezultati ob kajenju ali uporabi pršila so zmerno dobri ob prav tako zmerno izraženih neželenih učinkih. Tako imamo dokaze o njihovi zmerni učinkovitosti pri s HIV-om povzročeni nevropatski bolečini (17), centralni in periferni nevropatski bolečini (18,

19) ter posttravmatski in pooperacijski nevropatski bolečini (20, 21).

Če so bili kanabinoidi v študijah na živalskih modelih kar 10 krat učinkovitejši od morfina za lajšanje tako akutne kot nevropatske bolečine, pa takšne učinkovitosti pri ljudeh niso dokazali (22). Glavni razlog za tako velik razkorak pripisujejo veliko manjšim odmerkom v študijah na ljudeh, manjše odmerke pri ljudeh pa so uporabili zato, da bi zmanjšali neželene psihotropne učinke (23).

3.2 KANABINOIDI ZA LAJŠANJE BOLEČIN IN KRČEV PRI MULTIPLI SKLEROZI

Kanabinoidi se že tradicionalno uporabljajo za lajšanje bolečin in mišičnih spazmov pri multipli sklerozi (MS). Raziskovali pa so tudi vlogo kanabinoidov pri zdravljenju same bolezni (24).

4 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE AKUTNE IN POOPERATIVNE BOLEČINE

Ni veliko študij o uporabi kanabinoidov za lajšanje akutne in pooperativne bolečine, izsledki si mnogokrat nasprotujejo. Beaulieu (25) je uporabil nabilon v kombinaciji z morfinom za lajšanje bolečin po različnih velikih operacijah s pričakovano hudo bolečino. Bolniki, ki so dobivali nabilon v kombinaciji z morfinom s pomočjo črpalke, katere delovanje sami nadzirajo (PCA- patient controlled analgesia), so imeli hujše bolečine kot tisti, ki so dobivali samo morfin. Ostfeld (26) in sodelavci so dajali bolnikom po ekstrakciji kočnika ali ibuprofen ali CBD 2 agonist GW842166 v dveh odmerkih 100 mg ali 800 mg ali pa placebo. CBD 2 agonist ni bil učinkovitejši od ibuprofena, nižji odmerek pa je bil statistično neznačilno učinkovitejši od placeba.

5 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČIN PRI FIBROMIALGIJI

Fibromialgija je kronični bolečinski sindrom, ki poleg kostno mišičnih bolečin, ki se selijo in jih spremlja izrazita jutranja okorelost, vključuje sindrom kronične utrujenosti, nespečnost, pogosto pa tudi glavobole, razdražljivo črevo in mehur. Pri zdravljenju sodelujejo strokovnjaki različnih spe-

cialnosti, ki poleg različnih zdravil uporabljajo še druge pristope (psihoterapija, fizikalna terapija ipd). Poskušali so tudi s kanabinoidi in imeli različne rezultate (27). V eni od randomiziranih, s placebom kontroliranih študij (RPK) je nabilone učinkovito zmanjšal bolečine in splošno funkcionalnost, v drugi pa je izboljšal spanje, ni pa imel vpliva na bolečine. Poročajo tudi o pozitivnih učinkih THC (27).

6 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČIN PRI REVMATOIDNEM ARTRITISU

V RPK študiji so Blake (28) in njegovi sodelavci preučevali učinkovitost kombinacije dronabinola in kanabidiola v razmerju 1:1 pri 57 bolnikih z revmatoidnim artritisom. Ob zmanjšanem vnetnem odgovoru so kanabinodi učinkovito zmanjšali bolečine in izboljšali splošno funkcionalnost.

7 KANABINOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČIN PRI RAKAVIH BOLEZNIH

Rezultati številnih študij kažejo, da je uporaba kanabinoidov v kombinaciji z drugimi analgetiki smiselna pri težko obvladljivi in nevropatski bolečini zaradi rakave bolezni. Kanabinodi so se v okviru obravnave bolnikov z rakavo boleznijo uveljavili za zmanjšanje slabosti ob kemoterapiji, za izboljšanje apetita in splošnega počutja (29, 30).

8 VARNOST KANABINOIDOV

Vsa zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem imajo tudi potencialne neželene učinke. Enako velja za kanabinoide, morda še nekoliko bolj, saj smo vajeni njihove dolgotrajne uporabe in zlorabe v »rekreacijske namene«. Zato je verjetno najpomembnejša omejitev za širše predpisovanje kanabinoidov z namenom lajšanja bolečine strah pred pojavom odvisnosti in na splošno varnostni profil teh učinkovin. Kratkotrajni neželeni učinki so predvsem omotičnost, suha usta, slabost, utrujenost, zaspanost, euforičnost, bruhanje, neorientiranost, omotičnost, zmedenost, izguba ravnotežja in halucinacije (31). Ob kronični uporabi so opisani

primeri novega pojavljanja psihičnih obolenj ali pa poslabšanja le teh. Opisani so tudi simptomi depersonifikacije, pojava paničnih napadov, izgube motivacije, ter odtegnitvenega sindroma, ki se kaže z anksioznostjo, razdražljivostjo, različnimi fizičnimi simptomi in zmanjšanim apetitom ter posledično izgubo teže (32). Epidemiološke študije so pokazale na povezavo med rekreativno uporabo kanabisa in shizofrenijo in tudi večjo verjetnostjo miokardnega infarkta (33, 34). Vendar pa večina tega znanja prihaja od rekreativnih uživalcev kanabinoidov in ne bolnikov, ki jih jemljejo zaradi lajšanja bolečine. Večja verjetnost nastanka neželenih učinkov je tudi pri starejših, kot tudi bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo. Tako bodo mnenja glede njihove varnosti še nekaj časa precej deljena, potrebne bodo nove raziskave, ki bodo stanje podrobneje razjasnile.

9 NAŠE IZKUŠNJE

Kanabinoide so za zdravljenje centralnih bolečin po možganski kapi, in za bolečine, povezane z MS, že pred leti začeli uporabljati na Nevrološki kliniki v Ljubljani. Za lajšanje bolečin s kanabinoidi so se odločili pri izbranih bolnikih, pri katerih vse druge metode niso bile uspešne in so za vsakega posebej zdravilo interventno uvozili. Od marca 2015 pa je medicinsko konopljo možno pisati na bel recept in jo kot narkotik vpisujemo v knjigo narkotikov. V letu dni smo v Protibolečinski ambulanti UKCL predpisali medicinsko konopljo 24 bolnikom (od aprila 2015 do konca leta 14 bolnikom, letos v 3 mescih 10 bolnikom), od katerih jih je 8 s centralno bolečino po možganski kapi, 10 z bolečinami ob krčih pri MS in 6 s težko obvladljivo bolečino in hujšanjem ob napredovali rakavi bolezni. Predpisujemo kombinacijo dronabinola (THC) in kanabidiola v razmerju 1 : 1. V lekarni učinkovino pripravijo v raztopini, ki jo bolniki zaužijejo *per os* v obliki kapljic. Petim od osmih bolnic s centralno bolečino medicinska konoplja učinkovito lajša bolečine, prav tako bolnicam z MS. Prav tako se pohvalijo bolniki s težko obvladljivimi bolečinami ob napredovali rakavi bolezni, poleg zmanjšanja bolečin se jim je povrnilo veselje do življenja in apetit. Hujših neželenih učinkov, zaradi katerih bi prenehali z jemanjem zdravila, naši bolniki niso imeli.

Zdravilo je plačljivo, vendar pa bolnik lahko zavarovalnico zaprosi za povrnitev stroškov zdravljenja. Praviloma zavarovalnica prošnjo odobri in povrne 70 % stroškov.



10 SKLEP

Kronična bolečina žal še vedno predstavlja ogromen zdravstveni problem, ki ga težko obvladujemo. Večkrat moramo uporabiti različne načine zdravljenja oziroma lajšanja in vsaka dodatna možnost je dobrodošla. Kanabinoidi vsekakor niso zdravila prvega izbora za lajšanje kronične bolečine, bomo jih pa v prihodnosti zelo verjetno vse pogosteje uporabljali, kot koanalgetike.

Prihodnost uporabe kanabinoidov je usmerjena selektivnemu vplivu na CB1 in CB2 receptorje, inhibiciji ponovnega prevzemanja endokanabinoidov in njihovega metabolizma v nekaterih tkivih, proučevanju sinergističnega učinka med kanabinoidi in opioidi ter izboljšanim strategijam njihovega vnosa (20, 21).

11 LITERATURA

1. Fankhauser M. History of cannabis in Western medicine. In: Grotenhermen F, Russo EB, editors. *Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. Binghamton: Haworth Press; 2002. p. 37–51.
2. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids and pain. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4:e0022.
3. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895–926.
4. Lever IJ, Rice AS. Cannabinoids and pain. In: *Handbook of experimental pharmacology*. Springer 2007. p. 256–306.
5. Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456–2473.
6. Benedetti F, Amanzio M et al. Nonopioid analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011; 17: 1228–1230.
7. Geber C, Baumgärtner U et al. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 2009; 122: S3–S12.
8. Štrucl M: <http://www.mf-fizio.si/strucl/sensor.htm#lek8>. Dostop: 22-03-2016.
9. Laedermann CJ, Cachemaille M, et al. Dysregulation of voltage-gated sodium channels by ubiquitin ligase NEDD4-2 in neuropathic pain. *J Clin Invest* 2013; 123: 3002–3013.
10. Tsantoulas C, Zhu L et al. Sensory neuron downregulation of the Kv9.1 potassium channel subunit mediates neuropathic pain following nerve injury. *J Neurosci* 2012; 32: 17502–17513.
11. Iversen L. *The science of marijuana*. Oxford: Oxford University, 2000.
12. Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–1762.
13. Attal N, Brasseur L, Guirmand D, et al. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain* 2004; 8: 173–177.
14. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinolon central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehab* 2010; 89: 840–848.
15. Frank B, Serpell MG, Hughes J et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008; 336: 199–201.
16. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *PAIN* 2012; 153: 2073–2082.
17. Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515–521.
18. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R et al. Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 2013; 14: 136–148.
19. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9: 506–521.
20. Ware MA, Desroches J. *Medical cannabis and pain*. *PAIN* 2014; 22: 1–7.
21. Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 291–295.
22. Fox A, Kersingland A, Gentrym C et al. The role of central and peripheral cannabinoid 1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. *Pain* 2001; 92: 91–100.
23. Mazanares J, Julian MD, Carracosa A. Role of cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4: 239–257.
24. Downer EJ, Clifford E, Gran B, Hendrik J. Identification of the Synthetic Cannabinoid RWIN55,212-2 as a Novel Regulator of IFN Regulatory Factor 3 Activation and IFN- Expression. Relevance to therapeutic effects on models of multiple sclerosis. *J Biol Chem* 2011; 286: 10316–10328.
25. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006; 53: 769–775.
26. Ostfeld T, Price J, Albanese M et al. A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain* 2011; 27: 668–676.
27. Buskila D, Ablin JN. Fibromyalgia syndrome – novel therapeutic targets. *Maturitas* 2013; 75: 335–340.
28. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy and tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 50–52.
29. Farquhar-Smith WP. Do cannabinoids have a role in cancer pain management? *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 7–13.
30. Huskey A. Cannabinoids in cancer pain management. *J Pain & Palliat Care Pharmacoth* 2006; 20: 43–46.
31. Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use. *JAMA* 2015; 313: 2456.
32. Willson N, Cadet JL. Comorbid mood, psychosis and marijuana abuse disorders: a theoretical review. *J Addict Dis* 2009; 28: 309–319.

33. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319–328.
34. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805–2809.



UPORABA KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

THE ROLE OF CANNABINOIDS IN ONCOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Josipina Ana Červek, dr. med., spec.

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

KORESPONDENČNI AVTOR /

CORRESPONDENCE AUTHOR:

Matej Červek, dr. med.

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

jcervek@onko-i.si

1 UVOD

Konoplja se v tradicionalni medicini široko uporablja že tisoče let. Klasifikacija konoplje kot nevarnega mamila brez možnosti medicinske uporabe z začetka prejšnjega stoletja je drastično otežila raziskovanje njenih učinkov in prehod v uradno medicino. Kljub temu so se izvajale manjše raziskave o zdravilnih učinkih konoplje. Prvi znanstveni izsledki so bili objavljeni v 40. letih prejšnjega stoletja, leta 1975 pa je bilo objavljeno že prvo poročilo o protitumorskem delovanju (1). Šele na prelomu tisočletja se je zaradi vedno več raziskav, ki so po eni strani dokazale njeno zdravilno vrednost, po drugi strani pa zavrnile velike možnosti odvisnosti od konoplje, začelo podirati vsesplošno dojemanje konoplje kot nevarnega mamila brez zdravilne vrednosti. Tako se konoplja in kanabinoidi po 80-letni prepovedi vračajo v

POVZETEK

Od preloma tisočletja s pridobivanjem novih znanj o kliničnih koristih ter s spreminjanjem zakonodaje konoplja in kanabinoidi dobivajo mesto v uradni medicini. V onkologiji imajo kanabinoidi dve potencialni vlogi; kot zdravilo za zdravljenje simptomov ter kot proti-tumorsko zdravilo. Kanabinoidi lajšajo več simptomov napredovale maligne bolezni in tako izboljšajo kakovost življenja. Kanabinoidi na simptome vplivajo preko delovanja na centralni živčni sistem in z modulacijo kroničnega systemskega vnetja, ki je pomemben element napredovale maligne bolezni. Niso zdravila prve izbire, največjo terapevtsko korist dosežejo kot dodatek standardnim zdravilom. Priporočena je kombinacija tetrahidrokanabinola in kanabidiola, saj ima boljši terapevtski učinek in manj neželenih učinkov kot vsak kanabinoid posamezno. Za simptomatsko zdravljenje kanabinoide predpisujemo bolnikom s težje obvladljivimi simptomi in/ali več simptomi hkrati kot dodatek standardni terapiji. Na področju protitumorskega zdravljenja so bile opravljene obetavne predklinične raziskave, ki kažejo na kanabinoidne receptorje na tumorskih celicah kot možne nove tarče za zdravljenje raka. Do sedaj je bilo izvedenih še premalo kliničnih raziskav za uvedbo v klinično prakso. V Sloveniji je s spremembo zakona 2014 dovoljena upora kanabinoidov v medicinske namene. Glede predpisovanja so še nekatere nejasnosti, saj med zdravniki in ostalimi zdravstvenimi delavci na tem področju močno primanjkuje znanja in informacij. Za enkrat kanabinoide načeloma uporabljamo samo na nekaterih terciarnih ustanovah, med njimi na Onkološkem inštitutu. Kanabinoidi v onkologiji in medicini nasploh kažejo velik terapevtski potencial, nujne pa so tako nadaljne predklinične in klinične raziskave, kot izobraževanje medicinske stroke na tem področju.

KLJUČNE BESEDE:

kanabinoidi v onkologiji, simptomi napredovale maligne bolezni, paliativna oskrba, kanabinoidi v Sloveniji

ABSTRACT

Since the turn of the millennium, with the acquisition of new knowledge about clinical benefits and changing legislation, cannabis and cannabinoids

are getting a place in conventional medicine. In Oncology there are two potential roles for cannabinoids; as a part of symptomatic treatment or as an antitumor medication. Cannabinoids treat multiple symptoms of advanced malignant disease and thus improve the quality of life. Cannabinoids affect the symptoms by acting on the central nervous system and by modulating the chronic systemic inflammation, which is an important element of advanced malignant disease. They are not first-line medication, greatest clinical benefit is achieved as an addition to standard medications. Combination of tetrahydrocannabinol and cannabidiol is recommended as it has better therapeutic effects and less adverse effects as either cannabinoid by itself. For symptomatic treatment we prescribe cannabinoids to patients with multiple symptoms as an add-on to standard therapy. Research done on antitumor activity produced promising results, which show cannabinoid receptors on tumor cells as a potential new target for treatment of cancer. Currently there is insufficient clinical research done for use in clinical practice. Change of legislation in 2014 allowed the use of cannabinoids in medicine in Slovenia. There are a lot of uncertainties about prescribing, as doctors and other health workers are lacking in information and knowledge on the topic. For now cannabinoids are generally only used in some tertiary institutions, including the Institute of Oncology Ljubljana. Cannabinoids show therapeutic potential in oncology and medicine in general, but further pre-clinical and clinical research is required, as well as education of health professionals on this topic.

KEYWORDS:

cannabinoids in oncology, symptoms of advanced malignant disease, palliative care, cannabinoids in Slovenia

medicinsko uporabo, spreminja se zakonodaja, izvaja se vedno več raziskav na tem področju. Ključna odkritja v patofiziologiji so vplivala na nove pristope glede uporabe kanabinoidov. Preko raziskovanja učinkov tetrahidrokannabinol (THC) je bil odkrit endokanabinoidni sistem, ki vključuje endokanabinoide in kanabinoidne receptorje CB1 in CB2. Ti se ne nahajajo samo v CŽS, temveč v mnogih drugih tkivih, še posebej na celicah imunskega sistema. Ključna vloga sistema naj bi bilo ohranjanje homeostaze

preko preprečevanja prekomernega stresnega odziva, tako s postsinaptično modulacijo signaliziranja v CŽS, kot z modulacijo vnetnega odziva in metabolizma preko imunskih celic (2). Tako kaže, da ima endokanabinoidni sistem pomembno vlogo tako v fizioloških kot v patoloških procesih. Poleg tega predstavljajo kanabinoidni receptorji popolnoma novo prijemališče, ki do sedaj v medicini ni bilo izkoriščeno. Kanabinoidi, ki vplivajo na ta sistem, imajo potencialno veliko terapevtsko širino v mnogih vejah medicine, tudi v onkologiji. Odkriti so bili še mnogi drugi kanabinoidi, ki različno delujejo na kanabinoidne receptorje in imajo posledično različne potencialne terapevtske učinke. Izredno močno je tudi medsebojno učinkovanje različnih kanabinoidov, zaradi česar kombinacije odpirajo dodatne možnosti zdravljenja (3).

2 KANABINOIDI V ONKOLOGIJI

Do učinkov kanabinoidov pri malignih boleznih prihaja po treh glavnih poteh, in sicer prek delovanja (Slika 1):

- na CŽS,
- na celice imunskega sistema,
- neposredno na tumorske celice.

V onkologiji kanabinoide zaenkrat uporabljamo simptomatsko – za lajšanje simptomov napredovale maligne bolezni in neželenih učinkov protiproliferativne terapije.

V prihodnje pa bi lahko njihova uporaba bila tudi protitumorska – nekatere raziskave kanabinoidov namreč kažejo njihov potencial za protitumorsko delovanje pri nekaterih vrstah rakov.

2.1 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Napredovala maligna bolezen je neozdravljiva. Cilj oskrbe v tem stadiju bolezni je boljša kakovost bolnikovega življenja glede na dane možnosti, kar dosežemo z optimalnim obvladovanjem prisotnih simptomov. V zgodnjih stadijih raka so simptomi bolezni bolj specifični in odvisni od vrste raka in lokacije tumorjev, pri razširjeni maligni bolezni pa z splošno prizadetostjo organizma razvijejo sistemski simptomi in znaki. Ti so močno povezani s procesom kroničnega systemskega odgovora, ki je ena od glavnih značilnosti napredovale maligne bolezni. Povzroči ga odziv imunskega sistema na infiltracijo tumorskih celic. Med vnetnim odzivom imunski sistem in tumorske celice medsebojno delujejo in izločajo prosvetne citokine, tumorske





Slika 1: Učinkovanje kanabinoidov pri malignih boleznih (s prekinjeno črto in »*« so označeni učinki, na katere kažejo raziskave, a za njih ni dovolj kliničnih dokazov za uporabo v klinični praksi) (4).

Figure 1: Effects of cannabinoids on malignant diseases (the dashed line and “*” denotes the effects which are shown by research, but for which there is insufficient evidence for use in clinical practice) (4).

celice pa prokahetične citokine. Posledica odziva je poleg pojava raznolikih številnih simptomov tudi pospešena tumorska rast. Na povezavo med vnetjem in simptomi kaže več kliničnih raziskav. Vnetje ima bistveno vlogo pri nastanku rakave bolečine, vnetni citokini poškodujejo živčna vlakna, okvarijo aktivnost nevrotansmitterjev in nociceptivnih centrov. Vpliv na sistemsko kronično vnetje je pomemben mehanizem delovanja kanabinoidov pri rakavi bolezni (5).

Simptomi napredovale bolezni se ne pojavljajo izolirano, temveč v skupinah (angl. clusters) in so v medsebojni odvisnosti. Tako na primer bolečino spremlja kronična utrujenost in poslabševanje funkcijskega stanja, izguba telesne teže, žalost, strah, depresija in prizadeta kognitivna sposobnost (6).

Za obvladovanje simptomov je ob ostali obravnavi ključno tudi zdravljenje z zdravili, v katero se vključujejo tudi kana-

binoidi. Kanabinoidi na simptome vplivajo preko delovanja na centralni živčni sistem in z modulacijo vnetnega odziva. Lajšajo naslednje simptome maligne bolezni:

• **kronična rakava bolečina,**

rakava bolečina je specifična entiteta, veliko vlogo ima nevropatska bolečina in učinki vnetnih citokinov na CŽS. Dosedanje raziskave in izkušnje kažejo na sinergizem kanabinoidov z opioidi:

- večanje analgetičnega učinka, ko opioidom dodamo kanabinoide
- ob dodajanju kanabinoidov enak terapevtski učinek pri manjši dozi opioidov, tako boljše preprečevanje tolerance in manjši neželeni učinki opioidov.
- uspešno lajšanje na opioide refraktorne bolečine (bolečine, pri kateri opioidi niso več učinkoviti) (7).

• **nevropsihološke motnje:**

lajšanje tesnobe (anksioznosti), odmaknjenost do obstoječih simptomov bolezni, izboljšave pri motnjah

spanja, lajšanje posttravmatske stresne motnje, splošno boljše počutje (sprememba razpoloženja) (6).

- **motnje prehranjevanja**

slabost, bruhanje, izguba apetita in/ali telesne teže (sindrom anoreksija – kaheksija)

Tudi pri zdravljenju teh simptomov kažejo kanabinoidi največjo korist v kombinaciji s standardnimi antiemetiki in stimulatorji apetita (8).

- **Ostali simptomi:** srbež kože (holostatični in paraneoplastični srbež) in stranski učinki tarčnih zdravil v koži in podkožju (6).

Raziskave in izkušnje iz tujine (9) kažejo na največjo korist pri bolnikih z več simptomi hkrati, posledično so pri takih tudi največkrat indicirani. Tu se kanabinoidi tudi razlikujejo od večine obstoječih zdravil, ki se praviloma predpisujejo za eno točno določeno indikacijo.

Glede na trenutne dokaze o fizioloških in kliničnih učinkih THC in kanabidiola (CBD) je smiselna uporaba farmacevtskih preparatov, ki vsebujejo oba kanabinoida, saj ima kombinacija močnejši terapevtski učinek in manjše neželene učinke kot vsak kanabinoid posamezno. CBD namreč antagonizira nekatere psihoaktivne učinke in tahikardijo povzročene s THC, učinkuje pa sinergistično z antiemetičnim in analgetičnim učinkom (3, 10).

Dosedanje raziskave kažejo, da imamo za večino simptomov že zdravila, ki imajo močnejši učinek kot kanabinoidi, a dodatek kanabinoidov v terapijo mnogokrat ojača ta učinek ali pa omogoči enak učinek ob zmanjšanju doze standardnega zdravila in posledično zmanjša neželene učinke. Tako zdravila na osnovi kanabinoidov po strokovnih priporočilih niso zdravila prve izbire, uporabljamo pa jih pri izbrani skupini bolnikov z več simptomi hkrati:

- kot dopolnilo k uveljavljenim zdravilom (angl. add-on therapy) za bolnike na standardnem zdravljenju z neobvladljivimi simptomi ali
- kot drugo možnost, če uveljavljeno zdravilo povzroči nesprejemljive neželene učinke (11, 12).

2.2 PROTITUMORSKO ZDRAVLJENJE

Dokazano je, da ima tumorsko tkivo pri nekaterih vrstah raka (gliomi, rak dojke, rak prostate, rak debelega črevesa in danke itd.) velikokrat čezmerno izražene receptorje CB1 in CB2, več kot zdrava tkiva. To pomeni, da imajo kanabinoidi veliko razpoložljivih prijemališč v rakavih tkivih in s tem omogočeno delovanje. Raziskave *in vitro* in na živalih kažejo, da aktivacija kanabinoidnih receptorjev na tumorskih celicah lahko:

- ima protiproliferativno delovanje,
- povzroča apoptozo rakavih celic in

- preprečuje neovaskularizacijo (antiangiogeni učinek)
- zmanjšujejo metastatsko aktivnost.

Tudi pri protitumorskem delovanju se je pokazal sinergizem z nekaterimi standardnimi citostatiki (13).

Doslej so bile izvedene večinoma le predklinične študije zdravljenja raka s kanabinoidi. Raziskave na celicah pljučnega raka na podganah so pokazale precejšnje zmanjšanje rakavih tumorjev in njihovih zasevkov *in vivo*. Izvedena je bila le ena študija na ljudeh, in sicer na 9 pacientih z recidivnimi gliomi, pri katerih standardno zdravljenje ni bilo več učinkovito. Zmanjševanje tumorja je bilo dokazano pri 2 bolnikih (14).

Raziskave protitumorskega delovanja kanabinoidov so še vedno zelo pomanjkljive. Tudi med raziskavami *in vitro* in na živalih ni medsebojne konsistence, večina je proučevala učinke samo enega izoliranega kanabinoida, skoraj vedno THC. Novejše študije vedno bolj kažejo na izjemno pomembno medsebojno učinkovanje različnih kanabinoidov, tudi pri anitumorskem delovanju.

Za uporabo kanabinoidov kot protitumorsko zdravilo je trenutno v klinični praksi še premalo dokazov. Zaradi obetavnih predkliničnih izsledkov pa je pričakovati, da se bo število kliničnih raziskav močno povečalo v prihodnjih letih, trenutno jih nekaj že poteka.

Kljub obetavnim rezultatom raziskav pa so pričakovanja o čudežnih učinkih kanabinoidov nerealna. Tudi če klinične študije pokažejo terapevtski učinek pri ljudeh, kanabinoidi niso čudežno zdravilo za raka. Zaradi izjemno različne sestave celic med različnimi vrstami raka, med posameznimi tumorji, ter celo znotraj posameznega tumorja, tudi kanabinoidi, tako kot vsa druga sistemska onkološka zdravila, ne bodo delovali na vse vrste raka in ne pri vseh bolnikih. Kanabinoidi ne morejo nadomestiti standardnega kombiniranega onkološkega zdravljenja (kirurgija, sistemska terapija, obsevanje). Največja nevarnost pri uporabi kanabinoidov je, da bolnik onkološko zdravljenje ozdravljivih rakov nadomesti s samozdravljenjem s pripravki iz konoplje (npr. hašiševno olje), saj vsak odlog zdravljenja bistveno zmanjša možnost za ozdravitev (15 - 17).

2.3 VARNOSTNI PROFIL:

Večina raziskav o varnosti kanabinoidov se osredotoča na THC, ponavadi v kontekstu rekreativne uporabe, ne medicinske uporabe.

- **Neželeni učinki:** Akutni zapleti so odvisni od odmerka in načeloma izzvenijo v 1–3 dneh:



- pretirana sedacija ali euforija, strah, spremenjene zaznave, depresija, halucinacije, izguba kontrole,
- suha usta, neželeni gibi, šibkost, nejasen govor, povišan utrip, znižan krvni tlak,
- slabost, glavobol.

Pri večjih odmerkih se večja intenziteta neželenih učinkov, pri prevelikih dozah se lahko pojavijo strah, tesnoba, palpitacije.

- **Toksičnost:** Smrtni odmerek za THC je ocenjen na 30 mg/kg telesne teže, kar za nekaj stokrat presega terapevtske odmerke.
- **Kontraindikacije:** uporabo psihoaktivnih kanabinoidov (THC) povezujemo s poslabšanjem psihičnih stanj. Prav tako THC vpliva na frekvenco srca in krvni pritisk. Tako odsvetujemo uporabo pri ljudeh s psihozami in pri srčnih bolnikih. Oba učinka se zmanjšata ob sočasni uporabi CBD.
 - Zaradi raziskav, ki kažejo negativen vpliv na razvoj možganov, je uporaba psihoaktivnih kanabinoidov (npr. THC) pri otrocih in mladostnikih kontraindicirana, kar ne velja za kanabinoide, ki nimajo psihoaktivnih učinkov (npr. CBD).
- **Zasvojljivost:** Možnost za razvoj odvisnosti je pri rednih uporabnikih ocenjena na 9 odstotkov (pri tobaku 32 odstotkov, alkoholu 15 odstotkov, heroinu 23 odstotkov, kokainu 17 odstotkov) (18).

Trenutno v onkologiji uporabljamo kanabinoide skoraj izključno pri bolnikih z kratkim predvidenim preživetjem, pri teh so dolgoročni neželeni učinki in nevarnost nastanka odvisnosti manj pomembni.

3 TUJINA: UPORABA IN DOSEDANJE IZKUŠNJE

Skupaj s širjenjem novih znanj o konoplji in njenih pozitivnih in negativnih učinkih se eksponentno večja število držav, ki dovoljuje uporabo kanabinoidov in medicinske konoplje v medicini. Vodilni na tem področju so trenutno v Izraelu in na Nizozemskem, izredno hitro pa se razvija tudi uporaba v Združenih državah Amerike, kar bo verjetno imelo pomemben vpliv na razvoj v drugih državah zahodnega sveta.

Razvoj uporabe poteka prek uporabe sinteznih kanabinoidov in fitokanabinoidov do uporabe medicinske konoplje. Razlogov za to je več: konoplja poleg THC in CBD vsebuje več kot 60 bioaktivnih kanabinoidov, od katerih

večina kaže terapevtski potencial za določene indikacije, poleg tega vedno bolj v ospredje prihaja pomembna vloga medsebojnega učinkovanja različnih kanabinoidov. Le za nekaj od teh kanabinoidov so na voljo sintezni analogi. Poleg tega pri sintezni izdelavi nastajajo manj učinkovite oblike kanabinoidov, kar večja terapevtsko dozo in s tem verjetnost neželenih učinkov. Ne nazadnje je tu cena, saj je pridelava medicinske konoplje neprimerljivo cenejša kot izdelava sinteznih analogov ali rastlinskih izvlečkov. Uporaba medicinske konoplje, ki ustreza zahtevanim farmacevtskim standardom, je predpisana na zdravniški recept. Število držav, ki dovoljujejo predpisovanje medicinske konoplje, se povečuje.

Enega najbolj razvitih sistemov za predpisovanje medicinske konoplje in posledično največ izkušenj imajo v Izraelu. Tam imajo dovoljenje za predpisovanje medicinske konoplje posebej pooblašteni zdravniki, konopljo pa izdajajo licencirani pridelovalci, ki za različne indikacije pridelujejo različne sorte z različnimi, znanimi vsebnostmi THC in CBD.(9)

4 SLOVENIJA

4.1 ZAKONODAJA

V Sloveniji je bila konoplja razvrščena na seznam rastlin in snovi, ki so zelo nevarne za zdravje in se ne uporabljajo v medicini (zakon in uredba), vse do spremembe Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, ki je bila sprejeta na Vladi RS dne 19. 6. 2014. S to spremembo uredbe je bil tetrahidrokanabinol (THC - fitokanabinoid in njegov sintezni analog) razvrščen iz prve skupine prepovedanih drog v drugo skupino, zaradi česar je bilo izdano dovoljenje za uporabo zdravil na osnovi psihoaktivnih kanabinoidov (THC). Nepsihostimulativni, periferno delujoči kanabidiol (CBD) ne sodi v skupino prepovedanih učinkovin, zato je pri njegovi uporabi treba upoštevati zakonodajo s področja drugih zdravil. Marca 2016 je prišla v veljavo Uredba spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, po kateri je po novem v medicini dovoljena tudi uporaba rastlinskih kanabinoidov. (19)

Od lani sta v Sloveniji na voljo sintezna CBD in THC. Obe zdravili se predpisujeta v obliki magistralnega recepta, kot peroralne kapljice. V procesu registracije so zdravila z rastlinskimi kanabinoidi

Odziv na spremembo zakonodaje

V zdravniških krogih sprememba uredbe ni bila posebno odmevna: dosegljivi niso nobeni napotki, kdo natančno lahko predpisuje zdravila s kanabinoidi; ali je to dovoljeno vsakemu zdravniku že na primarni ravni ali samo znotraj določenih terciarnih institucij. Strokovnih priporočil (indikacij, kontraindikacij, doz, neželenih učinkov) za njihovo uporabo ni.

Znanje zdravnikov in ostalih zdravstvenih delavcev o endokannabinoidnem sistemu in kanabinoidih je še vedno pomanjkljivo. Na to temo ni nobenega sistematičnega izobraževanja, prav tako je tema le površno pokrita ali celo odsotna v programih medicinskih in zdravstvenih fakultet. V anketi, izvedeni med zdravstvenimi delavci 2015 jih je več kot 90 % odgovorilo, da na tem področju potrebujejo več znanja (20). Zdravniki so zato v dobronamerni zaskrbljenosti glede možne nevarnosti neželenih učinkov zadržani do predpisovanja kanabinoidnih zdravil. Posamezni zdravniki tudi menijo, da je uvajanje kanabinoidnih zdravil nepotrebno, ker so na voljo druga, prav tako učinkovita zdravila. Pri tem so spregledani neželeni učinki teh zdravil, ki so velikokrat veliko hujši kot pri kanabinoidih. Poleg tega pri hudih kroničnih boleznih praktično nobeno zdravilo ni učinkovito pri vseh bolnikih z določeno indikacijo, zato so zelo pomembna tudi zdravila drugega reda in dopolnilna zdravila.

Zaradi nedostopnosti kanabinoidov in napačnih informacij o čudežnih zdravilnih učinkih konoplje je v zadnjih letih ogromen porast bolnikov, ki za zdravljenje bodisi pridobivajo izdelke iz konoplje od različnih zdravilcev, bodisi jih pridobivajo sami. Taki pripravki imajo neznane vrednosti kanabinoidov, njihova vsebnost lahko izredno niha. Njihovi uporabi lahko delno pripišemo tudi porast zastrupitev s THC v Sloveniji. Poleg tega pridelava takih pripravkov ni nikakor nadzorovana, vsebujejo lahko nevarne snovi (pesticidi, plesni...). Bolniki zaradi neznanja in odklonilnega odnosa zdravnikov do konoplje in kanabinoidov dobivajo od zdravilcev tudi informacije o kanabinoidih, ki (tudi zaradi finančnega interesa) velikokrat prihajajo v obliki trditve o posameznem konopljinem pripravku kot čudežnem zdravilu, skupaj z nasveti o zavračanju uradne medicine.

Stvari se na tem področju sicer vedno hitreje izboljšujejo, kar se kaže kot rast objav strokovnih in poljudnih člankov o kanabinoidih, števila predavanj in posvetov in kot ustanavljanje odborov in organizacij, ki se ukvarjajo s to tematiko.

4.2 UPORABA V MEDICINI

Zdravila iz kanabinoidov od sprejetja uredbe in registracije sinteznih analogov kanabinoidov uporabljamo predvsem na terciarnih ustanovah: na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) ter na Nevrološki in Pediatrični kliniki UKC Ljubljana.

Na OI smo od spremembe zakonodaje izdelali interni operativni protokol za predpisovanje kanabinoidov, katerega namen je ugotavljanje učinkovitosti, terapevtske doze, neželenih učinkov.

Predpisovanje je indicirano pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo z več simptomi hkrati in težje obvladljivimi simptomi. Simptomi, ki jih zdravimo s kanabinoidi, so kronična bolečina, nevropsihološke motnje (tesnoba, motnje spanja) in drugi simptomi (slabost, bruhanje, izguba telesne teže, apetita (anoreksija/kaheksija)).

Pred uvedbo bolniku ugotovimo in stopenjsko ocenimo prisotne simptome in splošno stanje bolnika (Edmontonova stopenjska lestvica simptomov, ocena funkcijskega stanja, indeks telesne teže), napravimo krvne preiskave za ugotavljanje prisotnosti sistemskega vnetja (C-reaktivni protein in albumini).

Predpisujemo kombinacijo sinteznega THC in sinteznega CBD v razmerju 1:1 v kapljicah (1 gtt = 0,25 mg THC + 0,25 mg CBD). Terapevtski odmerek se določi s titracijo.

ALI STE VEDELI?

- Konoplja vsebuje več kot 60 različnih kanabinoidov, ki na različne načine delujejo na kanabinoidne receptorje v človeškem telesu, le nekateri izmed njih pa so psihoaktivni.
- Izredno pomembno se kaže medsebojno delovanje posameznih kanabinoidov. CBD npr. skupaj s THC zmanjša neželene psihoaktivne učinke slednjega in poveča učinkovitost zdravljenja.
- Kanabinoidi kažejo sinergizem z mnogimi zdravili, ki so v uporabi, npr. z antiemetiki, analgetiki in spodbujevalci apetita, saj delujejo na nove tarče, ki jih obstoječa zdravila ne izkoriščajo.
- Raziskave kažejo, da kanabinoidi lahko povzročijo propad rakavih celic in omejijo njihovo sposobnost širjenja. Kanabinoidni receptorji na rakavih celicah so tako ena od bodočih možnih tarč za zdravljenje raka.
- Rastlinski kanabinoidi so učinkovitejši in imajo manj neželenih učinkov kot sintezni (prisotnost neučinkovitih izomerov, neželeni učinki metabolitov).



Sledimo učinkom terapije s ponovno oceno bolnikovega stanja z istimi preiskavami kot pred uvedbo, ter s sledenjem neželenih učinkov (17).

5 SKLEP

Kanabinoidi si vedno hitreje vtirajo pot v uradno medicino, a morajo zato premagovati stigmo nevarnega, neunčinkovitega mamila, ki je nastala v več desetletjih obravnave v kontekstu rekreativne uporabe. V onkologiji je že dokazana korist za simptomatsko zdravljenje, v ta namen se uspešno uporabljajo v tujini in tudi že v Sloveniji. Za uporabo kanabinoidov kot protitumorskega zdravila je še premalo dokazov. Vsekakor pa vsaj v Sloveniji zanimanje laične javnosti in potencialnih uporabnikov močno prehitava stroko. Ključno je v prihodnosti zagotoviti, da bo bolnik od svojega zdravnika in drugih zdravstvenih delavcev lahko dobil z dokazi podprte podatke o kanabinoidih, saj se v nasprotnem obračajo k potencialno škodljivemu samozdravljenju, manjša pa se zaupanje v uradno medicino.

6 LITERATURA

- Munson AE, Harris LS, Friedman MA et al. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55(3): 597-602.
- Howard P, Twycross R, Shuster J et al.: Cannabinoids, *Therapeutic Review. J Pain Symptom Manage* 2013; 46(1): 142-9.
- Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006; 66(2): 234-246.
- Červek J, Červek M. Možnosti zdravljenja maligne bolezni s kanabinoidi. *Onkologija - tarčna zdravila: strokovno izpopolnjevanje magistrstov farmacije v letu 2015 (zbornik prispevkov). Lekarniška zbornica Slovenije, 2015*
- Laird BJ, McMillan DC, Fayers P et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist* 2013; 18(9): 1050-1055.
- Strouse T. Pot in Palliative Care: What We Need to Know. *J Palliat Med* 2015; 18(1): 7-10.
- Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(6):575-586.
- Lane M, Vogel CL, Ferguson J et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6(6): 352-359.
- Waissengrin B, Urban D, Leshem Y et al. Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49(2): 223-230.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(2): 167-179.
- Wilkie G, Sakr B, Rizack T. Medical Marijuana Use in Oncology: A Review. *JAMA Oncol* 2016; doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0155 [Epub ahead of print].
- Twycross R, Wilcock A, Howard P. *Palliative Care Formulary, fifth edition, 2014.*
- Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget* 2014; 5(15): 5852-5872.
- Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C et al. A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006; 95(2): 197-203.
- Preet A, Qamri Z, Nasser MW et al. Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(1): 65-75.
- Rocha FC, Dos Santos Júnior JG, Stefano SC et al. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol* 2014; 116(1): 11-24.
- Ramer R, Hinz B. New insights into antimetastatic and antiangiogenic effects of cannabinoids. *Int Rev Cell Mol Biol* 2015; 314: 43-116.
- Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, et al. *Marijuana Dependence and Its Treatment. Addiction Science & Clinical Practice* 2007; 4(1): 4-16.
- Uredba o spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, *Uradni list RS, št. 22/2016.*
- Červek J, Krek M, Zlodej N, et al. *Cannabinoids and Medicinal Cannabis in Slovenia: Legislation, Science and Medical Practice, Palliative Medicine* 2016 (in press).

MAGISTRALNI PRIPRAVKI S KANABINOIDI Z VIDIKA TEHNOLOGIJE

EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS WITH CANNABINOIDS IN TERMS OF TECHNOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Simona Mitrovič, mag. farm., spec.

Lekarna UKC Ljubljana,
Zaloška cesta 7 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
simona.mitrovic@kclj.si

1 UVOD

Moderni farmakološki pristop h kanabinoidom se začne leta 1964 z odkritjem, da gre učinke konoplje predpisati predvsem njegovi glavni sestavini $\text{-(-)trans-}\Delta\text{9-tetrahydrokanabinolu (THC)}$; temu je sledilo odkritje receptorjev za to snov in nato še endogenih ligandov za te receptorje – endokanabinoidov. Tako je nastal koncept endokanabinoidnega sistema (1).

POVZETEK

V lekarnah pripravljamo magistralne pripravke z dronabinolom (THC), kanabidiolom (CBD) ali pripravke, ki vsebujejo kombinacijo obeh sintetičnih kanabinoidov. Magistralna zdravila s THC in/ali CBD se uporabljajo pri odraslih za lajšanje kroničnih bolečin, za odpravljanje slabosti ali bruhanja izzvanega s citostatiki ali pri nevrodegenerativnih boleznih. Kanabidiol 100 mg/ml pripravljamo za terapijo farmakorezistentnih epilepsij pri otrocih.

KLJUČNE BESEDE:

magistralni pripravki, kanabinoidi, kanabidiol, dronabinol

ABSTRACT

In pharmacies, extemporaneous preparation with dronabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are prepared. We are also preparing preparations containing a combination of two synthetic cannabinoids. Preparations with THC and/or CBD are used in adults for the relief of chronic pain, nausea and vomiting induced by cytostatic drugs or neurodegenerative diseases. Cannabidiol 100 mg/ml is prepared for the treatment of pediatric pharmacoresistant epilepsy.

KEYWORDS:

extemporaneous preparation, cannabinoids, cannabidiol, dronabinol

Konoplja se zaradi svojih mehanskih še bolj pa zaradi psihoaktivnih lastnosti, uporablja že stoletja. V medicinske namene pa se uporablja od antike naprej. Rastlina sodi v rod *Cannabis* in se pojavlja v treh vrstah: *Cannabis sativa*, *Cannabis Indica* in *Cannabis ruderalis*. Iz konoplje so identificirali najmanj 85 aktivnih snovi t.i. kanabinoidov. Odkritje receptorjev za derivate iz konoplje in endokanabinoidnega sistema je privedlo do številnih možnosti za terapevtsko uporabo kanabinoidov. Kanabinoidi so v širšem pomenu snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje in preko te povezave povzročajo svoje učinke. Glede na izvor ločimo tri vrste kanabinoidov: a) endokanabinoidi, ki se tvorijo v človeškem telesu in aktivirajo kanabinoidne receptorje; b) fitokanabinoidi so skupina terpenofenolnih spojin, ki so jih osamili iz konoplje (*Cannabis sativa L.*); c) sintetski kanabinoidi, ki so pridobljeni s sintezo (1).



ALI STE VEDELI?

- Prvi zapisi o uporabi kanabisa kot zdravila izvirajo iz 11. stoletja, ko ga je arabski učitelj al-Mayusi uporabil za preprečevanje epileptičnih napadov. Kanabis so kot antiepileptik ponovno uporabili leta 1840.
- Moderni farmakološki pristop h kanabinoidom se začne leta 1964 z odkritjem, da gre učinke konoplje predpisati predvsem njegovi glavni sestavini THC.
- Ker je dronabinol je psihoaktivna sestavina, so lahko testi za preverjanje zlorabe drog (iz urina, krvi, las) med zdravljenjem pozitivni do 4 tedne po prenehanju jemanja zdravila.
- Kanabidiol je glavni aktivni kanabinoid, ki je prisoten v konoplji in nima psihoaktivnih učinkov oziroma se ne uvršča med prepovedane droge.

Prvi zapisi o uporabi kanabisa kot zdravila izvirajo iz 11. stoletja, ko ga je arabski učitelj al-Mayusi uporabil za preprečevanje epileptičnih napadov. Kanabis so kot antiepileptik ponovno uporabili leta 1840. S kanabinoidi lahko zdravimo s citostatiki izzvano slabost in bruhanje, stimuliramo apetit, blažimo nevrološko bolečino in spastičnost pri multipli sklerozi ter bolečino pri bolnikih z rakom (1, 3).

V Evropi poteka 130 kliničnih študij, ki preučujejo učinke kanabinoidov. Največ kliničnih študij raziskuje vpliv kanabinoidov pri zdravljenju bolečine (80 študij), multiple skleroze (28 študij), posamezne pa učinkovitost kanabinoidov pri epilepsiji, Alzheimerjevi demenci, posttravmatskem stresu, anoreksiji, nevrozi in Huntingtonovi bolezni (1).

V lekarnah pripravljamo magistralne pripravke z dronabinolom (THC), kanabidiolom (CBD) ali pripravke, ki vsebujejo kombinacijo obeh sintetičnih kanabinoidov.

2 MAGISTRALNI PRIPRAVKI S KANABINOIDI

2.1 DRONABINOL

Dronabinol je mednarodno priznano ime za glavno učinkovino iz konoplje (*Cannabis sativa* L.). Kemijsko ime zanj je $\text{-(-)trans-}\Delta^9\text{-tetrahidrokanabinol}$ ali pogosto le THC (1).

Magistralno zdravilo z dronabinolom se v lekarnah izdeluje v obliki peroralnih kapljic z vsebnostjo 25 mg dronabinola/ml (2). Magistralni pripravek se uporablja za odpravljanje slabosti

in bruhanja, ki ga povzroča kemoterapija, kadar se bolnik ne odziva na konvencionalno zdravljenje, za izboljšanje apetita, pri kroničnih bolečinah, nevrodegenerativnih boleznih in psihiatričnih motnjah (3).

Dronabinol se predpisuje individualno, zato so glede odmerjanja lahko podana le splošna priporočila. Učinki in neželeni učinki se med posameznimi bolniki zelo razlikujejo. Zdravljenje je priporočljivo začeti z večernim odmerkom, in sicer 2–3 kapljice dronabinola (1,4–2,1 mg). Odmerek je treba titrirati dlje časa, odvisno od indikacije in opaženih učinkov. Dnevni odmerek se običajno razdeli na dva ali tri odmerke (3).

Pri prevelikem odmerku se povečajo psihomimetični in srčnožilni simptomi. Očitne spremembe razpoloženja (anksioznost, eforija) so pogosti znaki prekomernega odmerjanja zdravila. Znaki skrajno prevelikega odmerka so psihotične reakcije (halucinacije), napadi panike in globoka sedacija (3). Dronabinol lahko vpliva na pozornost, reakcijski čas in mišično koordinacijo. To velja še posebno na začetku zdravljenja zaradi povečevanja odmerka. Ker je dronabinol je psihoaktivna sestavina, so lahko testi za preverjanje zlorabe drog (iz urina, krvi, las) med zdravljenjem pozitivni do 4 tedne po prenehanju jemanja zdravila (3).

2.2 KANABIDIOL

Kanabidiol je glavni aktivni kanabinoid, ki je prisoten v konoplji in nima psihoaktivnih učinkov oziroma se ne uvršča med prepovedane droge (4). Njegovo kemijsko ime je $2\text{-}[(1R,6R)\text{-}6\text{-izopropenil-}3\text{-metilcikloheks-}2\text{-en-}1\text{-il}]\text{-}5\text{-pentilbenzene-}1,3\text{-diol}$.

Na kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike UKCLJ so se odločili za zdravljenje farmakorezistentnih epilepsij s CBD. Zdravljenje je namenjeno otrokom, ki kljub številnim poskusom zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili doživljajo pogoste epileptične napade, zlasti pri sindromih kot so določene oblike infantilnih epileptičnih encefalopatij, sindrom Dravet in Lennox-Gastaut sindrom (4 - 6). V kolikor je otrok na ketogeni dieti naj bi pričel z uvajanjem CBD 3 mesece po pričetku ketogene diete.

Zdravljenje poteka v obliki opazovalne raziskave odmerjanja in spremljanja neželenih učinkov.

Namen raziskave je:

1. Določiti spremembo pogostnosti epileptičnih napadov med uvajanjem in po uvedbi CBD v primerjavi s pogostnostjo epileptičnih napadov pred vstopom v raziskavo.
2. Določiti odmerek CBD-ja na telesno težo, ki bo prenosljiv in učinkovit (vsaj 50 % znižanje pogostnosti epileptičnih napadov) in
3. Skrbno spremljati in beležiti pojav neželenih učinkov.

V naši lekarni smo v aprilu 2014 pričeli z izdelavo peroralne raztopine kanabidiola v koncentraciji 100 mg/ml. Koncentracijo smo določili na osnovi protokola, ki so ga izoblikovali na kliničnem oddelku in glede na klinične študije, ki so v fazi testiranj (7, 8). Začetni odmerek CBD je 2-4 mg/kg telesne teže/dan, ki se zvišuje za 2 mg/kg tedensko do maksimalnega odmerka 16 mg/kg telesne teže na dan (4, 5). Glede na odmerke za enega otroka, v povprečju pripravimo za čas terapije 1 meseca od 50 ml do 150 ml raztopine.

2.3 KOMBINACIJA: DRONABINOL IN KANABIDIOL

Multipla skleroza je kronična progresivna bolezen, za katero so značilne demielinizacijske poškodbe v osrednem živčevju in zato izgube aksonov, smrt nevronov in sklerotični plaki. Rezultati študij so pokazali, da agonisti kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2 pomembno zmanjšajo vnetje in s tem zaščitijo nevrone pred propadom ter upočasnijo napredovanje bolezni. THC tudi zmanjša spastičnost pri mišjem modelu multiple skleroze. Klinično so preiskovali THC, CBD in dronabinol ter dokazali manj spastičnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo, kar je privedlo tudi do prvega zdravila, ki vsebuje kanabinoide rastlinskega izvora. Nadaljnje študije so dokazale ugoden vpliv CBD na zmanjšanje oksidativnega stresa (3). Trenutno poteka 24 študij, vključenih v bazo Clinical Trials, ki proučujejo vpliv kanabinoidov (kombinacija THC in CBD, dronabinol in THC) pri bolnikih z multiplo sklerozo. Cilji študije so zelo različni: od preučevanja dolgoročnih učinkov, vpliva na spastičnost, bolečino, kognitivne funkcije in razpoloženje (1).

Za potrebe bolnikov Nevrološke klinike UKCLJ smo nekajkrat magistralno na recept pripravili mešanico dronabinola in kanabidiola v koncentraciji THC 25 mg/ml in CBD 8,3 mg/ml. En odmerek oz. 0,3 ml raztopine je vseboval 7,5 mg THC in 2,5 mg CBD. Predpisano odmerjanje je bilo 0,3 ml dvakrat na dan.

Pripravek je bil predpisan za lajšanje spastičnosti in bolečine pri bolnikih z multiplo sklerozo.

3 IZDELAVA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV S DRONABINOLOM

Pri sobni temperaturi je dronabinol trdna, blede rumena do skoraj brezbarvna smola. Občutljiv je na oksidacijo in se ob stiku z zrakom v kratkem času na površini obarva vijolično-roza do rjavo. Po navodilih proizvajalca, to obar-

vanje nima pri običajnih časih priprave nobenega vpliva na kvaliteto pripravka (9). Substanca se nahaja v zrakotesni stekleni brizgi, ki je na koncu zatesnjena z zamaškom. Na tržišču je na voljo polnjenje po 250 mg ali 1 g (3).

Set za pripravo magistralnega pripravka vsebuje brizgo z dronabinolom in vehikel, ki so sestavi vsebuje srednjeveržne triglicerid v koncentraciji do 950 mg/ml. Olje vsebuje tudi dodatek antioksidanta L-askorbil palmitat (E304) v koncentraciji 0,5 mg/ml.

Raztopino dronabinola pripravimo tako, da v segreto olje (do 70° C) odmerimo ustrezno količino dronabinola, ki smo ga predhodno segreti. Preden pričnemo s segrevanjem dronabinola s steklene brizge odstranimo pokrovček in brizgo segrejemo s pomočjo sušilnika za lase. Pri segrevanju počasi povlečemo bat nazaj, da s tem preprečimo izhajanje substance iz brizge. Segrevamo približno 5 minut do 10 minut. Čas segrevanja je odvisen od sušilnika oziroma od nastavljene stopnje gretja. Zadostno segrevanje je potrebno, da dronabinol tvori kapljice in da preprečimo nastajanje niti. Po odmerjanju dronabinola pustimo brizgo stati dve minuti na batu, da se ohladi. Nato iz brizge iztisnimo preostali zrak in jo s pokrovčkom ponovno zatesnimo. S tem zagotovimo uporabnost preostalega dronabinola do roka uporabnosti (9).

Če je temperatura segrevanja prenizka se lahko neraztopljeni dronabinol prilepi na stene čaše. Na začetku raztapljanja se na površini olja tvorijo črte, nadaljujemo s segrevanjem in mešanjem raztopine. Ko nitk dronabinola ne vidimo več je le ta v celoti raztopljen. Še toplo raztopino prenesimo v kapalno stekleničko (9).

Proizvajalec navaja, da je dronabinol (ko je prekrit z oljem) veliko bolj stabilen in lahko uporabimo višjo temperature segrevanja (do 100° C) za doseganje ustrezne topnosti (9). Po navodilu proizvajalca je učinkovina stabilna 36 mesecev, oljna raztopina 6 mesecev oz. 3 mesece po prvem odprtju. Raztopina mora biti zaščitena pred svetlobo. Oljno raztopino po pripravi do začetka uporabe shranjujemo pri temperaturi 2 do 8 °C. Po prvem odprtju pa pri sobni temperaturi do 25 °C (9).

4 IZDELAVA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV S KANABIDILOM

Kanabidiol je bel do rumen prah, topen v srednjeveržnih trigliceridih. Substanca se nahaja v pakiranju po 1 g ali 10 g in jo hranimo pri sobni temperaturi do 25° C ali pri temperaturi 2° C do 8° C.



Za pripravo raztopine kanabidiola 100 mg/ml nismo dobili posebnih navodil proizvajalca, zato smo v Lekarni UKCL postopek priredili glede na proizvajalčeve teste stabilnosti, kjer je navedeno, da je 5 odstotna raztopina kanabidiola stabilna tri tedne pri temperaturi 55° C (10). Oljno raztopino pripravimo tako, da kanabidiol med segrevanjem in mešanjem raztopimo v srednjeveržnih trigliceridih. Trenutno na tržišču ni srednjeveržnih trigliceridov z dodatkom antioksidanta (enak pripravek kot je na voljo v dronabinol setu) v večjem pakiranju kot 50 ml, zato pri pripravi uporabljamo klasične srednjeveržne trigliceride brez dodatkov. Najbolje je, da pripravek segrevamo med mešanjem na magnetnem mešalu. Najprej mešamo 20 minut na sobni temperaturi, saj se bo skoraj ves kanabidiol raztopil. Nato nastavimo temperaturo na 30 °C (temperaturo smo v Lekarni UKCL določili eksperimentalno) in med 30 minutnim mešanjem raztopimo še preostale skupke učinkovine.

Ker v literaturi oz. od proizvajalcev nismo dobili nobenih podatkov glede stabilnosti, smo rok uporabnosti postavili 1 mesec. Ena steklenička oz. 50 ml raztopine zadostuje povprečno za čas terapije 10 dni. Oljno raztopino shranjujemo pri temperaturi do 25° C, zaščiteno pred svetlobo.

5 IZDELAVA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV Z DRONABINOLOM IN KANABIDILOM

Pri pripravi mešanice dronabinola in kanabidiola združimo oba postopka priprave. Oljno raztopino pripravimo tako, da dronabinol in kanabidiol med segrevanjem in mešanjem raztopimo v srednjeveržnih trigliceridih. V segreto olje na do 70° C natehtamo ustrežno količino segretega dronabinola in nadaljujemo s segrevanjem ter mešanjem, da se dronabinol raztopi. Nato nastavimo temperaturo na 30 °C in med mešanjem raztopimo še kanabidiol. Ker v literaturi oz. od proizvajalcev nismo dobili nobenih podatkov glede stabilnosti mešanice obeh kanabinoidov, smo rok uporabnosti postavili 1 mesec. Oljno raztopino shranjujemo pri temperaturi do 25° C, zaščiteno pred svetlobo.

6 SKLEP

Magistralna priprava zdravil je pomemben del lekarniške dejavnosti saj omogoča, da se z ustrežno farmacevtsko

obliko in jakostjo pripravka usmerimo k individualizaciji terapije za posameznega bolnika. Za varnost in kakovost magistralnega zdravila je odgovoren farmacevt, ki mora pred pripravo zdravila opraviti tudi oceno tveganja. Pri tem mora upoštevati vse dejavnike, ki lahko vplivajo na učinkovitost, kakovost, stabilnost in varnost pripravka.

Pri odločitvi za uporabo magistralnega pripravka, ki nima dovoljenja za promet, se morajo vsi udeleženi zdravstveni delavci (zdravnik, ki predpiše pripravek in farmacevt, ki bo pripravil pripravek) zavedati svoje odgovornosti do bolnika. Potrebe bolnika oziroma specifične skupine bolnikov so različne in samo z individualnim izborom terapije lahko zdravniki skupaj s farmacevti omogočijo ustrezno zdravljenje.

7 LITERATURA

1. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M et al. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 456–71.
2. Ölige Dronabinol-Tropfen 2,5 %. DAC/NRF 2008; 22.8.
3. Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Dronabinol. Lenis farmacevtska d.o.o.; 2013. p 1-2.
4. Devinsky O, Cilio MR, Cross H et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55(6): 791-802.
5. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure* 2016; 35: 41-4.
6. Devinsky O, Marsh E, Friedman D et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(3): 270-8.
7. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2015 [cited 7.3.2016]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda(MD): National library of Medicine (US), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560>. Dostop: 07-03-2016.
8. A Double Blind, Placebo Controlled Two-part Study to Investigate the Dose-ranging Safety and Pharmacokinetics, Followed by the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. 2014 [cited 11.4.2016]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda(MD): national Library of medicine (US), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091206>. Dostop: 11-04-2016.
9. Navodilo za pripravo Dronabinol, Lenis farmacevtska d. o. o. 2013.
10. Stability test of Cannabidiol (CBD) 2,5% at 55° C. STI Pharma; 2012. Report No.: Contract No.

REGULATORNI VIDIK PREDPISOVANJA KANABINOIDOV PRESCRIBING OF CANNABINOIDS – A REGULATORY VIEW

AVTOR / AUTHOR:

dr. Andreja Čufar, mag. farm., spec.

JAZMP,

Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

andreja.cufar@jazmp.si

1 UVOD

Konoplja s svojimi kontroverznimi značilnostmi, ki jo po eni strani uvrščajo med prepovedane droge in po drugi med zdravila, vedno znova privlači tako laično kot strokovno javnost. Konoplja vsebuje okoli 70 različnih psihoaktivnih spojin, katerih delovanje v možganih in telesu je še vedno v mnogih pogledih skrivnost (1). Njene škodljive učinke v primerjavi s koristmi so proučevali v številnih študijah, ki z izjemo zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet, večinoma dajejo šibke znanstvene podlage za uporabo v medicini, zlasti kar zadeva rastlino in njene dele (2). Tudi predpisovanje **avtoriziranih** zdravil s **kanabinoidi** je razmeroma redko, saj obstajajo na terapevtskih področjih, kjer naj bi se uporabljali pripravki s kanabinoidi, druga, te-

POVZETEK

Konoplja se po eni strani uvršča med prepovedane droge in po drugi med zdravila. Vsebuje okoli 70 različnih psihoaktivnih spojin, katerih delovanje še vedno ni popolnoma razjasnjeno. Mednarodni pravni okvir na področju prepovedanih drog predstavljajo konvencije Združenih narodov in sicer t.i. Enotna konvencija o mamilih iz leta 1961, dopolnjena leta 1972, Konvencija o psihotropnih snoveh iz leta 1971 in Konvencija o preprečevanju nedovoljenega prometa z mamili in psihotropnimi snovmi iz leta 1988. Države članice Evropske unije razvrščajo droge in predhodne sestavine v skladu z navedenimi tremi konvencijami. V okviru svojih nacionalnih zakonodaj države članice na različne načine podrobneje urejajo področje prepovedanih drog in s tem omogočajo njihovo uporabo v medicinske namene oziroma preprečujejo njihovo potencialno zlorabo. V Sloveniji dopolnjena Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog daje podlago za dostopnost zdravil z izoliranim ali sintezno pridobljenim 9-tetrahidrokanabinolom, zdravil z nabilonom in zdravil z ekstrakti iz konoplje, vključno s tinkturami, uravnanimi oz. standardiziranimi na delta-9-tetrahidrokanabinol. Na podlagi te uredbe je mogoče izdelovati tudi magistralna in galenska zdravila iz navedenih učinkovin.

KLJUČNE BESEDE:

medicinska konoplja, tetrahidrokanabinol, konvencija Združenih narodov, uredba o prepovedanih drogah

ABSTRACT

Cannabis is one of the most popular drugs on the one side and a medicinal product on the other. It contains about 70 different psychoactive compounds, whose function is still not fully understood. International legal framework in the field of illicit drugs is defined by three United Nations Conventions, namely the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, amended in 1972, the Convention on Psychotropic Substances, 1971 and the Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988. The European Union Member States classify drugs and precursors in accordance with these three conventions. Within



the framework of their national laws, the Member States regulate the scope of illicit drugs in different ways in detail, thereby enabling their medical use and preventing their potential abuse at the same time. In Slovenia, recently amended Regulation on the classification of illicit drugs enables the availability of medicines with isolated or synthesized 9 - tetrahydrocannabinol, nabilone, and medicines with extracts from cannabis, including tinctures, standardized to delta-9-tetrahydrocannabinol. Based on this regulation pharmacists can also compound magistral and galenic medicines from those substances.

KEYWORDS:

medicinal cannabis, tetrahydrocannabinol, United Nations Convention, Regulation on the classification of illicit drugs

rapevtsko uspešnejša zdravila z manj neželenimi učinki (3). V nekaterih okoljih je njena medicinska uporaba široko sprejeta, drugod obstajajo resni pomisleki.

2 PRIPRAVKI Z MEDICINSKO KONOPLJO IN KANABINOIDI

Izraz "medicinska konoplja" vključuje številne različne pojavne oblike zdravila, ki imajo lahko različen pravni in medicinski status (3). Med pojavnimi oblikami poznamo:

1. rastlino konoplje in smolo - katerikoli del rastline *Cannabis sativa L.* ali smole pridobljene iz vršičkov rastline;
2. ekstrakt konoplje - kakršenkoli ekstrakt, običajno oljni, pridobljen iz rastline, znan tudi kot hašišovo olje, in vsak pripravek, sestavljen iz njega;
3. kanabinoidi - razred kemičnih spojin, ki imajo značilen kanabinoidni skelet. V naravi se kanabinoidi pojavljajo v konoplji, ki vsebuje več kot 70 kanabinoidov. Kanabinoidi vključujejo:
 - tetrahidrokanabinol (THC), skupina izomernih spojin, med katerimi je najbolj znan (-)-trans-delta-9-THC, katerega mednarodno nelastniško ime je dronabinol.
 - nabilon je sintetični kanabinoid, ki se v naravi ne pojavlja;
 - drugi naravni kanabinoidi, ki naj ne bi imeli psihotropnega delovanja, kot so kanabidiol, kanabinol, kanabikromen in kanabigerol.

Navedene spojine se vgrajujejo v različne farmacevtske oblike: pršilo, kapsule, očne kapljice.

Na svetovnem trgu obstaja nekaj zdravil z dovoljenjem za promet, ki vsebujejo konopljo oziroma njene derivate.

Sintetični dronabinol je dosegljiv v obliki kapsul v zdravilu, ki je na trgu v nekaterih državah izven Evropske Unije (EU), nabilon je prav tako na voljo v obliki kapsul in sicer se trži v državah EU in izven v zdravilih dveh različnih blagovnih znamk (3). Poleg teh dveh je v nekaterih državah EU dosegljivo še zdravilo v obliki oralnega pršila, ki vsebuje dva ekstrakta konoplje in sicer enega, ki je uravnan na THC in drugega, ki je uravnan na kanabidiol (3).

3 ZAKONODAJNI OKVIR PREDPISOVANJA IN UPORABE ZDRAVIL S KANABINOIDI

3.1 MEDNARODNI PRAVNI OKVIR

Mednarodni pravni okvir na področju prepovedanih drog predstavljajo konvencije Združenih narodov (ZN) in sicer t.i. Enotna konvencija o mamilih iz leta 1961, dopolnjena leta 1972, Konvencija o psihotropnih snoveh iz leta 1971 in Konvencija o preprečevanju nedovoljenega prometa z mamili in psihotropnimi snovmi iz leta 1988 (4, 5). Podpisnice, med njimi tudi Slovenija (v okviru bivše Jugoslavije), lahko na svojem področju uvedejo strožje predpise ali postopke, če so po njihovem mnenju potrebni ali zaželeni za zaščito javnega zdravja. Enotna konvencija določa štiri sezname, v katere se uvrščajo snovi glede na njihov potencial za zlorabo in glede na njihovo tveganje za javno zdravje in socialno blaginjo. Vsaka snov mora biti navedena v seznamu I ali seznamu II. Za snovi, ki so navedene v seznamu I, veljajo vsi ukrepi za nadzor nad mamili, ki so predpisani z Enotno konvencijo, medtem ko za snovi s seznamom II (na katerem je na primer kodein) ne veljajo nekatere omejitve glede količin, ki so lahko na zalogi pri ustanovah, ki izvajajo trženje in nekatere omejitve glede predpisovanja na recept in izdajanja. Pripravki so navedeni v seznamu III, snovi pa so lahko dodatno navedene v Seznamu IV. Za te veljajo še dodatni ukrepi, če se za njih odloči posamezna država. Za nekatere snovi, med katerimi je tudi konoplja, Enotna konvencija prepisuje še dodatne ukrepe. Konoplja in konopljna smola sta razvrščeni v seznamu I in IV Enotne konvencije iz leta 1961. Ekstrakti in tinkture iz konoplje so razvrščeni v seznam I te konvencije. THC je naveden v seznamu I konvencije iz leta 1971 o psihotropnih snoveh, delta-9-THC in njegove stereokemične izomere, vključno

z dronabinolom so navedene v prilogi II te konvencije. Nabilon, sintetični kanabinoid, je sicer derivat THC, ne pa stereokemijska izomera delta-9-THC in zato v mednarodnem pravu (konvencijah ZN) ni nadzorovan. Za liste konoplje veljajo le določeni člani konvencije iz 1961 leta, ker imajo razmeroma nizko vsebnost THC in zato majhen potencial tveganja za zlorabe. Semena in celotna rastlina pa prav tako niso nadzorovani (4).

3.2 EVROPSKA ZAKONODAJA

Države članice EU razvrščajo droge in predhodne sestavine v skladu z navedenimi tremi konvencijami ZN (UN61, UN71 in UN88) in s tem nadzirajo njihovo legitimno znanstveno in medicinsko uporabo ob upoštevanju posebnih tveganj za javno zdravje ali zdravje posameznika (5).

Pravni okvir EU v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini določa Direktiva 2001/83/ES s svojimi spremembami in dopolnitvami. Zdravila s kanabinoidi, ki so pridobila dovoljenje za promet v skladu s to direktivo, so dostopna v državah članicah EU, če to omogočajo nacionalni predpisi glede uporabe kanabinoidov kot prepovedanih drog. Direktiva se uporablja za industrijsko izdelana zdravila, ne pa tudi za magistralna in galensko izdelana zdravila, kot tudi ne za zdravila, namenjena za raziskave in razvoj. V večini držav ta izjema omogoča lekarniškim farmacevtom magistralno in galensko izdelovanje zdravil, prilagojenih individualnim potrebam pacientov, kar velja tudi za zdravila s kanabinoidi, če to dovoljujejo nacionalni predpisi s področja prepovedanih drog.

3.3 PREDPISOVANJE KANABINOIDOV V NEKATERIH IZBRANIH DRŽAVAH

V okviru svojih nacionalnih zakonodaj nekatere države članice razlikujejo med narkotičnimi in psihotropnimim snovmi, druge pa jih združujejo na skupnem seznamu, ki omogoča njihovo medicinsko uporabo oziroma opredeljuje njihovo potencialno škodo (5). Nekatere države članice razvrščajo narkotične in psihotropne snovi z namenom, da se določi postopek pregona ali (izbor) kazni za nezakonite dejavnosti, ki vključujejo te snovi. Zato v nekaterih državah zakon določa, da je kazen za nezakonito posedovanje prepovedanih drog odvisna od vrste droge, medtem ko v drugih državah zakon predvideva enako kazen za dejavnost, ne glede na to, katera droga je predmet nezakonitega ravnanja.

Danska agencija za zdravje in zdravila v posebnem memorandumu opisuje pravila za medicinsko uporabo konoplje na Danskem in tudi v nekaterih drugih državah (1). Uporabo konoplje in kanabinoidov urejata zakon in pravilnik

o substancah, ki povzročajo evforijo. Slednji razvršča te substance v sezname od A do E glede na njihovo tveganje in posledično določa različno stroga pravila za uporabo. Konopljo uvršča na seznam A, to so snovi, ki so sicer na Danskem prepovedane, razen v primeru posebnega dovoljenja pristojne agencije, ki lahko izda dovoljenje za promet ali dovoljenje za sočutno rabo (Sočutna uporaba je v skladu z zakonom o zdravilih dajanje zdravila z novo učinkovino, ki predstavlja pomembno terapevtsko, znanstveno in tehnično inovacijo in je v postopku pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom oziroma v postopku kliničnega preiskovanja zdravila, na voljo skupini pacientov s kronično ali resno izčrpavajočo boleznijo, ki je ni mogoče zadovoljivo zdraviti z zdravili, ki imajo dovoljenje za promet). Glede konoplje obstaja izjema, in sicer je dovoljen izvoz, uvoz, prodaja, nakup, izdajanje, sprejem, obdelava, proizvodnja, posedovanje in uporaba v medicinske namene na osnovi predpisa zdravnika. Izdaja je dovoljena izključno v lekarni. Posedovanje in uporaba neobdelane konoplje v nobenem primeru ni dovoljena. THC in drugi kanabinoidi so uvrščeni na seznam B, ki vključuje substance, ki se smejo uporabljati le v medicinske in znanstvene namene. Dovoljenje za promet ima že omenjeno zdravilo v obliki oralnega pršila in ga zdravniki lahko predpisujejo na recept. V nujnih primerih lahko zdravniki zaprosijo agencijo za izdajo posebnega dovoljenja (npr. za sočutno rabo) tudi za druga zdravila s kanabinoidi, ki sicer v navedenih državah nimajo dovoljenja za promet (6). Izdelki, ki ne vsebujejo merljivih količin THC, se lahko prosto prodajajo. Prav tako zakonodaja o snoveh, ki povzročajo evforijo, ne ureja uporabe kanabidiola (1).

Posebnost **nizozemske** ureditve na področju uporabe konoplje v medicinske namene je prav gotovo v tem, da je dovoljeno predpisovanje in izdajanje konoplje, ki se v obliki standardiziranega pripravka posušenih cvetov konoplje z različno vsebnostjo THC in drugih kanabinoidov na podlagi zdravniškega recepta izdaja v lekarnah (7). Standardizirane pripravke na podlagi pogodbe z nizozemsko vlado izdeluje podjetje Bedrocan (8), vse faze proizvodnje in distribucije pa potekajo pod nadzorom vladne agencije – Urada za medicinsko konopljo (OMC), ki deluje v okviru nizozemskega ministrstva za zdravje, dobro počutje in šport (7). Urad OMC je odgovoren za vso gojenje konoplje za izdelovanje zdravil in uporabo v znanstvene namene in ima popoln monopol nad vsem poslovanjem v zvezi s temi izdelki, vključno z uvozom in izvozom. OMC pospešuje proizvodnjo konoplje farmakopejske kakovosti pri pogodbenih in licenciranih pridelovalcih, zagotavlja distribucijo konoplje za medicinsko uporabo na Nizozemskem v lekarnah, pri licenciranih zdravnikih in veterinarjih ter distribucijo v licen-



ciranih raziskovalnih ustanovah na Nizozemskem. Prav tako je odgovoren za izvoz na tuje zainteresirane trge, in sicer tako za medicinsko uporabo kot tudi v raziskovalne namene, če je to dovoljeno z nacionalno zakonodajo. V njegovi pristojnosti je izdajanje vseh dovoljenj v zvezi z medicinsko konopljo ter izobraževanje in informiranje bolnikov, zdravstvenih delavcev, farmacevtov in drugih zainteresiranih strani o medicinski uporabi konoplje.

Gojenje konoplje v medicinske in znanstvene namene je urejeno tudi v sosednji **Avstriji**. Uporaba v medicinske namene je dovoljena izključno zdravilom, ki so pridobila dovoljenje za promet. Zato se v Avstriji gojena konoplja sme uporabljati le kot surovino za pridobivanje učinkovin. Vse faze gojenja, proizvodnje, prometa in distribucije pa so pod nadzorom avstrijske agencije za zdravila AGES (9).

3.4 PREDPISOVANJE KANABINOIDOV V SLOVENIJI

V Sloveniji smo z Uredbo o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14) omogočili dostopnost zdravil z izoliranim ali sintezno pridobljenim 9-tetrahidrokanabinolom vključno z magistralnimi zdravili, izdelanimi iz navedene učinkovine. Z Uredbo o spremembah in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 22/16) pa je za medicinsko uporabo na ozemlju Republike Slovenije omogočena dostopnost zdravil z nabilonom in zdravil z ekstrakti iz konoplje, vključno s tinkturami, uravnanimi oz. standardiziranimi na delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), kadar ustrezajo določbam Zakona o zdravilih (Ur. list RS št. 17/14) in ostalih predpisov. S strani regulatornega organa pričakujemo, da bo spremenjena ureditev spodbuda poslovnim subjektom, da bodo pridobili dovoljenje za promet z zdravili s temi učinkovinami tudi v Republiki Sloveniji in omogočili prihod na trg industrijsko izdelanim zdravilom na osnovi konoplje, ki so že na voljo v drugih državah članicah EU.

Do pridobitve dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo navedene učinkovine in so avtorizirane v drugih državah članicah EU, pa je v izjemnih primerih mogoč interventni uvoz oz. vnos teh zdravil. Glede na določila zakona o zdravilih je ta mogoč na podlagi zahteve lečečega zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike oziroma inštituta, na njegovo osebno odgovornost, za potrebe enega ali več posameznih pacientov, kadar se oceni, da pri nekaterih resnih zdravstvenih stanjih obstoječa zdravila z dovoljenjem za promet ali drugim ustreznim dovoljenjem za uporabo v Re-

publiki Sloveniji za določenega bolnika niso ustrezna oziroma z njimi ni mogoče doseči želenih terapevtskih izidov.

Kadar ustrezno zdravilo iz prejšnjega odstavka ni dosegljivo, se lahko zdravilo pripravi oziroma izdelata magistralno ali galensko v lekarni iz zgoraj navedenih učinkovin in farmakopejsko opredeljenih pomožnih sestavin. Učinkovine morajo biti farmakopejske kakovosti, izdelane po določilih GMP (dobre proizvodne prakse) in dane v promet lekarnam s strani registriranih poslovnih subjektov, ki izpolnjujejo zakonsko predpisane pogoje za promet z zdravilnimi učinkovinami, vključno s prepovedanimi drogami.

4 TERAPEVTSKA PODROČJA UPORABE KANABINOIDOV

Zdravila s kanabinoidi, ki so pridobila dovoljenje za promet, imajo opredeljene posamezne indikacije, pri katerih je bila dokazana učinkovitost in varnost uporabe teh zdravil. Tako je zdravilo s kanabinoidi v oralnem pršilu namenjeno zdravljenju spastičnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo, pri katerih druga anti-spastična terapija ni bila uspešna in, ki se ustrezno odzovejo z izboljšanjem simptomov tekom inicialne poskusne terapije s tem zdravilom (10). Zdravilo z nabilonom je indicirano za nadzor slabosti in bruhanja, povzročene s kemoterapevtiki, ki se uporabljajo pri zdravljenju raka in sicer pri bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno antiemetično terapijo (11). Zdravilo z dronabinolom se v skladu z dovoljenjem za promet s strani FDA uporablja za zdravljenje anoreksije pri bolnikih z AIDS in kot antiemetik pri bolnikih na kemoterapiji, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno antiemetično terapijo (12).

Vendar pa obstaja pričakovanje (in zato tudi velik interes), da bi bili kanabinoidi lahko učinkoviti tudi na številnih drugih terapevtskih področjih. Zato potekajo dodatne klinične študije, ki naj bi dokazale širšo terapevtsko uporabnost konoplje, njenih ekstraktov ali posameznih učinkovin, pogosta pa je tudi neavtorizirana uporaba.

Pregledni članek o kliničnih študijah glede uporabe kombiniranega pripravka s THC in kanabidiolom (CBD) za zdravljenje spastičnosti pri multipli sklerozii je zajela šest kliničnih študij, katerih ugotovitve so bile razmeroma različne, vendar so pokazale določeno tendenco znižanja spastičnosti (13). Pred kratkim je podjetje GW Pharmaceuticals začelo klinične raziskave z zdravilom z visoko vsebnostjo kanabidiola

v zvezi s pediatrično epilepsijo, odporno na obstoječe načine zdravljenja (1). Sistematični pregled kliničnih študij, objavljen pred dobrima dvema letoma na spletni strani Cochrane knjižnice, je pokazal, da trenutno ni mogoče zanesljivo sklepati glede učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje epilepsije (14). Odmerek 200 do 300 mg kanabidiola na dan se je izkazal za varnega pri majhnem številu bolnikov, ki so ga na splošno prejemali za krajša obdobja, zato ni mogoče zanesljivo oceniti varnosti pri dolgotrajnem zdravljenju s kanabidiolom. Spletni portal Evropske agencije za zdravila (EMA), ki objavlja podatke o kliničnih študijah v EU, navaja 35 študij s kanabidiolom (sam ali v kombinaciji s THC), od katerih jih 27 še poteka, ena študija ni bila potrjena za izvedbo, dve sta bili predčasno zaključeni, dve sta trenutno zaustavljeni, ostale pa so zaključene (15). S študijami, ki potekajo, proučujejo uporabo CBD za zdravljenje odvisnosti od konoplje, zdravljenje različnih psihoz, zdravljenje epilepsije, zdravljenje s kemoterapijo povzročene slabosti in bruhanja, zdravljenje bolezni zamaščenih jeter, zdravljenje nevralgij, nevropatskih in drugih hudih bolečin, zdravljenje spastičnosti pri multipli sklerozi, cerebralni paralizni ali travmatski poškodbi centralnega živčevja, simptomatskem zdravljenju ulcerativnega kolitisa. Navedeni register kaže 10 študij s tetrahidrokanabinolom, od katerih sta bili dve predčasno zaključeni, ena je začasno ustavljena, dve sta zaključeni, ostale pa še potekajo. V študijah proučujejo možnosti za uporabo pri motnjah obnašanja in bolečinah pri bolnikih z demenco, pri opioidni odvisnosti, pri policističnem ovarijskem sindromu, pri uterini fibrozi, za zdravljenje spastičnosti pri multipli sklerozi in za zdravljenje bolečine pri napredovalih oblikah raka, če druga analgetična terapija ni bila uspešna (16).

5 SKLEP

Kanabinoidi v materiji mediki lahko predstavljajo pomembno dopolnilo obstoječemu naboru zdravil. Zaradi velikega potenciala zlorabe pa mora biti njihova uporaba v medicinske namene skrbno nadzorovana. Predvsem pa je pomembno postaviti jasno ločnico med t.i. rekreativno uporabo konoplje v njenih različnih pojavnih oblikah od njene medicinske uporabe, ki mora temeljiti na znanstveni osnovi in biti podprta z dokazi.

Atraktivnost konoplje in na njeni osnovi izdelanih zdravil je tem večja, čim bolj nejasna je meja med njeno medicinsko

in rekreativno uporabo. Zato je izjemno pomembno, da se v državi postavijo jasne medicinske in regulatorne podlage, ki omogočajo dostopnost zdravil s kanabinoidi bolnikom, katerih zdravstvene potrebe bi sicer ostale nerešene, in ki obenem onemogočajo vsako napačno interpretacijo z namenom vzpostavljanja možnosti za zlorabo konoplje in njenih psihotropnih sestavin.

6 LITERATURA

1. *Medicinal use of cannabis 3rd ed. Memorandum. Denmark : Danish Health and Medicines Authority, 2015.*
2. Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, et al. *Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain, Preliminary recommendations. Can Fam Physician 2014; 60: 1083-1090.*
3. *Medicinal cannabis and derivatives, A legal analysis of the options, their limitations, and current practice in the EU; Comparative study; EMCDDA; 2002.*
http://eldd.emcdda.org/databases/eldd_comparative_analyses.cfm. Dostop: 2-4-2016.
4. *Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972; Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. Geneva: United Nations; 1972.*
https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf. Dostop: 2-4-2016.
5. *Legal topic overviews: classification of controlled drugs. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA; 2012.*
<file:///D:/Kanabinoidi/EMCDDA%20-%20Overviews%20of%20legal%20topics%20%20Classification%20of%20controlled%20drugs.htm>. Dostop: 2-4-2016.
6. *Cannabis for medicinal use – questions and answers. Danish medicines Agency; 2016.*
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/special/questionsanswers-about-cannabis-for-medicinal-use>. Dostop: 2-4-2016.
7. *The Office of Medicinal Cannabis. Dutch Association for Legal Cannabis and its Constituents as Medicine. NCSM; 2011.*
<http://www.ncsm.nl/english/the-dutch-medicinal-cannabis-program/office-of-medicinal-cannabis>. Dostop: 2-4-2016.
8. *History. Bedrocan. Bedrocan.*
<http://www.bedrocan.nl/english/company.html>. Dostop: 2-4-2016.
9. *Wirthumer H C. Gojenje konoplje v medicinske namene v Avstriji. Osebna komunikacija. marec 2016.*
10. *Sativex Oromucosal Spray smpc. Electronic Medicines Compendium; 2015.*
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23262#INDICATIO> NS. Dostop: 2-4-2016.
11. *Nabilone 1mg Capsules smpc. Electronic Medicines Compendium; oktober 2014.*
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20515>. Dostop: 2-4-2016.
12. *Marinol (dronabinol) capsules. FDA; 2004.*
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>. Dostop: 2-4-2016.



13. Lakhan S E, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2009; 9: 59-65.
14. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009270.pub3/full>. Dostop: 2-4-2016.
15. Clinical trials for cannabidiol. *EU Clinical Trials Register*. European Medicines Agency. 2016. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cannabidiol&status=ongoing>. Dostop: 2-4-2016.
16. Clinical trials for tetrahydrocannabinol. *EU Clinical Trials Register*. European Medicines Agency. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=tetrahydrocannabinol&status=ongoing>. Dostop: 2-4-2016.
17. A M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2006; 105: 1-25.
18. A cannabis reader: global issues and local experiences. 2008; 8 (1).
19. Hazekamp A, Heerdink E R. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (8): 1575-80.

KONFLIKT MED ZNANSTVENO UTEMELJENO UPORABO KONOPLJE V MEDICINSKE NAMENE IN POLITIČNO IDEOLOGIJO

THE CONFLICT BETWEEN USE OF CANNABIS FOR MEDICAL PURPOSES AND POLITICAL IDEOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Prim. mag. Dušan Nolimal, dr. med.,
spec.soc. med.

*Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
dusan.nolimal@nijz.si

POVZETEK

Napredek v razumevanju človeškega endokanabinoidnega sistema, povezanega z aktivnimi učinkovinami v konoplji, nakopičenje poročil bolnikov o zelenih in neželenih učinkih, znanstveni dokazi in družbena sprejemljivost, so prispevali k ponovnem zanimanju za uporabo konoplje v medicinske namene. Vendar vse te ugotovitve (še)niso bile rigorozno znanstveno preverjene zaradi zakonskih in urejevalnih preprek. Glede na Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami je konoplja uvrščena v skupino rastlin in snovi, ki so zelo nevarne za zdravje ljudi zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzročijo njihova zloraba in se ne uporabljajo v medicini. Takšna klasifikacija konoplje ne temelji na resnični nevarnosti in koristnosti, ampak izkrivljenim političnim prepričanjem. Kazalo bi jo čimprej preučiti in revidirati s ciljem olajšati klinično raziskovanje in razvoj zdravil na osnovi konoplje. Družba pričakuje od zdravnikov in farmacevtov, da so zagovorniki bolnikov ter socialnih sprememb pri razvoju politike in znanosti o konoplji.

KLJUČNE BESEDE:

konoplja, bolniki, medicina, farmacija, politična ideologija

ABSTRACT

Advances in understanding of the human endocannabinoid system and related active ingredients of cannabis, accumulating patients' reports on the favourable and unfavourable effects, research reports and growing public acceptance, have contributed to a revival of interest in cannabis for medicine purposes. However, all the claims have not been (yet) rigorously scientifically evaluated due to legal and regulatory and obstacles. According the Production of and Trade in Illicit Drugs Act the cannabis is listed as an illegal group of plants and substances which are very dangerous for human health due to the severe consequences which can be caused by their abuse, and which are not used in medicine. Such classification of cannabis is not based on the true danger and usefulness, but distorted political beliefs. It should be reviewed and revised at the earliest opportunity with the goal of facilitating the conduct of clinical research and development of cannabis-based medicines. Society expects advocacy by physicians



and pharmacist for patients and social change for development in cannabis policy and science.

KEYWORDS:

cannabis, patients, medicine, pharmacy, political ideology

1 UVOD

Prohibicija nekaterih psihoaktivnih rastlin in snovi naravnega ali sintetičnega izvora, ki je uporabo drog razdelila na dovoljeno rabo (alkohol, tobak, kofein, zdravila) in prepovedano (z zakonom prepovedane droge), se z vidika medicinske in farmacevtske znanosti ne zdi najbolj smiselna. Njena najskrajnejša oblika – »zahteva po družbi brez drog«, tudi zanika človekovo potrebo po drogah, ki jo je ameriški psihofarmakolog Siegal imenoval kar »četrti gon«, poleg potrebe po hrani, pijači in spolnosti (1). Vendar je politika prepovedane droge stigmatizirala ter jih strpala v isti koš, kot da bi vse učinkovale enako in bile enako nevarne, čeprav to ni res. Navkljub prohibiciji nekaterih drog se je ob tem uveljavila uporaba konoplje (*Cannabis sp.*) v medicinske namene. Vendar je uveljavljanje znanstveno utemeljenih medicinskih in farmacevtskih pristopov na tem področju trčilo ob zastarele zakonske in ideološke ovire ter s tem postavilo pod vprašaj dosedanja politiko, strategijo in zakonodajo na področju drog, posebej konoplje.

2 NEKATERE INDIKACIJE ZA ZDRAVILA NA OSNOVI KONOPLJE

V vsaki konoplji se v različnih deležih nahaja skupina snovi, ki se imenujejo kanabinoidi in so značilni za konopljo (2). Nahajajo pa se tudi v človeškem telesu, kjer so del endokanabinoidnega sistema, ki je vpleten v številne fiziološke in patofiziološke procese, posebej glede bolečine, slabosti, vnetnih procesov, motorike, endokrinega sistema, hranjenja, bruhanja, temperature, srčnega utripa, očesnega tlaka, imunskega sistema, budnosti in spanja, kognicije, spomina, stresa, čustev (3 - 6). S tem v zvezi lahko s konopljo in kanabinoidi blažimo bolečine in mišično otrdelost, vplivamo na slabost, bruhanje, stres ter zelo verjetno tudi zdravimo nekatere bolezni. Rastlina, zaužita v različnih obli-

ALI STE VEDELI?

- Malokje najdemo tolikšne razlike pri ocenjevanju kake rastline ali snovi, kot to velja za konopljo. Kaže, da konoplja, zaradi številnih in zapletenih povezav z družbenimi vrednotami in politiko, avtorje primarno čustveno tako prizadene, da se vrednotenja le malo loti brez predsodkov. Vpliv predsodkov se pokaže že pri zbiranju dejstev, ne le pri končni razlagi zbranih ugotovitev.

kah, lahko prinese ljudem tudi pomiritev, poživitev ter opoj, omamo ali celo mistično doživljanje. Takrat govorimo tudi o »rekreacijski« uporabi teh snovi naravnega ali sintetičnega izvora. Izpostaviti kaže stališče, da veliko "rekreacijskih" uporabnikov navaja, da jim občasna in zmerna uporaba konoplje in njenih učinkovin pomaga vzdrževati zdravje in počutje, zmanjševati stres, bolje spati in izboljšati apetit. Problemi nastopijo, v primeru da se prekoračijo oziroma ne upoštevajo okviri in navodila za njihovo uporabo, ko ni povsem jasno, koliko in kakšne rastlinske ali sintetične snovi se sme zaužiti oz. komu, kdaj in kje je to dovoljeno. Primarna psihoaktivna snov v konoplji in "krivec" za številna predoziranja s konopljo ter razlog da je konoplja že vrsto desetletij na mednarodnem in nacionalnih seznamih prepovedanih drog je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC). Po konoplji posegajo tako nekateri bolniki kot "rekreacijski" uporabniki, ker le-ta vsebuje THC, pri čemer je meja med njimi včasih težko določljiva. Ob tem je pomembno, da rastline konoplje in kanabinoidov ne obravnavamo kot enakovredna zdravila oz. droge, čeprav jih nekateri prikazujejo skupaj. Konoplja je zelo kompleksna rastlina s številnimi spojinami, kanabinoidi pa so le ena izmed podskupin biološko aktivnih spojin. Zato moramo pri neposrednem primerjanju konoplje in kanabinoidov upoštevati razlike v načinu jemanja, odmerkih ter različne farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti različnih pripravkov rastlinskega ali sintetičnega izvora (7). Glede na trenutno raziskane mehanizme delovanja lahko sklepamo, da je delovanje konoplje in kanabinoidov morda predvsem simptomatsko (8). Indikacije za zdravila na osnovi konoplje so omejene le na določene simptome, za katere nimamo drugih, dovolj učinkovitih zdravil; pri boleznih, kjer učinkovitega zdravljenja za zdaj ne poznamo; ter na tiste kronične bolezni, katerih etiologije ne poznamo dovolj, zdravljenje s temi zdravili pa klinično kaže dobre terapevtske rezultate (9). Kljub temu bolniki, ki se v Sloveniji samo-oskrbujejo in samo-zdravijo s konopljo in njenimi izdelki, navajajo tudi številne druge

indikacije in opozarjajo na omejitve v dostopu do zdravil ter na zaostajanje medicinske in farmacevtske stroke. Individualne in družbene koristi so največje kadar raziskovalni in izobraževalni proces vodita k napredku v znanju. Znanje in stroka pa se razvijata najhitreje, če raziskovanje ni pod pritiski omejitev države in drugih institucij.

3 KRATKA ZGODOVINA PROHIBICIJE UPORABE KONOPLJE V MEDICINSKE NAMENE

Prvi naj bi zdravilne lastnosti konoplje opisal kitajski cesar Šen Nung, v svojem "Kompendiumu zdravilnih kitajskih rastlin" leta 2737 pr.n.š. (10). Zgodovinski medicinski zapisi iz Indije, Irana (Perzije) in Grčije pogosto omenjajo antidepresivne lastnosti konoplje (11). V Evropi jo je v začetku 19. stoletja populariziral irski zdravnik William O'Shaughnessy s publikacijo »O pripravkih indijske konoplje ali ganje« (12). V knjigi poleg drugih indikacij opisuje učinkovito uporabo pripravkov iz konoplje pri ljudeh z revmatizmom in krči različnega izvora. Konoplja, še posebej njeni ekstrakti, so se v tem obdobju pričeli prosto prodajati tudi v evropskih in ameriških lekarnah. V analitski ciklopediji praktične medicine ("Sajous's Analytic Cyclopeda of Practical Medicine") iz leta 1924 najdemo tri glavna področja medicinskih indikacij za uporabo konoplje (11). Posebej se izpostavlja sedativno in hipnotično delovanje konoplje in njeno uporabo npr. pri nespečnost, melanholiji, deliriju ipd.; analgetično delovanje in uporabo pri migrenah, nevralgijah, menopavzi, želodčnih razjedah, revmatizmu, možganskih tumorjih ipd.; ter druge indikacije oz. uporabo, npr. za izboljšanje apetita in prebave pri hudi bolezni, pri impotenci itd. Zgodovino uporabe konoplje v medicinske

ALI STE VEDELI?

- Gojenje konoplje za predpisovanje na recept je v EU trenutno dovoljeno le na Nizozemskem, kjer za to skrbi Urad za konopljo, ki deluje v okviru Ministrstva za zdravje. Zdravniki v Sloveniji (še) ne smejo pisati receptov za konopljo, ker ne gre za registrirano zdravilo. Z uredbo o spremembi in dopolnitvah uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog (Ur. L. RS št. 22 /2016) se bo smelo predpisovati tudi tista zdravila na osnovi ekstraktov konoplje, ki se dajejo v promet na podlagi zakona o zdravilih in medicinskih pripomočkih.

namene v 19. in 20. stoletju ter njeno postopno demonizacijo in prohibicijo v ZDA in Evropi je podrobno opisal Martin A. Lee v knjigi »Dimni signali« (13), Avtor med drugim navaja, da je bilo v drugi polovici 19. stoletja objavljeno že preko sto znanstvenih člankov o uporabnosti konoplje v medicini. Ker v tistem času še niso poznali njenih aktivnih učinkovin, se je konoplja na veliko uporabljala predvsem v obliki ekstraktov in tinktur. Hkrati se »rekreacijska« uporaba konoplje ni obravnavala kot večji problem vse do začetka dvajsetega stoletja, ko je njena nemedicinska uporaba pričela zbujati moralno zavračanje in javno skrb, kar je vodilo k zakonski ureditvi tega vprašanja. Izraz »zloraba« so prvič uporabili za označevanje uporabe konoplje pri Mehičanih in uporabe kokaina pri temnopoltih z juga ZDA ter je sprva izražal rasne in razredne predsodke proti priseljenim, revnim, označenim in socialno izključenim uporabnikom, ne pa dejanske skrbi zaradi možnih nevarnih učinkov za njihovo zdravje. Ne ozirajoč se na njeno medicinsko rabo in potenciale se je v tridesetih letih prejšnjega stoletja pričela sistematična stigmatizacija in zatiranje uporabe rastline, ki je vrh dosegla leta 1937 z enormno obdavčitvijo konoplje, kar je v praksi pomenilo njeno prepoved, in sicer na podlagi prevlade rumenega tiska, rasističnih predsodkov in političnega oportunitizma nad medicinsko znanostjo in zdravim razumom. Zaradi grožnje z zaporom je bilo za več desetletij prekinjeno vse neodvisno raziskovanje konoplje v zdravilne namene, oporečniki pa diskreditirani. Uporaba konoplje oz. nadaljnji razvoj zdravil na podlagi konoplje je bil tako onemogočen, izpodrinila pa so jih nove zdravilne učinkovine, ki so jih promovirali kot bolj varne, kakovostne in učinkovite. Terapevtsko legitimnost v ZDA je izgubila leta 1941, ko so jo kljub začetnem nasprotovanju zdravnikov in združenj odstranili iz nacionalne farmakopeje. Evropske države in zdravniška združenja so se uklonili ameriškim političnim pritiskom, sledili svetovnemu poskusu socialnega inženiringa ter konopljo dokončno prepovedali in s tem onemogočili razvoj zdravil na podlagi konoplje, in sicer s podpisom povojnih mednarodnih konvencij glede nadzora nad prepovedanimi drogami: Enotna konvencija o mamilih iz leta 1961, Konvencija o psihotropnih snoveh iz leta 1971 in Konvencija proti nezakonitemu prometu z narkotičnimi in psihotropnimi drogami iz leta 1988 (13 - 15). Nelegalnosti navkljub številni bolniki po vsem svetu še naprej ves čas uporabljajo konopljo, kupljeno na črnem trgu, ali pa jo sami pridelujejo in se z njo samozdravijo. Še več, ker mnoge ocene tveganj niso bile pravilno izvedene in so se namesto strokovnih uporabljali politični »dokazi«, je celoten nadzorni sistem prepovedanih drog Organizacije združenih



ALI STE VEDELI?

- S probabilističnim pristopom sta raziskovalca izračunala, da ima glavna psihoaktivna učinkovina v konoplji tetrahidrokanabinol (THC) več kot stokrat večji rob izpostavljenosti (MOE) za smrtni izid pri akutni izpostavljenosti kot alkohol, kar pomeni, da je tveganje za smrtni izid pri akutni izpostavljenosti več kot 100 krat manjše kot pri alkoholu in 10 krat manjše kot pri nikotinu. Avtorja sta poudarila, da vsebujejo podatki številne negotovosti, ter da zaradi pomanjkanja verodostojnih podatkov nista mogla izvesti analize za učinke pri kronični izpostavljenosti, vendar sta z vidika prioritizacije, za potrebe zmanjševanja tveganj in nadzora nad tveganji prioriteti nedvomno alkohol in tobak (31).

narodov (OZN) izgubil kredibilnost (15). V zadnjih desetletjih se je tudi javno mnenje obrnilo na stran tistih, ki jih ne zanimajo le nevarnosti uporabe drog, ampak predvsem negativne posledice Konvencij, zakonodaje in programov, ki vsiljujejo njihovo prohibicijo. Zato so mnoge države v zadnjih dveh desetletjih ustrezno spremenile kazensko zakonodajo, pripravile posebne zakone o konoplji in bolnikom ponovno omogočile dostop do zdravil na osnovi konoplje (7, 15). Pobuda o tem je konec leta 2013 prodrla tudi v slovenski parlament (16). A dokler konoplja v Sloveniji ne bo bolj empatično in učinkovito regulirana vsaj v medicinske namene, bodo bolniki, ki si želijo konopljo uporabljati kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, odvisni od črnega trga, za katerega ne veljajo normativi trga zdravil.

4 KAKO ŠKODLJIVA JE KONOPLJA?

Večina raziskovalcev meni, da sodi konoplja po vseh običajnih merilih objektivnosti, tudi glede odvisnosti in terapevtskega indeksa, med manj nevarne droge (17 - 20). Ob tem opozarjajo na daleč bolj nevarne rastline ali snovi kot sta npr. tobak ali alkohol, ki niso na seznamu prepovedanih drog, ali mnoga zdravila ter ob tem ne zanikajo možnih stranskih učinkov uporabe konoplje. Že v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so raziskovalci opozarjali, da je konoplja paradoks, ker vzbuja takšno pozornost, čeprav izsledki kažejo, da je relativno nenevarna (17, 18). Do

sedaj ni bilo zanesljivih poročil o smrtnih primerih zastrupitve s konopljo (13, 15). Uporaba konoplje ni popolnoma neškodljiva, vendar je malo verjetno, da bi povzročila večjo škodo uporabniku in družbi. Pri pregledu literature o dolgoročnih učinkih uporabe konoplje so našli tudi raziskave, ki so govorile o večji strupenosti konoplje, vendar je bila metodologija tovrstnih raziskav v večini primerov pomanjkljiva in njihovi zaključki neprimerljivi z zaključki drugih raziskovalcev (19, 20). Ne glede na deljenost mnenj glede nevarnosti konoplje, pa zagovorniki prohibicije konoplje, ki večinoma nasprotujejo tudi legalizaciji konoplje v medicinske namene, pretiravajo o škodljivosti te rastline. V različnih obdobjih so nastajale različne trditve o škodljivosti in le redke so opustili. Tudi danes kroži v vladnih krogih in v medijih veliko neverjetnih zgodbic glede nevarnosti konoplje. Govori se o »stalnem naraščanju uporabe med mladimi«, »nevarnem povečanju moči«, »skrajno zaskrbljujoči odvisnosti«, »nevarni vstopni drogi«, »hudih možganskih okvarah«, »sindromu brezvoljnosti« ipd., kar se prikazuje kot tipične posledice rabe konoplje (22). Pri znanstveno utemeljenem ovrednotenju so se te trditve izkazale kot polresnične ali celo neresnične (19, 20). Iz tega izhajajo različice, kot npr. »zaradi nevarnosti konoplje za zdravje ljudi in hudih posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba, naj se konoplja in kanabinoidi ne uporabljajo v medicini«, in »o legalizaciji konoplje v medicinske namene ne more biti govora« (21, 23, 24). Problem ni v pomanjkanju z dokazi podprtih informacij, temveč predvsem v širjenju dezinformacij. Le-te ovirajo tudi kritično vrednotenje pristopov in zdravljenja z zdravili na osnovi konoplje. Dokler o dokazih odloča razumen zdravnik, farmacevt oz. drug strokovnjak se te dezinformacije niti ne odražajo na sočutni in učinkoviti skrbi za bolnika. Situacija se spremeni, ker so v dostopnost in uporabo zdravil na podlagi konoplje vključeni tudi drugi strokovnjaki, uradniki in politični odločevalci z manj znanja in izkušenj v primerjavi s posebej usposobljenimi zdravniki ali farmacevti in razumejo razvrstitev konoplje med prepo-

ALI STE VEDELI?

- Zaradi popularnosti "rekreativne" uporabe, mnogostranske druge uporabnosti, relativne varnosti oz. zanemarljive akutne strupenosti ter lahke dostopnosti konoplje, so pričakovanja "čudežnih učinkov" pri nekaterih bolnikih nerealno visoka. Zdravnik in farmacevt sta bolnike, ki uporabljajo konopljo v zdravilne namene, dolžna na to opozoriti, spoštovati njihove pravice in jim nuditi primerne zdravstvene storitve.

vedane droge, ki se ne uporabljajo v medicini, kot dogmatično (strokovno) stališče. Nasprotujoča si strokovna navajanja in stališča so dojeta le kot sredstvo za legalizacijo konoplje v »rekreativne« namene.

5 UMETNOST NADZORA

V zvezi s pobudami, da se olajša izvajanje kliničnih raziskav in razvoj novih zdravil na osnovi konoplje, postaja celoten sistem nadzora prepovedanih drog žarišče napetosti med državami članicami Organizacije združenih narodov, pa tudi nacionalnih sistemov nadzora (15). Kljub dokazom, da je konoplja znatno bolj varna, večina evropskih vlad oz. političnih odločevalcev zagovarja bolj restriktivno politiko za konopljo kot npr. za alkohol in tobak, zato vse več vladnih in nevladnih raziskovalcev in drugih strokovnjakov tudi predlaga, da se preuči ustreznost razvrščanja psihoaktivnih rastlin in snovi v sistemu njihovega nadzora oz. treh ključnih mednarodnih konvencij za področje prepovedanih drog (15, 23, 25). Tudi slovenska zakonodaja, ki ureja področje drog in zdravil na podlagi konoplje, je vezana na te konvencije, ki so sicer osnovane na dveh osnovnih principih. Narava prvega je restriktivna, z namenom da se omeji dostop do prepovedanih drog in prepreči njihovo proizvodnjo, distribucijo in posedovanje za rekreacijo in zabavo. Drugi princip pa je po naravi permisiven, da se zagotovi razpoložljivost, dostopnost in dosegljivost prepovedanih drog v znanstvene in medicinske namene. Umetnost dobrega nadzora nad drogami v okviru teh principov in drugih parametrov, ki so določeni s konvencijami, je najti ustrezno ravnovesje med tema dvema ciljema. A kljub temu ima skozi celotno zgodovino prohibicije v praksi prednost pravniški, restriktivni in represivni pol na račun omogočanja dostopnosti do zdravil, ki so lahko tudi droge, zato so marginalizirali tudi Svetovno zdravstveno organizacijo (SZO), pooblaščen za pripravo znanstvenih priporočil glede razvrščanja psihoaktivnih rastlin in snovi po mednarodnih konvencijah (15). V skladu s poslanstvom konvencij je treba spremeniti ravnovesje nadzornega sistema, v korist principa omogočanja rabe zdravil na podlagi konoplje (in drugih drog), javnega zdravja in spoštovanja človekovih pravic (15, 16, 21, 23). Potrebna je veliko večja občutljivost in jasnost zakonodaje ter ponovna vzpostavitev nadzornega sistema razvrščanja domnevnih drog glede na medicinsko in farmacevtsko znanost.

6 NEKOMPETENTNOST, STRAH IN POLITIČNE OVIRE

Le pri malokateri snovi najdemo takšne razlike v ocenjevanju nevarnosti, kot to velja za konopljo. Povezanost konoplje z družbenimi vrednotami in stališči mnoge avtorje primarno čustveno tako prizadane, da se ga le malokdo loteva brez predsodkov: »njihov vpliv ne seže le v končno razlago zbranih ugotovitev, temveč se pokaže že pri zbiranju dejstev« (13). Posledično je veliko znanja o uporabi konoplje v medicinske namene "okuženega" z lažmi, polresnicami ter preživelimi trditvami o hudo nevarni drogi, ki izhajajo iz začetka dvajsetih let prejšnjega stoletja. Ob tem postaja vse pomembnejše razločevanje med škodljivimi posledicami, ki so lahko rezultat učinkovanja same konoplje na telo in psiho ter neželenimi in škodljivimi posledicami politike do konoplje. Razlog, da je konoplja za medicinske namene še vedno prepovedana in nedostopna vsem bolnikom, ki jo potrebujejo, je nekompetentnost večine deležnikov in strah pred zlorabo konoplje v »rekreacijske« namene. Ustrezna merila, s katerimi bi lahko primerno definirali zlorabo, še iščemo. Tudi izraz hlepenje oz. stopnjevana želja po drogi, ki naj bi bila del zlorabe, subtilno nakazuje šibkost značaja, ki lahko vodi v antisocialno vedenje. Zloraba droge se ni pojavila kot problem vse do začetka dvajsetega stoletja, ko je nemedicinska uporaba konoplje in nekaterih drugih psihoaktivnih rastlin in snovi pričela zbujati moralno zavračanje in javno skrb, kar je vodilo k zakonski ureditvi tega vprašanja (13). Očitno je, da termin zloraba temelji predvsem na moralnem mnenju, ki zavrača užitek in sprostitev, ki ju lahko povzročajo učinkovine v konoplji. Splošno sprejeto mnenje pa je, da je treba vedenje, ki je usmerjeno k iskanjužitka, posebno če domnevno to ogroža norme dominantne kulture, omejiti in nadzorovati. S tem v zvezi tudi slovenska klasifikacija konoplje v uredbi glede razvrstitve prepovedanih drog (26) ne temelji na resnični nevarnosti te rastline. Na področju ocenjevanja nevarnosti uporabe konoplje in klasificiranja ni problem v pomanjkanju najboljših dokazov, ampak v manipulaciji z informacijami v politične namene. Naprimer, na vse oblike jemanja konoplje se gleda kot na zlorabo oz. rabo, ki vodi v odvisnost. Vendar, celo v primerih, ko lahko dokažemo škodljivost uporabe konoplje za uporabnika, je ta škodljivost vezana na vrsto sprejemljivk, kot so odmere, trajanje jemanja in zdravje tega uporabnika. Še manj se upošteva psihološki učinek pravne opredelitve



oz. prepovedanosti konoplje ter socialno sprejeto pričanje o zlorabi. Ob tem za alkohol velja, da bo z večjo verjetnostjo povzročil zdravstveno škodo, ki jo pripisujejo konoplji. Vendar nelogično in z dokazi nepodprto vrednotenje in razporejanje konoplje vodi k temu, da je veliko bolj verjetno, da bo enkratna uporaba te rastline prej ocenjena kot zloraba kot pogosta uporaba alkohola. Tudi najnovejša slovenska uredba glede razvrstitve prepovedanih drog (26) ne upošteva vseh trenutno najboljših, razumnih in nedvoumih dokazov za odločanje v korist bolnikov in javnega zdravja. Čeprav ne poznajo odgovorov na vsa vprašanja o nevarnosti, je skupna znanstvena ocena, da je konoplja razmeroma varna rastlina (18 - 20), ki bi se lahko uporabljala tudi v medicini (13 - 15). Zavajanja, povezana s konopljo, so običajnemu človeku težko razumljiva, če ne pozna podrobno zgodovine nastanka prohibicije konoplje, o kateri danes že lahko odkrito spregovorimo (11, 13 - 15). Vzbujanje strahu pred konopljo je bilo in je še vedno politično orodje za manipuliranje in doseganje političnih ciljev. Ameriška agencija za boj proti prepovedanim drogam (DEA), ki ima tudi močan vpliv na svetovno politiko prepovedanih drog, kljub znanstvenim dokazom trdi, da je konoplja droga, ki nima nobene medicinske vrednosti (27). S tem v zvezi nacionalne vlade vztrajajo v umestitvi konoplje v skupino rastlin in snovi, ki so zelo nevarne za zdravje ljudi zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba in se ne uporabljajo v medicini.

7 RAZLOGI ZA OBUDITEV UPORABE KONOPLJE

Prepoved konoplje je onemogočila nadzor njene kakovosti in cene, omogočila rast kriminala in velikanske zasluzke na črnem trgu, ustvarila nove varnostne in socialne probleme ter zavrla raziskovanje, razvoj in dosegljivost zdravil na osnovi konoplje. Globalna komisija za politiko na področju drog si je leta 2014 zastavila dvoje vprašanj: Ali je reševanje problema drog (in konoplje) s kaznovanjem res edini in najučinkovitejši način? In, ali ni takšna regulacija problemov le še nakopičila in celo ustvarila nove, podobne tistim, ki jih je želela odpravljati? (28). S tem je omogočila napredek in dialog glede alternativ prohibiciji na globalni ravni. Razlogi za obuditev uporabe konoplje, kljub veljavni prepovedi, so številni. Gotovo vključujejo porast anekdotičnih in znanstvenih poročil

ALI STE VEDELI?

- Razvoja novih zdravil na osnovi konoplje je dolgotrajen, zapleten in drag proces, ki zahteva ogromno raziskovalnega dela, saj ni lahko razviti novih zdravil iz prepovedane rastline, ki so hkrati še brez večjih neželenih stranskih učinkov. Slednjih naj bi bilo glede na poročanje bolnikov še najmanj pri uporabi celotne rastline, ki naj bi bila kot celota tudi bolj učinkovita kot posamezne učinkovine – t.i. »entourage« učinek oz. »konopljin sinergizem« oz. medsebojno dopolnjevanje več snovi v konoplji.

glede možnosti za uporabo konoplje v medicini in farmaciji. Z njenimi aktivnimi učinkovinami lahko blažimo kronične bolečine in mišično zakrčenost, odpravljamo motnje spanja, spodbudimo apetit pri bolnikih s HIV-om, zmanjšamo slabost in bruhanje po kemoterapiji ter vplivamo na določen tip epileptičnih napadov (8, 9, 29). Učinkovitost pri drugih bolezenskih stanjih je trenutno v fazi raziskav. Ob uporabi se lahko pojavljajo tudi neželeni učinki, še zlasti, ko gre za konopljo oz. njene pripravke z neznano količinsko in kakovostno sestavo. Pogostejši stranski učinki so utrujenost, motnje ravnotežja, zmedenost, slaba orientacija, vrtoglavost, diareja, suha usta, halucinacije, slabost ter lažje oblike motnje zavesti, podobne zaspanosti (29). Drugi pomemben razlog za obuditev uporabe konoplje pa je povsod naraščajoča javna podpora dostopnosti konoplje, če jo priporoča in predpiše zdravnik (30) ter potreba po ureditvi samozdravljenja s pomočjo samooskrbe.

ALI STE VEDELI?

- Globalna prohibicija konoplje je v zadnjih osemdesetih letih povsod zrahljala tradicionalne trdne okvire, tako da ni več jasno, koliko kakšne konoplje se sme zaužiti ter komu in kdaj je to dovoljeno. V "rekreacijske" namene se konoplja lahko uporablja v prevelikih odmerkih in prepogosto. Nasprotno se pri medicinski rabi lahko jemlje le v odmerku potrebnem za zdravilni učinek in samo toliko časa kot je potrebno. Zato je pri vrednotenju konoplje zavajajoče pridobljene informacije o učinkih pri "rekreacijskih" uporabnikih prenašati oz. posploševati na bolnike, ki naj bi konopljo jemali v skladu z zdravniškimi in farmacevtskimi navodili.

8 SKLEP

Slovenski psihiater Lev Milčinski je že leta 1983 zapisal, da z represivnimi ukrepi ne morejo zapreti poti samovoljni ljudi pri razpolaganju s konopljo, in da je energijo, ki se troši v žolčnih razpravah o nevarnosti konoplje, bolje usmeriti v plemenitejša prizadevanja (18). Večina ljudi nadzorovano posega po številnih psihoaktivnih snoveh, ki so dosti bolj nevarne od konoplje. Tudi zato je ogromna sredstva, ki se trošijo za prohibicijo konoplje, bolje usmeriti v raziskovanje medicinskih potencialov te rastline. Danes je npr. opioid metadon v Sloveniji razporejen v skupino rastlin in snovi, ki so zelo nevarne zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba, a se lahko uporabljajo v medicini (26). Nasprotno je konoplja, ki je manj strupena in zasvojljiva kot so opiat in opioidi ter njeno predoziranje ne povzroča smrti, bolnikom prepovedana, ne glede na priporočila zdravnikov. Še vedno je razporejena v skupino rastlin in snovi, ki so zelo nevarne za zdravje ljudi, zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba in se ne uporabljajo v medicini (26). Slovenija je podpisnica naslednica vseh treh konvencij OZN, ki opredeljujejo ukrepe na področju prepovedanih drog, ki naj bi jih izvajala posamezna država. Vendar je vse več dokazov, da predstavlja razvrščanje konoplje v sistem OZN in podrejenih nacionalnih sistemih zgodovinsko anomalijo, ki jo je potrebno preučiti in odpraviti v najkrajšem možnem času (15). Ta postopek je nujen, da bi države članice pridobile »potrdilo« o medicinski koristi konoplje, da bi se lahko nacionalne omejitve, ki ovirajo raziskovanje in dostop do zdravil na podlagi konoplje, ublažile. Konflikt med znanstveno utemeljeno uporabo konoplje v medicinske namene in politično ideologijo, v kateri se je znašla tudi slovenska država, narekuje tudi zdravnikom in farmacevtom, da ne ostanejo izolirani in izven družbenih dogajanj. V vlogi zagovornikov bolnikov, ki uporabljajo konopljo v zdravilne inamene, ter socialnih sprememb, so se celo dolžni zoperstaviti državnim predpisom in političnim merilom, če bi od njih zahtevali odločitve, ki bi bile v nasprotju z njihovim strokovnim prepričanjem in vestjo.

ZAHVALA

Kolegici Luciji Perharič iz Nacionalnega inštituta za javno zdravje se zahvaljujem za pomoč pri interpretaciji literature s področja toksikološke ocene tveganja.

9 LITERATURA

1. Siegel R. *Intoxication: Life in pursuit of artificial paradise*. EP Dutton: New York, 1989.
2. Upton R, Craker L, ElSohly M et al (eds). *Cannabis Inflorescence. Cannabis spp. Standards of Identity, Analysis and Quality Control*. Rev 2014. *American Herbal Pharmacopeia*, Scotts Valley, CA, 2014.
3. Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E et al. *The role of endocannabinoids in pain modulation*. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27(1): 64-80.
4. Serrano A, Parsons LH. *Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction related behaviors*. *Pharmacol Ther* 2011; 132: 215-241.
5. Maccarrone M, Gasperi V, Catani MV et al. *The endocannabinoid system and its relevance for nutrition*. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 423-440.
6. Aggarwal SK. *Cannabinergic Pain Medicine: A Concise Clinical Primer and Survey of Randomized controlled Trial Results*. *Clin J Pain* 2012; 29: 162-171.
7. Health Canada. *Information for Health Care Professionals Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids*. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-eng.pdf. Dostop: 12-12-2015.
8. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M et al. *Farmakologija kanabinoidov*. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 456-471.
9. Mele T, Drevenšek G. *Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje*. *Med Razgl* 2015; 54(2): 191-209.
10. Ben Amar M. *Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential*. *J Ethnopharmacol*. 2006; 105(1-2): 1-25. <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v28n2/29785.pdf>. Dostop: 12-12-2015.
11. Zuardi AW. *History of cannabis as a medicine: a review*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2490264/>. Dostop: 12-12-2015.
12. O'Shaughnessy WB. *On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1503422/>. Dostop: 12-12-2015.
13. Martin A, Lee MA. *Smoke Signals: A Social History of Marijuana—Medical, Recreational and Scientific*. New York, Simon & Shuster, 2012.
14. Mikuriya TH. *Marijuana in medicine: past, present and future*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1503422/>. Dostop: 12-12-2015.
15. Hallam C, Bewley-Taylor D, Martin Jelsma M. *Scheduling in the international drug control system*. https://www.tni.org/files/download/dlr25_0.pdf. Dostop: 10-12-2014.
16. *Zakon o konoplji* (ZKon). <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO6978>. Dostop: 5-7-2015.
17. Lloyd D. *Drug misuse in teenagers*. *Appl Ther* 1970; 12(3): 19-25.
18. Milčinski L, Tomori M, Hočevar F. *Droge v svetu in pri nas*. Ljubljana, Delavska enotnost, 1983.
19. Zimmer, L. in Morgan, JP. *Marijuana Myths, Marijuana Facts: A Review of the Scientific Evidence*. New York, The Lindesmith center, 1998.
20. Krumdiek N. *Wie gefährlich ist Cannabis? Eine wissenschaftliche Analyse aus aktuellen Studien zu Cannabis*



- sativa L. http://www.chanvre-info.ch/info/de/IMG/pdf/NEW_WIE_.pdf. Dostop: 9-12-2013.
21. Belovič M. Dr. Nolimal: Da je konoplja za medicinske namene prepovedana, so krivi politiki in birokrati. <http://www.delo.si/ozadja/dr-nolimal-da-je-konoplja-za-medicinske-namene-prepovedana-so-krivi-politiki-in-birokrati.html>. Dostop: 8-9-2014.
 22. Nolimal D. Ali strah pred konopljo Ali strah pred medicinsko konopljo res hromi zdravnike? *ISIS* 2015; 7: 20-26.
 23. Nolimal D, kohek M. Konoplja, etika in družbena odgovornost <http://www.irdo.si/skupni-cd/cdji/cd-irdo-2015/referati/06-dusan-nolimal,-maja-kohek-p.pdf>. Dostop: 12-12-2015.
 24. An end to marijuana prohibition. The drive to legalize picks up. http://www.drugpolicy.org/docUploads/Nadelmann_National_Review_Article_with_Footnotes.pdf. Dostop: 3-3-2016.
 25. Rossow I. Can harm ratings be useful? *Addiction* 2011; 106: 1893–1894.
 26. Uredba o spremembi in dopolnitvah Uredbe razvrstitvi prepovedanih drog. *Uradni list RS*, št. 22/2016.
 27. Drug Enforcement Agency. The DEA Position on marijuana. April 2013. http://www.dea.gov/docs/marijuana_position_2011.pdf. Dostop: 8-2-2016.
 28. Global Commission on Drug Policy. Taking Control: Pathways to Drug Policies That Work. <http://www.globalcommissionondrugs.org/reports/taking-control-pathways-to-drug-policies-that-work/>. Dostop: 16-11-2015
 29. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456-2473.
 30. Grant I, Atkinson JH, Gouax B et al. Medical Marijuana; Clearing Away the smoke. *Open Neurol J.* 2012; 6: 18-25.
 31. Lachenmeier DW, Rhem J. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep.* 2015; 5:8126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311234/>. Dostop: 3.3.2016.

VISCERALNA DEBELOST: PRIJEMALIŠČE ZDRAVLJENJA METABOLIČNEGA SINDROMA

VISCERAL ADIPOSITY: TARGET FOR THE MANAGEMENT OF THE METABOLIC SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.
prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
mojca.jensterlesever@kclj.si

1 UVOD

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povezujemo jo z vsaj

POVZETEK

Debelost povezujemo s povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Za opredelitev ogroženosti za metabolične in srčnožilne zaplete, ki so vodilni vzrok umrljivosti zaradi debelosti, je poleg indeksa telesne mase, ključno merjenje obsega pasu. Obseg pasu klinično zadovoljivo opredeli t.i. visceralno debelost, ki je od vseh razdelkov maščobnega tkiva najbolj škodljiva zaradi specifičnih lastnosti visceralnega maščevja. S povečanim tveganjem za srčnožilna obolenja so značilno povezani velikost in število maščobnih celic, njihova odzivnost na lipolitični odgovor, zmožnost shranjevanja energije in presnovna ter vnetna aktivnost. Sprememba življenjskega sloga zmanjšuje telesno maso in ugodno vpliva na razporeditev maščevja z zmanjšanjem visceralnega maščevja. Kadar sprememba življenjskega sloga ni uspešna, lahko nekatera zdravila in bariatrično zdravljenje ugodno vplivajo na zmanjšanje telesne mase in razporeditev telesne sestave.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, visceralna debelost, obseg pasu, adipociti, sprememba življenjskega sloga

ABSTRACT

Obesity is linked to increased morbidity and mortality. In addition to body mass index measuring of waist circumference is essential for the identification of individuals who are at high risk for metabolic and cardiovascular diseases that are leading causes of mortality in this population. Waist circumference is an appropriate clinical assessment of most harmful visceral adiposity. Characteristics of visceral adipose tissue such as adipocyte size and number, lipolytic responsiveness, lipid storage capacity and inflammatory cytokine production are significant correlates and determinants of the increased cardiometabolic risk. Lifestyle intervention leading to weight loss generally induce preferential mobilization of visceral fat. Some pharmacological interventions and bariatric surgery have been shown to reduce body weight and favorably modulate body fat distribution.

KEYWORDS:

obesity, visceral adiposity, waist circumference, adipocytes, lifestyle intervention



ALI STE VEDELI?

- Da je bilo leta 2000 globalno prvič število podhranjenega prebivalstva enako številu prekomerno prehranjenega prebivalstva.

20 boleznimi in skrajšano življenjsko dobo (1-6). Od leta 1980 do 2014 se je pojavnost debelosti v svetu podvojila. Leta 2014 je imelo po podatkih Svetovne Zdravstvene Organizacije (SZO) 1.9 milijarde odraslih indeks telesne mase (ITM) $>25 \text{ kg/m}^2$, od teh je bilo 600 milijonov debelih z $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$. V Sloveniji je bilo leta 2013 po podatkih Inštituta za varovanje zdravja (IVZ) čezmerno težkih 37,2%, debelih z $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$ pa 17,2% odraslih. Med debelimi pri nas prevladujejo moški. Več debelosti je v nižjih družbenih slojih. Najbolj razširjena je debelost v severovzhodni in jugovzhodni Sloveniji. Zaradi bolezni obtočil, ki so vodilni vzrok umrljivosti zaradi debelosti, je v Sloveniji leta 2012 umrlo 7570 ljudi (7). Ukrepi za zamejitev epidemije debelosti in zgodnje prepoznavanje ogroženosti za bolezni povezane z debelostjo so ključnega pomena pri ohranjanju zdravja prebivalstva.

2 OPREDELITEV OGROŽENOSTI ZA SPREMLJAJOČE BOLEZNI ZARADI DEBELOSTI

Ogroženost za spremljajoče bolezni je odvisna od količine maščevja v telesu, predvsem pa od razporeditve maščevja po telesu in od ektopičnega kopičenja maščevja znotraj notranjih organov.

Preglednica 1: Opredelitev ogroženosti za spremljajoče bolezni glede na z indeks telesne mase (ITM)

Table 1: Health risk classification according to body mass index (BMI)

Klasifikacija	ITM	Ogroženost za spremljajoče bolezni
podhranjenost	<18.5	povečana
Normalna ->zdrava« teža	18.5–25	majhna
čezmerna teža	25–29.9	povečana
debelost I. stopnje (blaga)	30–34,9	visoka
debelost II. stopnje (zmerna)	35–39.9	Zelo visoka
debelost III. stopnje (huda)	>40	Izjemno visoka

2.1 KOLIČINA MAŠČEVJA V TELESU KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA POVEČANO OBOLEVNOST ZARADI DEBELOSTI

Količine maščobnega tkiva v telesu klinično zadovoljivo opredelimo z **indeksom telesne mase** (ITM = telesna teža v kg/ (telesna višina)² v metrih). Z ITM lahko opredelimo tudi ogroženost za spremljajoče bolezni (Preglednica 1).

Ena od ključnih pomanjkljivosti opredelitve ogroženosti za spremljajoče bolezni glede na ITM je, da ne razlikuje med t.i. **metabolično zdravimi debelimi osebami (angl. metabolically healthy obese, MHO)** in **metabolično ne-zdravimi osebami s še normalno telesno maso (angl. metabolically obese, normal-weight, MONW)**. Slednja skupina je posebej problematična, ker gre za osebe z normalnim ITM, ki kot taki pogosto izpadejo iz presejalnih programov, čeprav imajo lahko povečano ogroženost za metabolične zaplete. Visoka prevalenca metaboličnih nenormalnosti v tej skupini pomeni, da bi morali biti ti posamezniki vključeni v preventivne oziroma terapevtske programe kljub še normalni telesni masi. Avtorji, ki so raziskovali ta pojav pri ženskah, so pogosto ugotovili povečan obseg pasu (8). Kljub normalnemu ITM so pri metabolično debelih ženskah z normalno telesno maso ugotovili višji odstotek maščevja, nižjo pusto telesno maso, manjšo po-

ALI STE VEDELI?

- Da imajo presnovne zaplete lahko tudi ljudje z normalnim ITM.

rabo energije med telesno aktivnostjo in višji nivo holesterola (9).

Na nasprotni strani imajo metabolično zdrave, a debele osebe (MHO) kljub prekomerni telesni masi ugoden metabolični profil, dobro občutljivost na delovanje insulina, normalen lipidogram, hepatogram, hormonski, imunski ter vnetni profil in nimajo arterijske hipertenzije (10). Kot model proučevanja MHO so služili sumo borci. Vsi mehanizmi, ki bi razložili ta pojav še niso znani, verjetno pa gre za razlike med nalaganjem visceralnega maščevja, porodno težo, velikostjo in funkcionalnostjo adipocitov in razlike v genski ekspresiji pri diferenciaciji adipocitov. V prihodnosti bo razumevanje tega procesa zelo pomembno, saj bo omogočilo uvedbo preventivnih ukrepov, ki bodo debele ljudi ščitili pred razvojem metaboličnih motenj (10).

2.2 RAZPOREDITEV MAŠČEVJA KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA POVEČANO OBOLEVNOST ZARADI DEBELOSTI

Že nekaj časa je znano, da je pri opredeljevanju metabolične ogroženosti razporeditev maščevja bolj ključna od ITM. Škodljiva je predvsem visceralna maščoba. Klinično najbolj uporaben kazalec, ki nam pove ali ima bolnik povečano količino visceralnega maščevja je **obseg pasu**. Kadar je obseg pasu pri moških >94 cm, pri ženskah pa > 80 cm govorimo o visceralni debelosti, s katero je povezana zvečana ogroženost za spremljajoče bolezni (Preglednica 2).

V zadnjem času je poleg visceralnega maščevja kot neodvisni dejavnik presnovnega tveganja prepoznano tudi **ektopično kopičenje maščevja v posameznih notranjih organih**, in sicer jetrih, mišicah, trebušni slinavki, srcu in ledvicah (3, 6).

Preglednica 2: Obseg pasu (OP) kot kazalec ogroženosti za spremljajoče bolezni
Table 2: Waist circumference (WC) as an indicator for health risk

OP* – moški	OP* – ženske
>94 cm – zvečana ogroženost	>80 cm – zvečana ogroženost
>102 cm – močno zvečana ogroženost	>88 cm – močno zvečana ogroženost

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

3 HETEROGENOST MAŠČOBNEGA TKIVA

Osrednje celice, ki sestavljajo maščobno tkivo, so maščobne celice - adipociti. Pomembno vlogo v maščevju imajo tudi makrofagi, prekursorji adipocitov in endotelijske celice.

3.1 VRSTE MAŠČOBNEGA TKIVA

Razlikujemo med **belim** in **rjavim** maščobnim tkivom. Belo in rjavo maščevje se med seboj razlikujeta po funkciji in lokalizaciji. Nahajata se v različnih maščobnih razdelkih, lahko pa sta prisotna tudi znotraj enega razdelka (1, 11, 12). **Belo** maščevje predstavlja največjo zalogo energije, kjer se trigliceridi v obdobju stradanja pretvorijo v maščobne kisline. Hkrati je belo maščevje največji endokrini organ. Izloča številne proteine, ki imajo pomembno fiziološko oziroma patofiziološko vlogo. Ocenjujejo, da se v maščobnem tkivu tvori preko 100 faktorjev, ki delujejo avtokrino, parakrino in endokrino. Vloga mnogih še ni raziskana. Njihova sinteza ne poteka samo v adipocitih, ampak tudi v makrofagih, v prekursorjih adipocitov in v endotelijskih celicah (13, 14). **Rjavo** maščevje je ključno za uravnavanje termogeneze, ki je nadzorovana z vnosom hrane, izpostavljenostjo mrazu, simpatičnim živčevjem in hormonom irisinom, ki se sprošča iz mišic.

3.2 RAZPOREDITEV MAŠČOBNEGA TKIVA

Belo maščevje se nahaja:

- A) v podkožnem **subkutanem razdelku**, ki ga delimo na povrhnje in globoko maščobno tkivo ter
- B) v **notranjem maščobnem razdelku**, ki se deli na **intraatorakalno** (perkardialno) in **visceralno** (trebušno) tkivo. **Visceralno** maščevje se deli na **intraperitonealno** (omentalno in mezenterialno) in **ekstraperitonealno** (pre in retroperitonealno).



Rjavo maščevje se nahaja ob arterijah (aorta, karotide, koronarke), v vratu, interskapularno in supraklavikularno, aksilarno, v abdominalni steni, ingvinalni kotanji in mišicah.

3.3 BIOLOGIJA MAŠČOBNEGA TKIVA

Maščobno tkivo ima dve pomembni zmožnosti: 1) **plastičnost** in 2) **širjenje**. Zaradi plastičnosti se belo maščobno tkivo lahko pretvori v rjavo maščevje in obratno (15, 16). Ob dolgotrajnejši izpostavljenosti mrazu se nekaj belega maščevja pretvori v rjavega zaradi potrebe po povečani termogenezi, v obesogenem okolju pa se nekaj rjavega maščevja spremeni v belo maščevje zaradi povečane potrebe po shranjevanju maščobnih zalog (16). Poleg plastičnosti ima belo maščobno tkivo tudi sposobnost širjenja. Širjenje maščobnega tkiva je možno s **hipertrofijo** ali pa s **hiperplazijo** adipocitov. Visceralno maščevje se širi predvsem s hipertrofijo, subkutano maščevje pa z hiperplazijo. Hipertrufija vodi v disfunkcijo adipocitov, ki je povezana s presnovno neugodnimi učinki. Ko debelost napreduje, hipertrofija adipocitov v visceralnem maščevju doseže plato. Veliki adipociti nato signalizirajo, da se morajo pre-adipociti diferencirati v adipocite, tako da pride tudi v tem visceralnem razdelku do hiperplazije maščevja. Ko je kapaciteta širjenja maščevja v podkožnem in visceralnem razdelku zapolnjena, se maščoba **prelije na ektopična mesta** izven maščobnega tkiva v notranje organe (1, 17).

3.4 MORFOLOGIJA ADIPOCITOV

Število in velikost adipocitov v posameznih razdelkih sta odvisna od **ITM, spola in lokalizacije**.

S povečevanjem ITM se načeloma v vseh razdelkih velikost adipocitov povečuje. Pri ekstremni debelosti, ko povečevanje adipocitov doseže plato, se sproži adipogeneza, tako da se prične večati tudi število adipocitov. Z naraščanjem telesne teže, se tako dogaja hipertrofija in hiperplazija, pri čemer se pri odraslih dogaja predvsem hipertrofija, pri otrocih pa hiperplazija. Če je otrok debel v starosti pet do deset let, se bo debelost razvijala v odraslo obdobje kot progresivna debelost s povečanim številom maščobnih celic, ki jo je zelo težko zdraviti.

Na število maščobnih celic zelo vpliva tudi spol in lokalizacija. Pri debelih ženskah je število adipocitov v subkutanem razdelku v spodnjem delu telesa večje kot število adipocitov pri normalno težkih ženskah, pri moških pa število adipocitov v subkutanem razdelku v spodnjem delu telesa ni odvisno od ITM (18). Med pridobivanjem telesne teže, se maščobne celice pri ženskah torej namnožujejo s hiperplazijo, pri moških pa z hipertrofijo. Subkutani maščobni

razdelek v spodnjem delu telesa pri ženskah je zato večji kot pri moških pri vsaki stopnji debelosti. Po drugi strani imajo moški v primerjavi z ženskami večje število v visceralnem razdelku.

Tudi velikost adipocitov je odvisna od spola, lokalizacije in ITM. Pri ženskah so visceralni adipociti 20 do 30% manjši kot subkutani. Po menopavzi se visceralni adipociti pri ženskah povečajo. Pri moških je velikost adipocitov v subkutanem in visceralnem razdelku podobna. V primerjavi z ženskami imajo moški pri enaki stopnji debelosti večje visceralne adipocite (18).

3.5 FUNKCIONALOST ADIPOCITOV

Različne vrste adipocitov se med seboj razlikujejo v svoji presnovni aktivnosti. Najbolj presnovno aktivno je visceralno maščevje, ki sprošča veliko prostih maščobnih kislin (PMK), adipocitokinov ter drugih vnetnih dejavnikov. V maščevju se vrši tudi encimska aktivnost. Presnovna aktivnost poteka v adipocitih in tudi v drugih celicah maščobnega tkiva (13, 14).

Leptin

Eden bolj raziskanih proteinov, ki se sintetizira v adipocitih, je leptin. Njegova koncentracija v krvi je sorazmerna masi maščobnega tkiva (19) in se bistveno poveča po hranjenju in upade ob stradanju (20). Leptin ima več bioloških vlog (vpliva na reprodukcijo, mineralno kostno gostoto in na imunski sistem), vendar je predvsem pomemben pri uravnavanju apetita. Veže se namreč na leptinske receptorje v arkuatnem jedru hipotalamusa in s tem zavira apetit ter spodbuja porabo energije, zato se imenuje tudi anoreksin (19). Koncentracija leptina v serumu eksponentno narašča z višanjem mase maščobnega tkiva. Kljub temu pri debelih ne pride do zavore apetita, kar kaže na rezistenco na leptin (21).

Rezistin in adiponektin

V adipocitih nastajata tudi rezistin in adiponektin. Prvega povezujejo z nastankom motene tolerance za glukozo, saj njegove visoke koncentracije sovpadajo s povišanjem insulinske rezistence. Zato nekateri menijo, da je eden od faktorjev, ki povezuje debelost z insulinsko rezistenco in z diabetesom (22). Za razliko od rezistina, je koncentracija adiponektina pri debelosti in insulinski rezistenci znižana. Ob izgubi teže in zmanjšanju insulinske rezistence njegova koncentracija naraste (23, 24).

Aromataza

Encim aromataza, ki deluje v maščevju, omogoča pretvorbo androstendiona v estron, ki je najpomembnejši estrogen pri pomenopavzalnih ženskah (14).

Citokini

V adipocitih se tvorijo citokini, npr. tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) in monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1). Za TNF- α predvidevajo, da deluje predvsem parakrino (13), medtem ko ima IL-6 tudi pomemben sistemski vpliv. Njegove visoke koncentracije so povezane z višjimi vrednostmi glukoze na tešče, kar je lahko posledica povišanega izločanja glukagona ali slabše občutljivosti tkiv na insulin ali obojega (25). Zaradi monocitnega kemoatraktantnega proteina 1 (MCP-1) maščobno tkivo infiltrirajo makrofagi in druge imunske celice, s čimer se vzpostavi kronično vnetje, ki je ena glavnih komponent z debelostjo povezane insulinske rezistence. Citokini, ki se tvorijo v vnetnih celicah maščobnega tkiva, namreč povzročajo insulinsko rezistenco v mišicah, jetrih in v drugih tkivih. Delecija insulinskega receptorja v monocitih, makrofagih in nevtrofilnih granulocitih povzroči zmanjšan prehod makrofagov v maščobno tkivo (26). Nekateri menijo, da do infiltracije maščobnega tkiva z vnetnimi celicami ne pride samo zaradi kemoatraktantov za monocite, ki se tvorijo v adipocitih, ampak tudi zaradi hipoksije maščobnega tkiva in posledične nekroze adipocitov (27).

Najmočnejši signal za uravnavanje lipolize v maščobnem tkivu so kateholamini (28, 29). Različne vrste adipocitov se med seboj precej razlikujejo v občutljivosti in po številu adrenergičnih receptorjev za s kateholamini spodbujeno lipolizo in za insulinske antilipolitične učinke. Adipociti v femoralnih in glutealnih maščobnih razdelkih imajo manjši lipolitični odgovor na kateholamine kot abdominalni adipociti., (30).

Pri ljudeh z obilo visceralne maščobe se zaradi njene pomembne presnovne aktivnosti razvije skupek kliničnih in presnovnih znakov, ki jih imenujemo metabolični sindrom.

4 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN METABOLIČNIM SINDROMOM

4.1 METABOLIČNI SINDROM: OPREDELITEV

Metabolični sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje za sladkorno bolezen in srčno-žilne bolezni in umrljivost. Metabolične motnje, ki so značilne za metabolični sindrom se pojavljajo skupaj bolj pogosto kot ločeno in

zajemajo visceralno debelost, moteno presnovo glukoze, povišan krvni pritisk ter aterogeno dislipidemijo (31, 32). Posamezniki z metaboličnim sindromom imajo v primerjavi s tistimi brez tega sindroma petkrat večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in dvakrat večje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni v 5 do 10 letih (31). Metabolični sindrom je značilno povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni ter pomeni dvakrat večjo srčno-žilno umrljivost, povečano tveganje za miokardni infarkt in možgansko kap ter eninpolkrat povečano umrljivost zaradi vseh vzrokov. Tudi bolniki, ki imajo metabolični sindrom, a nimajo sladkorne bolezni, ohranijo visoko tveganje za prej omenjene bolezni.

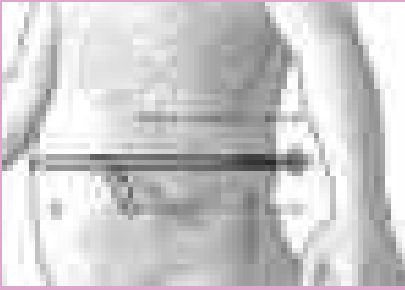
Definicije metaboličnega sindroma so različne, povzeli smo jih v Framacevtskem vestniku leta 2014 (33). V našem okolju največkrat uporabljamo definicijo International Diabetes Federation (IDF) (Preglednica 3). Konceptualno je ta definicija oprta na kriterije NCEP/ATP III zaradi njihove klinične uporabnosti in preprostosti. Zaradi značilne povezanosti med visceralno debelostjo in insulinsko rezistenco so menili, da je visceralna debelost, nujen pogoj za definicijo metaboličnega sindroma, drugi dokazi insulinske rezistence pa niso potrebni. Poleg tega sta potrebna še dva od naslednjih dejavnikov:

4.2 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN INSULINSKO REZISTENCO, MOTENO TOLERANCO ZA GLUKOZO IN SLADKORNO BOLEZENIJO TIPA 2

Motena signalizacija insulina je glavna pri razvoju metaboličnega sindroma in posredno vpliva na razvoj srčno-žilnih bolezni preko nenormalnega metabolizma glukoze in lipidov, preko hipertenzije in preko kroničnega vnetnega stanja. Poleg tega insulin tudi direktno vpliva na žilni endotelij in na makrofage v aterosklerotičih plakih in tako pospeši procese ateroskleroze (35). Delovanje insulina se začne z aktivacijo receptorja, ki spada v skupino tirozinskih kinaz. Po vezavi pride do fosforilacije insulinskega receptorskega substrata (IRS), kar omogoča vezavo fosfoinozitol 3-kinaze (PI3K). Ta aktivira Akt kinazo, ki lahko fosforilizira proteine, ki regulirajo sintezo lipidov, glikogena in proteinov (36). Glavni namen vezave insulina na receptorje je translokacija glukozne transporterja tipa 4 GLUT4 iz intracelularnih veziklov na površino celice, predvsem v maščobnem tkivu, skeletnih mišicah in v srčni mišici (37, 38). Po vezavi insulina se lahko aktivira tudi signalna pot preko z mitogenom akti-

Preglednica 3: Definicija metaboličnega sindroma po kriterijih International Diabetes Federation (34).

Table 3: Definition of metabolic syndrome according to International Diabetes Federation criteria (34).

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

virane protein (MAP)-kinaze. Ta kaskadna pot običajno ne posreduje metaboličnih učinkov insulina (torej ne prispeva bistveno k insulinsko-spodbujeni translokaciji GLUT4), ampak predvsem njegove mitogene in rastne učinke (39).

Insulinska rezistenca pri debelosti in sladkorni bolezni tipa 2 se kaže kot znižan z insulinom-spodbujen transport in metabolizem glukoze v adipocitih in skeletnih mišicah in kot motena zavora izplavljanja glukoze iz jeter (40). Na molekularnem nivoju se insulinska rezistenca kaže kot moteno signaliziranje kar povzroči znižanje translokacije glukoznega transporterja GLUT4 na plazemsko membrano in moten z glukozo spodbujen transport v celico (41).

Nivo glukoze po obroku je odvisen od z insulinom-spodbujenega privzema glukoze v perifernih tkivih in od zavore

endogene tvorbe glukoze. Zavora endogene tvorbe glukoze v jetrih je pomemben mehanizem za vzdrževanje normalne tolerance za glukozo. Insulinska rezistenca v hepatocitih je namreč glavni razlog za hiperglikemijo na tešče pri metaboličnem sindromu (41). V normalnih pogojih insulin zavre 85% endogene produkcije glukoze z zavoro glikogenolize preko sprememb v protein fosfatnem kompleksu (42, 43). Direktna zavora glukoneogeneze poteka preko inhibicije fosfoenolpiruvatne karboksilaze (44, 45).

Insulin zavira endogeno produkcijo glukoze tudi preko perifernih tkiv. Zavira sekrecijo glukagona iz alfa celic trebušne slinavke preko parakrinih in sistemskih učinkov. Nizka koncentracija glukagona zavira glikogenolizo in glukoneogenezo (46). Drugi pomemben učinek insulina na periferna tkiva je zavora lipolize in tvorbe prostih maščobnih kislin,

ki stimulirajo glukoneogenezo (47, 48). Pri insulinski rezistenci insulin ne more zavirati sekrecije glukagona iz alfa celic trebušne slinavke, prav tako ne more zavirati lipolize v maščobnem tkivu, kar pospešuje glukoneogenezo (49). Debelost je povezana s povišano aktivnostjo simpatičnega živčnega sistema v bazalnih pogojih, kar spodbuja glukoneogenezo in lipolizo preko simpatičnih živčnih vlaken jetrih in maščobnem tkivu (50, 51).

Zaradi insulinske rezistence beta celice trebušne slinavke pričnejo kompenzatorno izločati večje količine insulina. Postopno pride do popuščanja v delovanju in do propadanja beta celic, kar vodi v razvoj motene tolerance za glukozo in sladkorne bolezni tipa 2.

4.3 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN ATEROGENO DISLIPIDEMIJO

Za dislipidemijo pri metaboličnem sindromu in sladkorni bolezni tipa 2 je značilna povišana koncentracija prostih maščobnih kislin in trigliceridov, povišana plazemska koncentracija LDL in majhnih gostih LDL ter nizka koncentracija HDL. Insulin preko delovanja na hepatocite uravnava koncentracijo lipidov v krvi. Pri insulinski rezistenci oz. hiperinsulinemiji je to uravnavanje moteno na več načinov. V adipocitih insulin zavira lipolizo. Ker je ob insulinski rezistenci ta zavora zmanjšana, je lipolize več in s tem več prostih maščobnih kislin. Te so dober substrat za sintezo trigliceridov v jetrih (52). Insulinska rezistenca v hepatocitih zniža tudi število LDL receptorjev (LDLR), zato se manj LDL in VLDL lipoproteinov odstrani iz obtoka (53). Manjše število insulinskih receptorjev v hepatocitih poviša izločanje apolipoproteina B, ki je glavni apolipoprotein v LDL in VLDL lipoproteinih (53). V LDL frakciji pa se kopičijo majhni gosti LDL delčki, ki se v žilni steni hitro oksidirajo in **pospešujejo nastanek ateroskleroze**. Preko holesterol-ester transportnega proteina (CETP) pride do izmenjave trigliceridov in holesterolnih estrov med VLDL in HDL. Tako nastanejo s trigliceridi bogati HDL in s holesterolnimi estri bogati VLDL. S trigliceridi bogati HDL so dober substrat za hepatično lipazo, ki hidrolizira trigliceride. Nastanejo majhni HDL lipoproteini, ki se lahko filtrirajo v glomerulih, zaradi česar se hitro odstranijo iz obtoka (54, 55). K nizki koncentraciji HDL prispeva tudi zmanjšana sinteza apoA, ki je posledica insulinske rezistence (56). Lipidno motnjo z zmanjšanimi vrednostmi HDL holesterola, povečanimi trigliceridi in lahko še normalno koncentracijo LDL holesterola s frakcijo majhnih gostih LDL delčkov, imenujemo **aterogena dislipi-**

demija. Proaterogeno delujejo tudi številne (adipo)citokine, ki povzročajo in vzdržujejo kronično tleče vnetje.

4.4 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN HIPERTENZIJO

Razlog nastanka arterijske hipertenzije v sklopu metaboličnega sindroma še ni dokončno znan. Nekateri menijo, da hiperglikemija in hiperinsulinemija, visok nivo proinsulina, leptina in amilina aktivirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron s povečano ekspresijo angiotenzinogena, angiotenzina II in receptorja za angiotenzin 1 (57). Insulinska rezistenca, hiperinsulinemija in leptin vodijo v povišano aktivacijo simpatičnega živčnega sistema. Posledično naj bi prišlo do vazokonstrikcije renalnih žil, povečane glomerulne filtracije, povišane reabsorpcije natrija v ledvicah in povišanega sproščanja renina (51).

4.5 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN PROKOAGULOBILNIM STANJEM

Pri debelosti in metaboličnem sindromu je kot pri drugih kroničnih vnetnih stanjih povišan nivo inhibitorja 1 za plasminogeni aktivator (PAI-1). Čeprav običajno nastaja v hepatocitih, trombocitih, gladkomišičnih celicah in v endoteliju, se ob debelosti poviša njegova sinteza tudi v adipoznem tkivu (58). Debelost je povezana tudi s povišanim nivojem tkivnega faktorja, fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in faktorja VII. Citokini, ki se tvorijo v maščobnem tkivu povzročijo aktivacijo endotelija, sproščanje prostaglandinov in tvorbo strdkov (59). Torej debelost po eni strani povzroči povišano sintezo faktorjev koagulacije in povzroča aktivacijo trombocitov ter po drugi strani zavira fibrinolizo s povišanim nivojem inhibitorja aktivacije plazminogena. Vse to vodi v prokoagulabilno stanje in poveča verjetnost za nastanek strdkov na aterosklerotičnih plakih (60).

4.6 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN KRONIČNIM STRESOM

Kronični stres pri posameznikih z genetsko predispozicijo vodi do porasta visceralnega maščevja, kar nastane kot posledica kroničnega hiperkortizolizma, nizkega nivoja rastnega hormona in hipogonadizma (61). Glukokortikoidi povišajo aktivnost encima odgovornega za sintezo maščobnih kislin in povišajo izločanje lipoproteinov (62), pospešujejo glukoneogenezo (63) ter diferenciacijo preadipocitov v adi-



pocite (64). Ugotovljena je bila dobra povezava med nivojem plazemskega kortizola, metaboliti kortizola v urinu in izraženostjo metaboličnega sindroma (65). Očistek kortizola je pomembno sovpadal s računalniško tomografijo opredeljeno količino visceralnega maščevja (66).

5 BOLEZNI POVEZANE Z DEBELOSTJO

ALI STE VEDELI?

- Da je debelost bolezen in da SZO z debelostjo povezuje tudi vsaj 20 spremljajočih bolezni.

Bolezni povezane z debelostjo ločimo na **presnovne in nepresnovne**. Kadar se maščevje nalaga bolj subkutano, se pogosteje pojavljajo obolenja, ki so posledica mehanskih obremenitev: osteoartritis, varice, edemi, celulitis. Visceralna debelost je povezana s presnovnimi zapleti, ki so s posledičnimi **srčnožilnimi obolenji vodilni vzrok umrljivosti zaradi debelosti**: sladkorna bolezen tip 2, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, zamaščena jetra (nealkoholna hepatosteatoza in hepatitis, ki vodi v cirozo), obstruktivne motnje dihanja v spanju, srčno popuščanje, koronarna srčna bolezen. Z debelostjo so povezani tudi žolčni kamni, neplodnost, putika, depresija, motnje hranjenja. Visceralno debelost vedno bolj povezujejo tudi z tumorogenezo in z povečanim tveganjem za **rakava obolenja** (67).

6 PRIJEMALIŠČA ZDRAVLJENJA VISCERALNE DEBELOSTI KOT PRIJEMALIŠČA ZDRAVLJENJA METABOLIČNEGA SINDROMA

Prijemališče zdravljenja metaboličnega **sindroma in z njim povezane povečane obolevnosti in umrljivosti je zdravljenje debelosti**. Princip zdravljenja debelosti je enostaven. Potrebno je doseči **negativno energetsko bilanco** v prvi fazi redukcije telesne teže in **ničelno energetsko bilanco** v fazi vzdrževanja dosežene ciljne telesne teže. Manj enostaven je pristop za doseg tega cilja, pri čemer je vzdrževanje dosežene telesne teže še zahtevnejše kot faza redukcije.

6.1. SPREMEMBA ŽIVJENSKEGA SLOGA

Prvi korak pri zdravljenju debelosti je **faza prepoznavanja**, ko bolnik objektivno oceni svoje stanje. Nato je ključna **motivacija z ozaveščanjem** in z individualno poglobitvijo v bolnikovo zdravstveno in psihosocialno stanje. Bolnik se mora za hujšanje **odločiti sam**. Sledi načrtovanje in **zastavljanje realnih – dosegljivih ciljev**, npr. izguba 5–10 % izhodne teže. Dokazano je, da se že s takšno redukcijo zmanjša pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 pri debelih ljudeh z moteno toleranco za glukozo ali brez nje (68).

Ključna je **sprememba življenjskega sloga**. **Nefarmakološki ukrepi so podrobneje opisani v samostojnem prispevku**

ALI STE VEDELI?

- Da je farmakološko in kirurško zdravljenje debelosti samo dodatek k spremembi življenjskega sloga in ne nadomestilo za spremembo življenjskega sloga.

6.2 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Zdravljenje debelosti z zdravili je indicirano, kadar je ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ali $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ in so hkrati prisotne spremljajoče bolezni. Njihova učinkovitost je različna, večinoma v primerjavi s placebom pripomorejo k približno 5% dodatni izgubi telesne teže. Razdelimo jih na zdravila, ki **a) vplivajo na apetit** in na zdravila, ki **b) zmanjšajo absorpcijo maščob**. Pri nas novejši **blokatorji apetita** zaenkrat še niso registrirani. Na voljo imamo le zdravilo **orlistat**, ki je zaviralec lipaze in zavira absorpcijo maščob v črevesu, ki se nato izločijo z blatom. Zdravilo se jemlje trikrat dnevno pred obroki. Če se bolniki ne držijo navodil o zmanjšanju deleža maščob v prehrani, imajo prebavne motnje.

Pričakujemo, da bo za zdravljenje debelosti tudi pri nas kmalu na voljo dolgodelujoč analog GLP-1 (glucagon-like peptid-1) **liraglutid** v odmerku 3 mg, ki se v nižjih odmerkih že uspešno uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Gre za t.i. mimetika inkretinov, ki posnemajo glukoregulatorno in metabolno delovanje inkretinov. Inkretini so polipeptidni hormoni, ki se izločajo iz endokrinih celic gastrointestinalnega trakta in vplivajo na več kot 70 odstotkov celotne sekrecije insulina iz trebušne slinavke ob obroku hrane (inkretinski učinek). Ta učinek je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 močno oslavljen, kar pomembno prispeva k postprandialni glikemiji. Glavna predstavnika in-

kretinov sta GLP-1 in GIP (glucose-dependent insulinotropic polipeptid). GLP-1 spodbuja od glukoze odvisno izločanje insulina iz trebušne slinavke in močno zavira izločanja glukagona. To skupaj vpliva na inhibicijo glukoneogeneze v jetrih in posledično ugodno vpliva na regulacijo glikemije. Dodatno GLP-1 zmanjša črevesno motilnost, praznjenje želodca in spodbuja sitost, slednje najverjetneje preko učinka na GLP-1 receptorje v možganih. Zdravljenje z analogi GLP-1 zato zmanjšuje lakoto in zmanjšuje dodaten energijski vnos, kar vodi v znižanje telesne mase. V dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi prekomerno prehranjenih bolnikov brez sladkorne bolezni tipa 2 je liraglutid v odmerku 3,0 mg v 20 tednih zmanjšal telesno težo za 7,2 kg, kar je bilo statistično pomembno več kot placebo (2,8 kg) in orlistat (4,1 kg) (69). Dipeptidil peptidaza-4 je encim, ki razgrajuje GLP-1. DPP-4 zaviralci so zdravila, ki zavrejo delovanje DPP-4 in povečajo koncentracijo GLP-1. Za znižanje telesne teže nimajo velikega potenciala, je bilo pa na nekaterih živalskih modelih pokazano, da lahko po zaključenem zdravljenju podaljšajo učinek delovanja GLP-1 agonistov na telesno težo (70).

6.3 KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Če bolniku z morbidno debelostjo ali debelostjo (ITM večjim kot 35 kg/m²) in spremljajočimi boleznimi kljub številnim poskusom ne uspe shujšati, je indiciran kirurški poseg, s katerim se zmanjša volumen želodca ali površina ozkega črevesa (s premostitveno operacijo).

O možnosti bariatričnega kirurškega posega razmislimo pri debelosti z ITM > 40 kg/m², ali z ITM > 35 kg/m² s spremljajočimi boleznimi. Vključitev kirurških posegov v zdravljenje še posebno vrednotimo pri tistih osebah, ki imajo močno povečano tveganje za zaplete debelosti ali sladkorne bolezni oziroma so ob tem dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni kljub farmakoterapiji in ukrepom za izboljšanje življenjskega sloga slabo urejeni. Pri teh osebah se o morebitnem posegu odločamo individualno.

Najpogostejša operativna posega sta želodčni obvod (ŽO) in vzdolžna resekcija želodca (VRŽ), vse večjo veljavo dobiva tudi t. i. mini obvod. Operativni posegi, ki spremenijo anatomijo zgornjih prebavil (ŽO in VRŽ) so za uspešno izgubo telesne teže in remisijo sladkorne bolezni bolj učinkoviti kot posegi, ki samo zmanjšajo prostornino želodca (npr. prilagodljiv želodčni trak (PŽT)). Biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika (BODD) se uporablja redkeje, ob njem so pogostejši stranski učinki malabsorpcije (71).

Na operativni poseg je potrebno bolnika celostno pripraviti v okviru obravnave interdisciplinarnega tima. Prav tako potrebuje bolnik interdisciplinarno dolgotrajno obravnavo po posegu.

6.4 ZDRAVILA Z UGODNIMI UČINKI NA ITM ALI NA TELESNO SESTAVO, KI SE UPORABLJAJO ZA ZDRAVLJENJE OBOLENJ, KI SO POVEZANA Z DEBELOSTJO

Nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje obolenj, ki so povezana z debelostjo, imajo ugoden vpliv na ITM in telesno sestavo, čeprav zaradi nezadostnih učinkov na telesno težo niso opredeljena kot zdravila za zdravljenje debelosti. Poleg že omenjenih GLP-1 analogov, ki jih v nižjih odmerkih uporabljamo v zdravljenju sladkorne bolezni, imajo ugoden učinek na telesno težo med zdravili, ki jih uporabljamo **v zdravljenju sladkorne bolezni** tudi inhibitorji natrij-glukoznega kotransporterja (*ang.* sodium-glucose cotransporter-2; SGLT2) SGLT2 zaviralci preprečijo ponovno absorpcijo glukoze iz proksimalnega tubula ledvic. S tem se izgubi 200 – 300 kalorij dnevno. V raziskavah opravljenih pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je telesna teža s temi zdravili upadla do 3,2 kg v 24 tednih, v največji meri na račun izgube telesnega maščevja (72, 73).

Ugoden učinek na prerazporeditev telesne sestave z zmanjšanjem visceralnega maščevja so ne glede na blag porast telesne teže predvsem na račun zadrževanja vode opazovali tudi pri zdravilih iz skupine **tiazolidindionov**. V Sloveniji je bil iz te skupine v preteklosti na voljo rosiglitazon, vendar ga zaradi povečanega tveganja za umrljivost ne uporabljamo več. V tujini je iz te skupine na voljo varnejši **pioglitazon**.

Kadar gre pri odraslih za ugotovljeno **pomanjkanje ravnega hormona**, je izboljšanje telesne sestave eden izmed razlogov za **nadomeščanje s sintetičnim ravnim hormonom**. Z nadomeščanjem ravnega hormona povečamo mišično maso, zmanjšamo količino maščobnega tkiva, znižamo vrednosti celokupnega holesterola in LDL, izboljšamo delovno sposobnost, razpoloženje, kognitivne funkcije in življenjsko kakovost. Tudi **nadomestno zdravljenje s testosteronom** pri moških s **hipogonadizmom** izboljša telesno sestavo z povečanjem mišične mase in zmanjšanjem celokupnega maščevja in maščevja v trebušni votlini. Nadomeščanje ravnega hormona in testosterona pretehta dobrobiti napram tveganju samo, kadar je nadomeščanje



indicirano v sklopu zdravljenja potrjenih pomanjkanj teh hormonov. Zloraba teh hormonov zgolj v namene izboljšanja telesne sestave, kadar ne gre za sindrome pomanjkanja teh hormonov, je lahko škodljiva in jo moramo strogo odsvetovati.

7 SKLEP

Maščevje je morfološko in funkcionalno heterogeno tkivo, ki predstavlja mnogo več kot zalogo energije. Najbolj škodljivo je presnovno najbolj aktivno visceralno maščevje, ki predstavlja ključno prijemališče v zdravljenju metaboličnega sindroma in njegovih zapletov. Vsa farmakološka podpora in kirurško zdravljenje debelosti v bistvu deluje preko spodbujanja vztrajnega zdravega življenjskega sloga, ki je najpomembnejši in hkrati najtežji del terapevtske strategije. Vzrok, da nobenemu javnemu zdravstvu še ni uspelo obvladati debelosti, je konflikt interesov med politiko kapitalizma in osnovnimi pravicami posameznika. Ozaveščanje realnih fizičnih, psihičnih in socialnih potreb in dolžnosti zdravega posameznika na eni strani, ter privzganje neodzvetnosti in upora proti nenaravnemu obesogenemu okolju, ki ga podpira politika kapitalizma na drugi strani, je zato edina strateška vizija, ki bo lahko zajezila epidemijo debelosti.

8 LITERATURA

1. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 359–404.
2. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 115–128.
3. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51(2): 679–689.
4. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med* 2012; 272(4): 317–329.
5. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126(10): 1301–1313.
6. Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function. *Biochimie* 2013; 95(11): 1971–1979.
7. Statistični urad Republike Slovenije. http://www.stat.si/letopis/2012/04_12/04-13-12.htm. Dostop: 01-06-2014. (Statistični letopis Republike Slovenije 2012, Prebivalstvo, Umrli po vzroku smrti, spolu in starosti (MKB poglavja I-XIX). Dostop: 5-3-2016.)
8. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in Normal-Weight Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222–2228.
9. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese but Normal-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5013–5020.
10. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011; 35: 971–981.
11. Medina-Gómez G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(6): 791–804.
12. Sacks H, Symonds ME. Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62(6): 1783–1790.
13. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473–481.
14. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697–738.
15. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131(2): 242–256.
16. Gil A, Olza J, Gil-Campos M, et al. Is adipose tissue metabolically different at different sites? *Int J Pediatr Obes* 2011; 6(Suppl 1): 13–20.
17. Jo J, Gavrilova O, Pack S, et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Comput Biol* 2009; 5(3): e1000324.
18. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 359–404.
19. Baratta M. Leptin - from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002; 8(12): 282–292.
20. Kolarzinski JW, Ohannesian JP, Considine RV, et al. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 4162–4165.
21. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive - leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
22. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307–312.
23. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930–1935.
24. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815–3819.
25. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4167–4170.
26. Mauer J, Chaurasia B, Plum L, et al. Myeloid cell-restricted insulin receptor deficiency protects against obesity-induced inflammation and systemic insulin resistance. *PLoS Genet* 2010; 6(5): e1000938.
27. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 98–107.
28. Fain JN, García-Sáinz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 1983; 24(8): 945–966.

29. Lönnqvist F, Krief S, Strosberg AD, et al. Evidence for a functional beta 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110(3): 929-936.
30. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14(1): 72-93.
31. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
32. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752.
33. Mlekuš K, Krokter Kogoj T, Jensterle Sever M, et al. Metabolični sindrom - od patofiziologije do klinične prepoznave = Metabolic syndrome - from pathophysiology to clinical recognition. *Farmacevtski vestnik*, 2014; 65(3): 207-220.
34. Ravnik Oblak M. Diagnoza sladkorne bolezni, prediabetesa in metaboličnega sindroma. In: Medvešček M, Mrevlje F. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. *Diabetološko združenje Slovenije* 2011; 1-4.
35. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9): 2052-2059.
36. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098-1101.
37. Zorzano A, Sevilla L, Tomàs E, et al. Trafficking pathway of GLUT4 glucose transporters in muscle (review). *Int J Mol Med* 1998; 2(3): 263-271.
38. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865): 799-806.
39. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): H813-822.
40. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95(5): 875-892.
41. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 157-163.
42. McCall RH, Wiesenthal SR, Shi ZQ, et al. Insulin acutely suppresses glucose production by both peripheral and hepatic effects in normal dogs. *Am J Physiol* 1998; 274: E346-356.
43. Newgard CB, Brady MJ, O'Doherty RM, et al. Organizing glucose disposal: emerging roles of the glycogen targeting subunits of protein phosphatase-1. *Diabetes* 2000; 49(12): 1967-1977.
44. Yeagley D, Guo S, Unterman T, et al. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 2001; 276(36): 33705-33710.
45. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6(1): 87-97.
46. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68(1): 314-318.
47. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (12): 1925-35.
48. Mittelman SD, Fu YY, Rebrin K, et al. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *J Clin Invest* 1997; 100(12): 3121-3130.
49. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90 (4): 1323-1327.
50. Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, et al. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol* 2011; 589: 1643-1662.
51. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010; 126(2): 159-172.
52. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000; 6(1): 77-86.
53. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7(2): 125-134.
54. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19(4): 390-393.
55. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36(3): 232-240.
56. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes* 2004; 53(3): 513-520.
57. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001; 50(8): 1918-1926.
58. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1): 1-6.
59. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288(16): 2008-2014.
60. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-949.
61. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284.
62. Wang CN, McLeod RS, Yao Z, et al. Effects of dexamethasone on the synthesis, degradation, and secretion of apolipoprotein B in cultured rat hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9): 1481-1491.
63. Argaud D, Zhang Q, Pan W, et al. Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence. *Diabetes* 1996; 45(11): 1563-1571.
64. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989; 84(5): 1663-1670.
65. Andrew R, Gale CR, Walker BR, et al. Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110(6): 284-290.



66. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(9): 501-505.
67. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, et al. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(1): 181-9.
68. Pfeifer M. Debelost. In: Košnik M, et al. *Interna medicina*. [4. izd.]. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011; 764-768.
69. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-1616.
70. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health and Risk Manag* 2008; 4: 753-768.
71. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 474-486.
72. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 5: 135-48.
73. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020-1031.

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

NOVELTIES IN PHARMACOTHERAPY OF TYPE 2 DIABETES

AVTOR / AUTHOR:

dr. Boštjan Martinc,
mag. farm., spec. klin. farm.

*Javni zavod Lekarna Ljubljana,
Komenskega 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
bostjan.martinc@gmail.com

1 UVOD

Sladkorna bolezen predstavlja velik zdravstveni in socialni problem. Po podatkih mednarodnega združenja diabetikov (IDF – International Diabetes Federation) je bilo leta 2015 na svetu okrog 415 milijonov bolnikov s sladkorno boleznijo, kar predstavlja okrog 8 % odrasle populacije. Skrb zbujajoč je podatek o nagli rasti stopnje prevalence. Napovedi IDF kažejo, da bo do leta 2040 število bolnikov s sladkorno boleznijo po vsem svetu okrog 642 milijonov, kar predstavlja 55 % stopnjo rasti. Zaskrbljujoča je tudi stopnja umrljivosti. Leta 2015 je zaradi sladkorne bolezni umrlo več kot 5 milijonov ljudi (1).

POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 običajno nastopa kot del metaboličnega sindroma. Zaradi progresivne narave, ki se kaže v postopnem propadanju β -celic trebušne slinavke in s tem postopnem slabšanju urejenosti glikemije, jo je potrebno zdraviti stopenjsko. Pri preprečevanju kroničnih zapletov in zmanjšanju umrljivosti se je kot učinkovit izkazal intenzivni terapevtski pristop. V zadnjem desetletju je bilo v terapijo uvedenih več novih zdravil, ki učinkovito znižujejo hiperglikemijo, zmanjšujejo tveganje za pojav hipoglikemije ter hkrati ugodno vplivajo na krvni tlak in telesno težo. Zdravila iz skupin zaviralcev dipeptidil peptidaze 4, agonistov glukagonu podobnega peptida 1, zaviralcev natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 ter novi ultradolgodelujoči inzulini kot taki predstavljajo pomemben napredek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.

KLJUČNE BESEDE:

agonisti glukagonu podobnega peptida 1, ultradolgodelujoči inzulinski analogi, urejenost glikemije, zaviralci dipeptidil peptidaze 4, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2

ABSTRACT

Type 2 diabetes usually appears as part of the metabolic syndrome. Due to the progressive nature, which is reflected in the gradual deterioration of the pancreatic β -cells and hence a gradual deterioration of glycemic control, type 2 diabetes requires a stepwise pharmacological treatment. For the prevention of chronic complications and the reduction of mortality, an intensive therapeutic approach has proven to be the most effective. In the last decade there have been introduced several new drugs that effectively lower hyperglycemia, reduce the risk of hypoglycemia and at the same time beneficially effect blood pressure and body weight. Introduced drugs, including inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, glucagon-like peptide 1 agonists, inhibitors of sodium glucose co-transporter-2 and new ultra-long-acting insulins therefore represent an important advance in the treatment of type 2 diabetes.

KEYWORDS:

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 agonists, glycemic control, sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, ultralong-acting insulin analogues



2 PATOFIZIOLOGIJA SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Pri sladkorni bolezni tipa 2 (SB2) gre v začetku največkrat za primarno neodzivnost tarčnih tkiv na inzulin. Organizem to nekaj časa uspešno kompenzira preko povečane aktivnosti trebušne slinavke, kar se kaže v povečanem izločanju inzulina iz funkcionalnih β -celic Langerhansovih otočkov. Sčasoma se stanje urejenosti glikemije kljub stimulaciji trebušne slinavke slabša, kar je posledica postopnega propadanja β -celic trebušne slinavke. Ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni je običajno uničenih že 50 do 70 % trebušne slinavke (2).

SB2 običajno spremlja trebušna debelost, visoka raven trigliceridov in lipoproteinov nizke gostote, nizka raven lipoproteinov visoke gostote in arterijska hipertenzija. Govorimo o metaboličnem sindromu, ki je pomemben dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze. V več kot 70 % prezgodnje smrti pri bolnikih s SB2 je le-ta posledica srčno-žilnih obolenj (3).

3 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Za ohranjanje ustrezne ravni urejenosti krvnega sladkorja pri SB2 se zahteva stopenjsko zdravljenje. Prvemu zdravilu pridružimo drugo, kasneje lahko še tretje, med seboj pa kombiniramo antidiabetike z različnim mehanizmom delovanja (4, 5).

Različni antidiabetiki delujejo preko:

- zmanjšanja tvorbe glukoze v jetrih (bigvanidi, zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), agonisti glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1 agonisti)),
- stimulacije izločanja inzulina (sulfonilsečnine, meglitinidi, zaviralci DPP-4, GLP-1 agonisti),
- zmanjšanja inzulinske rezistence in posledično povečanega izplavljanja glukoze iz krvnega obtoka v tarčne celice (bigvanidi, tiazolidindioni),
- zmanjšanja ponovnega privzema glukoze v ledvicah (zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT-2 zaviralci)),
- zmanjšanja absorpcije glukoze iz prebavil (zaviralci α -glukozidaze).

Ker je sladkorna bolezen progresivne narave in ker bolnike s SB2 poleg hiperglikemije ogroža tudi trebušna debelost

oziroma prekomerna telesna teža, arterijska hipertenzija ter diabetična dislipidemija, se v terapiji vse bolj kaže potreba po uvedbi novih zdravil, ki bi učinkovito znižala hiperglikemijo, pri čemer učinek zdravil ne bi bil odvisen od ohranjenosti funkcije trebušne slinavke, ki ne bi imela izraženih neželenih učinkov na zvišanje telesne teže ali tveganje za hipoglikemijo ter bi imela hkrati izražene ugodne učinke na zmanjšanje krvnega tlaka in telesne teže (6).

4 NOVOSTI V FARMAKOTERAPIJI SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

4.1 AGONISTI GLP-1

Inkretini, med katere spadata GLP-1 in od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (GIP), so del endokrinega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi povišana, GLP-1 in GIP povečata sintezo in sproščanje inzulina iz β -celic trebušne slinavke. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz α -celic trebušne slinavke. S tem se zmanjša tvorba glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. GLP-1 agonisti ne povzročajo hipoglikemije, lahko pa ojačajo stanje hipoglikemije kadar se kombinirajo z učinkovinami, ki povzročajo hipoglikemijo, na primer sulfonilsečnine. Inkretini se v telesu hitro razgradijo s pomočjo encima DPP-4. V terapevtske namene uporabljajo bodisi inkretinski mimetiki - agonisti GLP-1 receptorjev in zaviralci DPP-4 (7).

Trenutno so na tržišču štirje agonisti GLP-1: eksenatid, lirkizenatid, liraglutid in eksenatid s podaljšanim sproščanjem (**Preglednica 1**).

V obliki monoterapije GLP-1 agonisti znižajo %HbA1c za 0,7 do 1,51 %. V kombinaciji z metforminom, sulfonilsečninami, tiazolidindioni ali kot del trotirne terapije, GLP-1 agonisti dosežejo dodatno znižanje odstotka glikiranega hemoglobina (%HbA1c) za 0,4 do 1,9 %. GLP-1 agonisti pomembno znižajo telesno težo, v povprečju za 0,2 do 4 kg (7).

Neželeni učinki GLP-1 agonistov so slabost (8-44 %), bruhanje (4-18 %) in diareja (6-20 %). Slabost in bruhanje sta v primeru uporabe oblik s podaljšanim sproščanjem manj pogosta. Rezultati kliničnih študij kažejo na povečano tveganje za pankreatitis, raka trebušne slinavke in raka ščitnice, vendar vzročne povezave z GLP-1 agonisti zaenkrat niso uspeli potrditi (7).

Preglednica 1: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti GLP-1 agonistov (5).

Tabel 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of GLP-1 agonists (5).

FK/FD lastnosti	Eksenatid	Liraglutid	Liksizenatid	Eksenatid*
Začetni odmerek	4 tedne: 2 x 5 µg	7 dni: 1 x 0,6 mg	14 dni: 1 x 10 µg	-
Vzdrževalni odmerek	2 x 10 µg	1 x 1,2-1,8 mg	1 x 20 µg	1 x tedensko 2 mg
IC₅₀	0,55 nmol/l	0,11 nmol/l	1,4 nmol/l	0,55 nmol/l
V_d	28,3 l	13 l	100 l	28,3 l
% vezave na plaz. proteine	NS	> 98 %	55 %	NS
Presnova	Minimalno	Intenzivno	Minimalno	Minimalno
Encimski sistemi	DPP-4	DPP-4	DPP-4	DPP-4
Prisotnost aktivnih metabolitov	Ne	Ne	Ne	Ne
BU	65-76 %	55 %	-	65-76 %
t_{1/2}	2,4 h	13 h	3 h	2,4 h
t_{max}	2,1 h	10-14 h	1-3,5 h	6-7 tednov
Izločanje	Ledvica (proteoliza)	Metabolizem	Ledvica (proteoliza)	Ledvica (proteoliza)
Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → počasni ↑ odmerek [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² → ni priporočljivo	Da [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² → ni priporočljivo	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → počasni ↑ odmerek [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² → ni priporočljivo	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → počasni ↑ odmerek [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² → ni priporočljivo
Prilagoditev odmerka pri jetrni insuficienci	Ne	Ne	Ne	Ne
Prilagoditev odmerka pri starostnikih	Ne, potrebna previdnost	Ne	Ne	Ne, potrebna previdnost

* - oblika s podaljšanim sproščanjem, □ - zvišati; BU – biološka uporabnost; DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; IC50 – koncentracija, ki doseže 50 % stopnjo inhibicije; NS – nesignifikantno; t1/2 – biološka razpolovna doba; tmax – čas potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije; Vd – volumen porazdelitve.

Številne meta-analize potrjujejo ugodne učinke agonistov GLP-1 na kardiovaskularni sistem in s tem manjše tveganje za kardiovaskularne dogodke (miokardni infarkt, možganska kap, vsesplošna umrljivost in kardiovaskularna umrljivost) (8).

Agonisti GLP-1 upočasnijo peristaltiko, zato je potrebna pazljivost v primeru sočasne aplikacije zdravil z ozkim terapevtskim območjem, ki potrebujejo hitro absorpcijo iz GIT (7).

4.2 ZAVIRALCI DPP-4

Zaviralci DPP-4 dosežejo izboljšanje urejenosti glikemije preko povečanja količine aktivnih inkretinov, in sicer za 2 do 3 krat (9).

Na tržišču je trenutno pet predstavnikov DPP-4 zaviralcev (**Slika 1**): alogliptin, linagliptin, saksagliptin, sitagliptin in vildagliptin, za katere so značilne različne farmakokinetične lastnosti (**Preglednica 2**).





Slika 1: Kemijska struktura zaviralcev DPP-4. A – sitagliptin, B – vildagliptin, C – saksagliptin, D – linagliptin, E – alogliptin.

Figure 1: The chemically distinct structures of DPP-4 inhibitors. A – sitagliptin, B – vildagliptin, C – saxagliptin, D – linagliptin, E – alogliptin.

Preglednica 2: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti DPP-4 zaviralcev (10).

Tabel 2: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of DPP-4 inhibitors (10).

FK/FD lastnosti	Alogliptin	Linagliptin	Sitagliptin	Saksagliptin	Vildagliptin
Dnevni odmerek	1 x 25 mg	1 x 5 mg	1 x 100 mg	1 x 5 mg	2 x 50 mg
IC ₅₀	6,9 nmol/l	1 nmol/l	18 nmol/l	0,5 nmol/l	3,5 nmol/l
Max. % inh. DPP-4	~ 95 %	~ 80 %	~ 97 %	~ 80 %	~ 95 %
% inh. DPP-4 (po 24 h)	≥ 78 %	≥ 70 %	≥ 80 %	≥ 70 %	≥ 80 %**
↑ aktivnosti GLP-1	2-3 x	2-3 x	2 x	1,5-2 x	3 x
V _d	417 l	1110 l	198 l	151 l	71 l
% vezave na plaz. proteine	20 %	75-99 %	38 %	< 10 %	9 %
Presnova	Jetra (<10 %)	Jetra (10 %)	Jetra (16 %)	Jetra (50 %)	Jetra (69 %)
Encimski sistemi	Cyp 2D6, Cyp 3A4,	Cyp 3A4	-	Cyp 3A4,	Cyp 2C8
Prisotnost aktivnih metabolitov	Ne	Ne	Ne	Da (½ jakost)	Ne
BU	72 – 88 %	30 %	87 %	67 %	85 - 90 %
t _{1/2}	12,4 – 21,4 h	10-40 h	12,4 h	2-4 h, 3-7* h	1,5-4,5 h
t _{max}	1 - 2 h	1,5 h	1-4 h	2 h, 4* h	1,7 h
Izločanje (% nespremenjene učinkovine)	Ledvica (62)	Jetra - žolč (80)	Ledvica (80)	Jetra/ledvica (75)	Metabolizem (69)
Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → ½ odmerka [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² → ¼ odmerka	Ne	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → ½ odmerka [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² → ¼ odmerka	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → ½ odmerka [oGF] < 15 ml/min/1,73 m ² – ni priporočljivo	Da [oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² → ½ odmerka
Prilagoditev odmerka pri jetrni insuficienci	Ne	Ne	Ne	Da	Kontraindicirano
Prilagoditev odmerka pri starostnikih	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne

* - podatek za glavni metabolit, ** - po 12 urah, BU – biološka uporabnost; Cyp – citokrom P450; DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4; GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; IC₅₀ – koncentracija, ki doseže 50 % stopnjo inhibicije; max. – maksimalna; t_{1/2} – biološka razpolovna doba; t_{max} – čas potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije; V_d – volumen porazdelitve.

Kot monoterapija ali v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečninami, tiazolidindioni ali inzulinom, DPP-4 zaviralci znižajo %HbA1c v povprečju za 0,30 do 0,71 %. Jakost učinka je proporcionalna začetni vrednosti %HbA1c. Ko je DPP-4 inhibiran > 80 %, učinek na znižanje % HbA1c doseže plato (4, 10).

DPP-4 zaviralci se na splošno dobro prenašajo. Kot neželeni učinki se pogosteje (> 5 %) pojavljajo glavoboli, slabost, nazofaringitis ter okužbe zgornjih dihal. Opisani so tudi primeri pankreatitisa. Pri saksagliptinu dodatno poročajo o okužbah sečil, medtem ko pri sitagliptinu o bolečinah v predelu hrbta in okončin ter o osteoartritisu. Pri alogliptinu in saksagliptinu poročajo o povečanem tveganju za srčno popuščanje (9). Za DPP-4 zaviralce ni poznanih klinično pomembnih interakcij s sočasno apliciranimi zdravili, izjema je saksagliptin, ki se v pomembnejši meri presnavlja preko Cyt P450 izoencimov. V primeru sočasne aplikacije saksagliptina in inhibitorjev Cyp 3A4/5 je potrebno zmanjšati odmere saksagliptina (4).

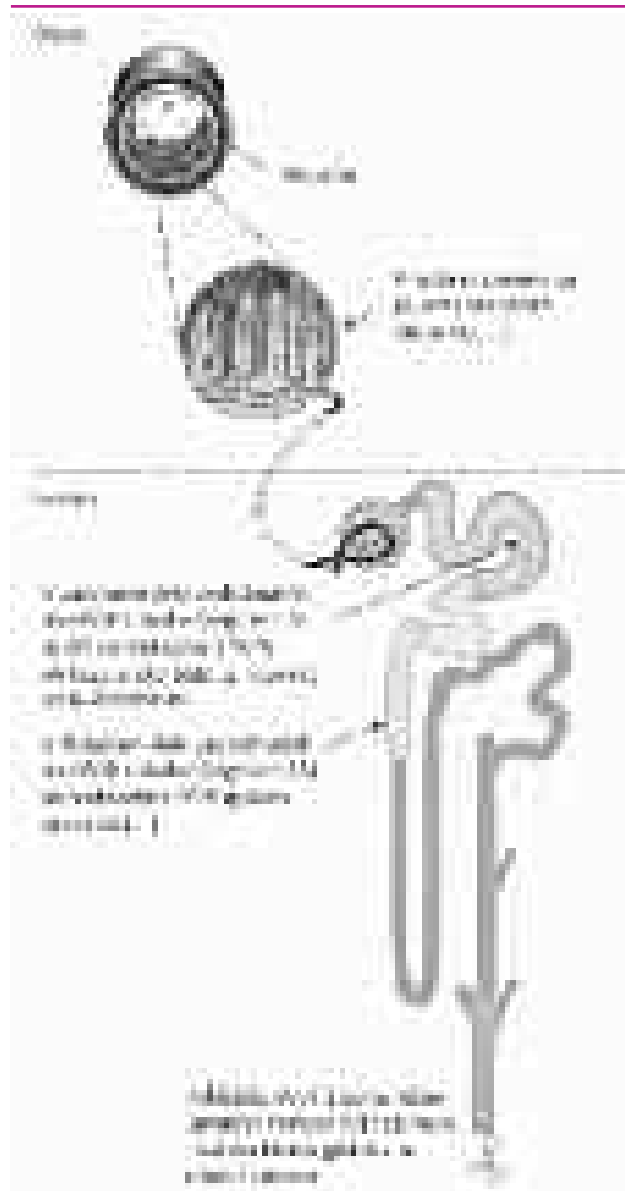
4.3 SGLT-2 ZAVIRALCI

Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT-2 - sodium glucose co-transporter-2) zmanjšujejo hiperglikemijo z zmanjšanjem reabsorpcije glukoze v proksimalnih ledvičnih tubulih. Na ta način znižajo ledvični prag za izločanje glukoze in posledično povzročijo glukozurijo. Njihova učinkovitost tako ni odvisna od ohranjenosti funkcije β -celic trebušne slinavke (11).

Pri zdravih odraslih osebah se skozi ledvice dnevno prefiltrira okrog 180 g glukoze. Vsa glukoza, ki se v glomerulih filtrira v primarni urin, se v proksimalnih tubulih preko natrijevih glukoznih koprenašalcev (SGLT-2: 80 - 90 % in SGLT-1: 10 - 20 %) reabsorbira nazaj v kri. V primeru inhibicije SGLT-2, se razmerje v deležih reabsorpcije glukoze spremeni, zaradi česar pri zdravih odraslih osebah z zaviralci SGLT-2, ne glede na odmere, ni možno preprečiti več kot 30 do 50 % reabsorpcije glukoze (**Slika 2**). Koprenašalci SGLT-1 se nahajajo tudi v GIT, kjer sodelujejo pri absorpciji glukoze iz prebavil (12).

Zaviralci SGLT-2 ne povečujejo tveganja za hipoglikemijo. Z izločanjem glukoze iz telesa vplivajo na izgubo telesne teže (1,4 - 3,5 kg), podkožnega in visceralnega maščevja in pripomorejo k zmanjšanju obsega pasu. Zaradi diuretičnega učinka znižujejo tudi krvni tlak (3-6 mm Hg) (4, 11).

Na tržišču so trenutno na voljo trije predstavniki (**Slika 3**): kanagliflozin, dapagliflozin in empagliflozin. Dapagliflozin in empagliflozin delujeta kot selektivna zaviralca SGLT-2, kanagliflozin pa neselektivni zaviralec SGLT-2 in SGLT-1 (**Prehlednica 3**) (13).



Slika 2: Mehanizem delovanja zaviralcev SGLT-2 (12).

Figure 2: The pharmacological action of SGLT-2 inhibitors (12).

V primeru monoterapije dosežejo omenjene učinkovine povprečno znižanje %HbA1c za 0,80 do 1,03 %. Jakost učinka je proporcionalna začetni vrednosti %HbA1c. V primeru adjuvantnega zdravljenja z metforminom, sulfonilsečninami ali inzulinom, SGLT-2 zaviralci dosežejo dodatno znižanje %HbA1c za 0,71 do 0,93 %. Največji učinek na znižanje %HbA1c je prisoten pri kanagliflozinu zaradi neselektivne inhibicije SGLT (13).

Kot neželeni učinki se pojavljajo glivične okužbe ($\geq 6,4$ % pri ženskah in 3-4 % pri moških) in okužbe sečil (> 8 %). V



Slika 3: Kemijska struktura zaviralcev SGLT-2. A – dapagliflozin, B – empagliflozin, C – kanagliflozin.

Figure 3: The chemically distinct structures of SGLT-2 inhibitors. A – dapagliflozin, B – empagliflozin, C – canagliflozin.

Preglednica 3: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti SGLT-2 zaviralcev (4, 13).

Table 3: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of SGLT-2 inhibitors (4, 13)

FK/FD lastnosti	Dapagliflozin	Empagliflozin	Kanagliflozin
Dnevni odmerek	1 x 5-10 mg	1 x 10-25 mg	1 x 100-300 mg
IC₅₀ SGLT-2	1,2 nmol/l	3,1 nmol/l	2,7 nmol/l
IC₅₀ SGLT-1	1400 nmol/l	8300 nmol/l	710 nmol/l
V_d	118 l	73,8 l	119 l
% vezave na plaz. proteine	91 %	86 %	99 %
Presnova	O-glukoronidacija	O-glukoronidacija	O-glukoronidacija
Encimski sistemi	UGT1A9	UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9	UGT1A9 , UGT2B4
Prisotnost aktivnih metabolitov	Ne	Ne	Ne
BU	~ 78 %	86 %	~ 65 %
t_{1/2}	12,9 h	12,4 h	~ 10-13 h
t_{max}	2 h	1,5 h	1-2 h
Izločanje	Ledvica		
Prilagoditev odmerka pri ledvični insuficienci	[oGF] < 60 ml/min/1,73 m ² – ni priporočljivo [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² – kontraindicirano	[oGF] < 45 ml/min/1,73 m ² – ni priporočljivo [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² – kontraindicirano	[oGF] 45 - < 60 ml/min/1,73 m ² – 1 x 100 mg [oGF] ≥ 30 - < 45 ml/min/1,73 m ² – ni priporočljivo [oGF] < 30 ml/min/1,73 m ² – kontraindicirano
Prilagoditev odmerka pri jetrni insuficienci	NePri hudi jetrni okvari – 1 x 5 -10 mg	NeOdsvetovana uporaba pri hudi jetrni okvari	NeOdsvetovana uporaba pri hudi jetrni okvari
Prilagoditev odmerka pri starostnikih	Upoštevati tveganje za hipovolemijo	Upoštevati tveganje za hipovolemijo	Upoštevati tveganje za hipovolemijo

BU – biološka uporabnost; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; IC₅₀ – koncentracija, ki doseže 50 % stopnjo inhibicije; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; t_{1/2} – biološka razpolovna doba; t_{max} – čas potreben za dosego maksimalne plazemske koncentracije; SGLT-2 - natrijevi glukozni koprenašalci 2; UGT - uridin difosfat glukuronoziltransferaze, V_d – volumen porazdelitve.

primeru dapagliflozina poročajo o povečani pojavnosti nazofaringitisa (~ 6 %). Rezultati kliničnih študij z dapagliflozinom navajajo povečano tveganje za pojav raka mehurja, dojke in prostate, vendar vzročne povezave zaenkrat niso uspeli potrditi. Pri hipotenzivnih bolnikih, bolnikih z ledvičnimi obolenji, bolnikih na diuretikih (predvsem diuretiki zanke) in starostnikih je priporočljivo spremljanje volumna telesnih tekočin in stanja elektrolitov. Pri bolnikih s SB2, zdravljenih z zaviralci SGLT2, so zabeležili tudi redke, a življenjsko ogrožajoče primere diabetične ketoacidoze. Zato je potrebno upoštevati možnost diabetične ketoacidoze pri bolnikih, ki imajo značilne simptome, tudi če nimajo visokih vrednosti krvnega sladkorja (4, 13).

Kanagliflozin se primarno presnavlja s pomočjo UDP-glukoronil transferaze 1A9 (UGT 1A9), zaradi česar lahko vstopa v interakcije z induktorji, inhibitorji ali substrati omenjenega encima (13).

4.4 NOVOSTI V ZDRAVLJENJU Z INZULINOM

Uporaba inzulina omogoča urejenost glikemije pri tistih bolnikih s SB2 kjer enostavnejše peroralno zdravljenje ni več dovolj učinkovito (14).

Največ novosti je bilo v zadnjem desetletju opaziti na področju bazalnih inzulinov. Medtem ko so se srednjedelgo-

delujoči inzulini praktično umaknili iz uporabe, v ospredje prihajajo novi dolgodelujoči in predvsem ultradolgodelujoči inzulini, kot so detemir, glargin in degludek. Bazalni inzulini zagotavljajo dolgotrajno, stabilno sproščanje inzulina, s čimer pokrijejo približno 50 % celodnevnih potreb po inzulinu. Idealni bazalni inzulin zagotavlja dolgotrajno (vsaj 24 ur) konstantno sproščanje inzulina, s hitrim nastopom učinka in hitro dosego stacionarnega stanja, minimalnimi variacijami v delovanju brez odklonov ter minimalno inter- in intra-individualno variabilnostjo. Idealno bazalni inzulin omogoča 1 krat dnevno aplikacijo, kadarkoli tekom dneva. Poleg ustrezne učinkovitosti bazalnega inzulina je pomembna tudi njegova varnost. Idealni inzulin naj bi imel minimalno tveganje za povzročanje hipoglikemije, še posebno nočnih in hudih oblik hipoglikemije (5).

Pregled farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti novih dolgo- in ultradolgodelujočih bazalnih inzulinov je prikazan v **Preglednici 4**.

4.4.1 Inzulin glargin 300 enot/ml

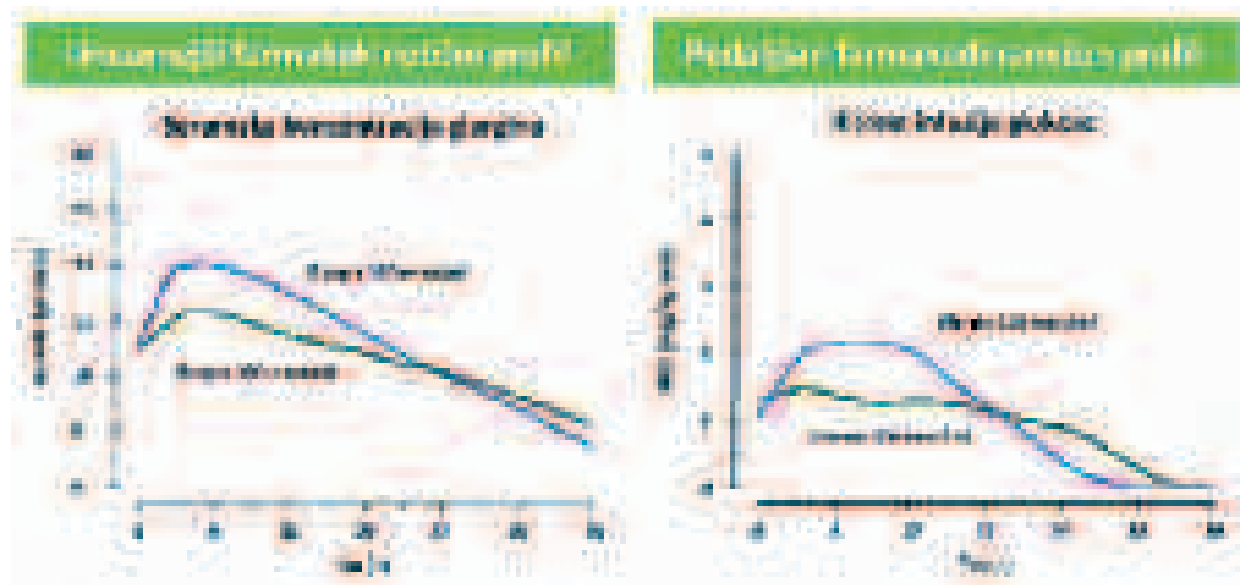
Inzulin glargin je analog humanega inzulina, pripravljen tako, da je pri nevtralnem pH slabo topen. Pri pH 4 je inzulin glargin popolnoma topen. Po injiciranju v podkožje se kisla raztopina v maščevju nevtralizira. Nastane precipitat, iz katerega se postopoma sprošča majhna količina in-

Preglednica 4: Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti dolgo- in ultradolgodelujočih inzulinov (5).

Table 4: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of long- and ultralong-acting basal insulins (5).

FK/FD lastnosti	Detemir	Glargin 100	Glargin 300	Degludek
Struktura	Dodatek acilirane m.k. na verigi B	2 dodani AK, 1 AK zamenjana	2 dodani AK, 1 AK zamenjana	Odstranjena AK B30, na B29 dodan distančnik glutaminske kisline in diacilirana m.k.
Mehanizem podaljšanega delovanja	Vezava na albumine	Precipitat v nevtralnem mediju	Precipitat v nevtralnem mediju ↓ V → ↑ površina	Heksamerna struktura
Št. AK	51	53	53	50
t_{1/2}	12,5 h	12,5 h	19 h	25 h
t_{delovanja}	≤ 18-23 h	≤ 24 h	≤ 36 h	> 42 h
t_{ss}	2-4 dni	2-4 dni	4 dni	2-3 dni
Razmerje med delovanje v prvih in drugih 12-ih urah	50:50	60:40	50:50	50:50

AK – aminokislina; FK/FD – farmakokinetične/farmakodinamične; m.k. – maščobne kisline; t_{1/2} – biološka razpolovna doba; t_{delovanja} – čas delovanja; t_{ss} – čas potreben za dosego stacionarnega stanja.



Slika 4: Izboljšan farmakokinetično-farmakodinamični profil glargina 300 enot/ml v primerjavi z glarginom 100 enot/ml. Prirejeno po Clements s sodelavci (16).

Figure 4: Improved pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of glargine U-300 compared to glargine U-100. Figure adapted from Clements et al (16).

zulina glargina. Inzulini glargin 300 enot/ml predstavljajo novo obliko, ki omogoča aplikacijo enakega odmerka (število enot) kot pri klasičnem inzulinu glargin 100 enot/ml (Lantus®), vendar v zgolj tretjinskem volumnu. To omogoča za 50 % manjšo stično površino precipitata in posledično konstantnejše sproščanje glargina preko daljšega časovnega intervala. Rezultat je izboljšan farmakokinetično-farmakodinamični profil (**Slika 4**) (5, 15).

Klinične študije uporabe glargina 300 enot/ml pri bolnikih s SB2, kažejo na primerljivo učinkovitost v smislu znižanja %HbA1c, vendar izboljšanim varnostnim profilom v primerjavi z glarginom 100 enot/ml. V primeru uporabe glargina 300 enot/ml poročajo o signifikantno nižji stopnji incidence celokupne in nočne hipoglikemije. Pojavnost nočne hipoglikemije je manjša za 21 %. Izjemno dolg čas delovanja glargina 300 enot/ml omogoča 1 krat dnevno aplikacijo kadarkoli tekom dneva (15, 16).

4.4.2 Inzulini degludek

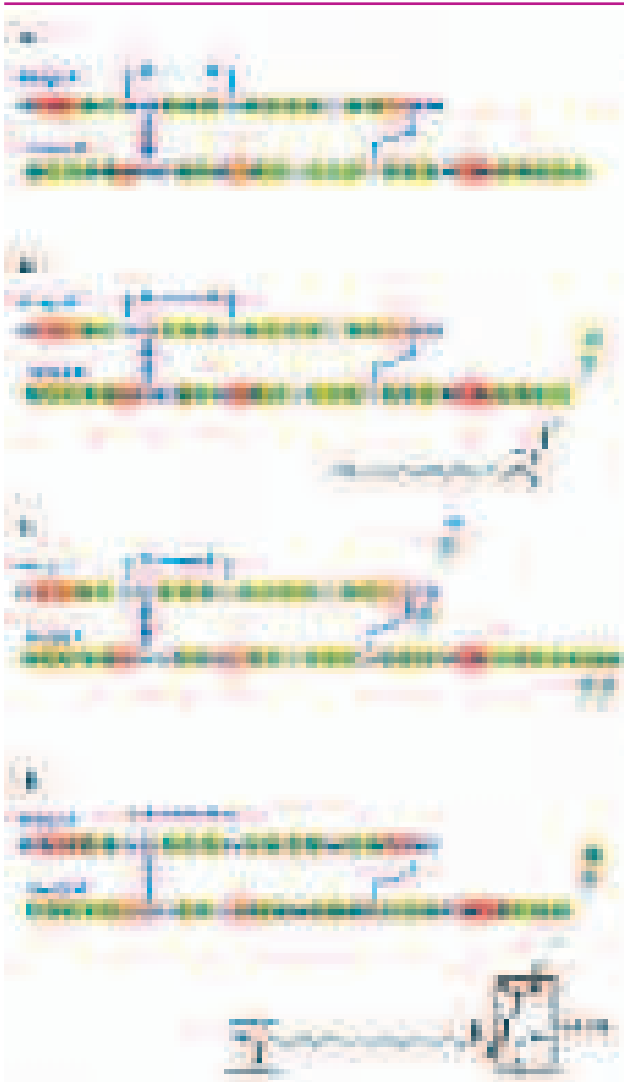
Inzulini degludek je novi ultradolgodelujoči bazalni inzulinski analog, ki ima za razliko od inzulina detemir v stranski verigi vstavljeno γ -L-glutaminsko kislino (**Slika 5**). S tem so dosegli dolgo biološko razpolovno dobo ($t_{1/2} = 25,1$ h) in izjemno dolg čas delovanja (> 42 h). Z 1 krat dnevno odmerjanjem se stacionarno stanje vzpostavi v 2-3 dneh.

Učinek na znižanje koncentracije glukoze je konstanten preko 24 ur (17, 18).

Rezultati kliničnih študij kažejo na primerljivo učinkovitost glede znižanja %HbA1c v primerjavi z glarginom 100 enot/ml. Tudi pogostost pojavljanja hipoglikemij je bila podobna, medtem

ALI STE VEDELI?

- Po napovedi IDF se bo do leta 2040 število bolnikov povzpelo na 642 milijonov, kar predstavlja 55 % stopnjo rasti.
- Približno 70 % prezgodnje smrti pri bolnikih s SB2 je posledica srčno-žilnih obolenj.
- Agonisti GLP-1 upočasnjujejo peristaltiko, zato je potrebna pazljivost pri sočasni aplikaciji zdravil, ki potrebujejo hitro absorpcijo iz GIT in imajo ozko terapevtsko okno.
- Ob sočasni aplikaciji saksagliptina in inhibitorjev Cyp 3A4/5 je potrebno odmerke saksagliptina ustrezno znižati.
- Pri bolnikih na zaviralcih SGLT2 se lahko pojavi življenjsko ogrožajoča diabetična ketoacidoza. Potrebna je posebna pozornost pri bolnikih, ki kažejo zanj značilne simptome, tudi če nimajo visokih vrednosti krvnega sladkorja.



Slika 5: Prikaz strukturnih razlik med humanim inzulinom (A), dolgodelujočima inzulinoma detemir (B) in glargin (C) ter ultradolgodelujočim inzulinom degludekom (D). Prirejeno po Tambascia s sodelavci (17).

Figure 5: The distinct structures of human insulin (A), long-acting insulin detemir (B) and glargine (C), and ultralong-acting insulin degludec (D). Figure adapted from Tambascia et al. (17).

ko je bila pojavnost hudih oblik hipoglikemije in nočnih hipoglikemij signifikantno manjša v primeru uporabe degludeka. Pojavnost nočnih in hudih oblik hipoglikemije je bila manjša za 25 %. Izjemno dolg čas delovanja degludeka omogoča 1 krat dnevno aplikacijo kadarkoli tekom dneva (17, 19).

4.4.3 Kombinacija degludeka in liraglutida

Da bi se čim bolj izognili neželenim učinkom kot sta povečanje telesne teže in pojavnost hipoglikemije, se je na

tržišču pojavilo prvo zdravilo, ki v enem peresu vsebuje kombinacijo agonista GLP-1 (liraglutid) in ultradolgodelujočega inzulina (degludek). Omogoča enkrat dnevno aplikacijo in zagotavlja visoko učinkovitost v zniževanju %HbA1c, zmanjšanje telesne teže in minimalno tveganje za pojav hipoglikemije. Zdravilo na slovenskem tržišču zaenkrat še ni dobavljivo (6).

5 SKLEP

Za odločilne ukrepe pri preprečevanju oziroma odlaganju napredovanja sladkorne bolezni in njenih zapletov so se izkazali intenzivna terapija, dosledno spremljanje terapevtske učinkovitosti in vztrajanje pri zdravem načinu življenja. Na področju zdravljenja z zdravili beležimo pomembne uspehe z odkritjem novih antidiabetikov, ki uspešno znižujejo vrednost %HbA1c, hkrati pa ugodno vplivajo tudi na telesno težo in višino krvnega tlaka. Večina novih antidiabetikov deluje protektivno na β -celice trebušne slinavke, kar upočasni napredovanje SB2. Na razbremenitev prekomerne stimulacije funkcionalno ohranjenega dela trebušne slinavke in s tem upočasnitev napredovanja SB2 dodatno vplivajo tudi SGLT-2 zaviralci, saj uravnavajo glikemijo neodvisno od ohranjenosti funkcije trebušne slinavke. Vse to so razlogi, ki kažejo na pomemben napredek pri zdravljenju SB2.

6 LITERATURA

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7 ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
2. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. *beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis.* *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 493-500.
3. Laakso M. *Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention.* *J Intern Med* 2001; 249 (3): 225-235.
4. Tran L, Zielinski A, Roach AH, et al. *Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications.* *Ann Pharmacother* 2015; 49 (5): 540-556.
5. Tran L, Zielinski A, Roach AH, et al. *Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: injectable medications.* *Ann Pharmacother* 2015; 49 (6): 700-714.
6. Hughes E. *IDegLira: Redefining insulin optimisation using a single injection in patients with type 2 diabetes.* *Prim Care Diabetes* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.12.005>



7. Nauck M. *Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.* *Diabetes Obes Metab* 2016; 18 (3): 203-216.
8. Nathanson D, Nystrom T. *Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: targeting the endothelium.* *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297 (1-2): 112-126.
9. Ahren B, Foley JE. *Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism.* *Diabetologia* 2016; 59 (5): 907-917.
10. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. *Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.* *Clin Pharmacokinet* 2012; 51 (8): 501-514.
11. Vivian E. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* *Diabetes Educ* 2015; 41 (1 Suppl): 5S-18S.
12. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. *Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans.* *Diabetes* 2013; 62 (10): 3324-3328.
13. Whalen K, Miller S, Onge ES. *The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes.* *Clin Ther* 2015; 37 (6): 1150-1166.
14. *International Diabetes Federation Guideline Development G. Global guideline for type 2 diabetes.* *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104 (1): 1-52.
15. Freemantle N, Chou E, Frois C, et al. *Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis.* *BMJ Open* 2016; 6 (2): e009421.
16. Clements JN, Bello L. *Insulin glargine 300 units/mL: A new basal insulin product for diabetes mellitus.* *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73 (6): 359-366.
17. Tambascia MA, Eliaschewitz FG. *Degludec: the new ultra-long insulin analogue.* *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 57.
18. Haahr H, Heise T. *A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance.* *Clin Pharmacokinet* 2014; 53 (9): 787-800.
19. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. *Clinical use of insulin degludec.* *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109 (1): 19-31.

MOLEKULARNI MEHANIZMI NASTANKA DEBELOSTI S POUČARKOM NA VLOGI SISTEMA RENIN-ANGIOTENZIN- ALDOSTERON

MOLECULAR MECHANISMS OF OBESITY WITH EMPHASIS ON THE ROLE OF THE RENIN- ANGIOTENSIN- ALDOSTERONE SYSTEM

AVTOR / AUTHOR:
prof. dr. Darko Černe, mag. farm., EuSpLM

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
darko.cerne@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Debelost dobiva v razvitem svetu razsežnosti epidemije, zato je preučevanje molekularnih mehanizmov nastanka debelosti pomemben strokovni in znanstveni izziv. V prvem delu prispevka so predstavljene pomembnejše fiziološke osnove izrabe energijskih molekul (prebava hranil v gastrointestinalnem traktu, vloga maščobnega tkiva v energijskem ravnovesju, celični metabolizem energijskih molekul in metabolizem fruktoze), ki jih na sistemskem nivoju uravnava in medsebojno interaktivno povezuje nevrohormonalni sistem. V drugem delu prispevka so predstavljeni izbrani molekularni mehanizmi nastanka debelosti, vloga maščobnega tkiva kot endokrinega organa, pomen lokalne sinteze hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron in njihovi sistemski vplivi, vloga oksidativnega stresa in pomen uživanja hrane bogate s fruktozo.

KLJUČNE BESEDE:

debelost; molekularni mehanizmi; nevrohormonalni sistem; maščobno tkivo; hormoni sistema renin-angiotenzin-aldosteron; oksidativni stres; fruktoza;

ABSTRACT

In the developed countries obesity is acquiring epidemic proportions, therefore the study of the molecular mechanisms of obesity is an important professional and scientific challenge. The first part of the paper presents the most important physiological basics of utilization of energetic molecules (digestion of nutrients in the gastrointestinal tract, the importance of adipose tissue, cellular metabolism of energetic molecules, fructose metabolism), which are regulated on a systemic level and jointly interrelated by the neurohormonal system. The second part of the paper presents the selected molecular mechanisms of obesity, the role of adipose tissue, the importance of local synthesis of hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system and their systemic effects, the role of oxidative stress and the importance of consuming food rich in fructose.

KEYWORDS:

obesity; molecular mechanisms; neurohormonal system; adipose tissue; hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system; oxidative stress; fructose;



ALI STE VEDELI?

- Da metabolizem fruktoze vstopa v glikolizo nekje na sredi celotne glikolizne metabolične vertikale in s tem "preskoči" dve od treh kontrolnih točk aktivnosti glikolize. V primerjavi z glukozo se torej metabolizem fruktoze izogne pomembnim regulatornim učinkom številnih hormonov, intermediatov glikolize, razmerja AMP/ATP in citrata.
- Da vezava angiotenzina II na receptor angiotenzina II tipa 1 (ATI) pomembno prispeva k zvečanemu oksidativnemu stresu, ki ga z uporabo zaviralcev angiotenzin pretvarjajočega encima ali antagonistov ATI dokazano zmanjšamo.

1 UVOD

Debelost dobiva v razvitem svetu razsežnosti epidemije. V Evropi ima prekomerno telesno težo tretjina odraslih in petina otrok in pojavnost se še povečuje (1, 2). Posebej zaskrbljujoč je trend naraščanja pri otrocih in mladostnikih. Debelost je dejavnik tveganja za bolezni srca in žilja, ki so glavni vzrok umrljivosti in invalidnosti sodobne družbe ter pomembno prispevajo k naraščajočim stroškom v zdravstvu. Debelost postaja velik zdravstveni in družbenoekonomski problem.

Izraba energijskih molekul poteka na nivoju prebave v gastrointestinalnem traktu (GIT) in na nivoju celičnega metabolizma. Oba izjemno kompleksna sklopa procesov uravnava in medsebojno interaktivno povezuje nevrohormonalni sistem.

2 FIZIOLOŠKE OSNOVE IZRABE ENERGIJSKIH MOLEKUL

Prebava hranil v gastrointestinalnem traktu in uravnavanje vnosa hrane

Mehanska stimulacija GIT ter izločanje hormonov GIT pomembno določa občutek lakote oziroma sitosti, energijske potešenosti in s tem interval med dvema obrokom hranjenja. Na primer, mehansko raztezanje želodca zmanjša občutek lakote in vpliva na prenehanje hranjenja. Z vidika

regulacije in vpliva na vnos hranil imajo pomembno vlogo hormoni grelin, holecistokinin, glukagonu podobni peptid in peptid YY (3). Časovnice in profili njihovega izločanja po zaužitju obroka hrane so različni. Izločajo jih številne celice GIT kot odgovor na prisotnost višjih maščobnih kislin (VMK), aminokislin in drugih proteolitičnih razgradnih produktov hrane. Grelin, ki ga izločajo nevroendokrine celice želodca, posreduje občutek lakote in spodbuja vnos hrane (4). Nasprotuje inhibitornemu učinku leptina in peptida YY na center za lakoto. Koncentracija grelina naraste pred obrokom, po njem pa se sproščanje zavre. Holecistokinin, ki ga izločajo intestinalne celice tankega črevesa, poveča izločanje pankreasa, krčenje žolčnika in izločanje žolča, zavira praznjenje želodca, preko centralnega živčnega sistema pa določa občutek sitosti (5). Glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1) izločajo intestinalne celice tankega črevesa, predvsem kot odgovor na prisotnost ogljikovih hidratov, pa tudi aminokislin in VMK (6). Je hormon, ki posreduje izločanje inzulina, dolgoročno poveča število β -celic Langerhansovih otočkov in zveča izražanje gena za inzulin, zavira pa tudi izločanje glukagona. GLP-1 spodbuja učinke inzulina na celice. V GIT upočasnjuje eksokrine funkcije, črevesno krčljivost in resorbcijo ogljikovih hidratov ter s tem prispeva k občutku sitosti in energijski potešenosti. GLP-1 v krvi učinkovito razgrajuje encim dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) (7). Tudi peptid YY izločajo intestinalne celice tankega črevesa. Peptid YY upočasnjuje črevesno resorbcijo, zavira praznjenje želodca, žolčnika in trebušne slinovke in s tem prispeva k občutku sitosti in energijske potešenosti (8). Parasimpatik spodbuja izločanje žlez in omenjenih hormonov v GIT, še posebej v zgornjem predelu, ki ga oživčuje vagus in ostali parasimpatični živci. Izločanje žlez in hormonov v ostalem delu tankega črevesa in v prvih dveh tretjinah debelega črevesa pa se skoraj izključno uravnava z reakcijami na lokalne dražljaje.

Vnos hranil in njihov celični metabolizem na sistemskem nivoju pomembno uravnava tudi maščobno tkivo. Hormon leptin izloča predvsem belo maščobno tkivo, kot odgovor na zadostno zalogo trigliceridov (9). Z vezavo na receptorje v hipotalamusu zavira center za lakoto in apetit. Stimulira tudi s simpatikom posredovan razklop dihalne verige od oksidativne fosforilacije, kar povzroča netresavo termogenezo v belih maščobnih celicah in drugih tkivih s posledično porabo maščob. Drugi hormon maščobnega tkiva je adiponektin (10). Z vezavo na adiponektinske receptorje 1 in 2 uravnava celični metabolizem energijskih molekul, predvsem preko spreminjanja aktivnosti adenozin monofosfat aktivirajoče proteinske kinaze (AMPK; glej besedilo v nadaljevanju). Maščobno tkivo poseduje tudi lokalno in neod-

visno sintezo hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s pomembnim sistemskim vplivom v določenih patofizioloških stanjih (11), kar je posebej obravnavano v nadaljevanju.

Celični metabolizem energijskih molekul in nevrohormonalni sistem

Celični metabolizem energijskih molekul uravnavajo številni hormoni. Inzulin je najpomembnejši hormon metabolizma glukoze. Z vezavo na inzulinski receptor aktivira PI3K/AKT signalno pot, ki pospeši vstopanje glukoze v celico, glikolizo, glikogenezo in lipogenezo v maščevju in mišicah, preko nadaljnje aktivacije signalne poti mTOR pa zveča tudi sintezo proteinov (Slika 1). Somatomedini iz jeternih celic povzročajo inzulinu podobne učinke v adipocitih. Obema hormonoma se zoperstavljajo glukagon (pospeši glikogenolizo, v hepatocitih pa glukoneogenezo, kar zviša koncentracijo glukoze v krvi), kateholamini (pospešijo glikogenolizo in lipolizo, v pankreasu pa zavirajo izločanje inzulina), ščitnični hormoni (pospešijo glikogenolizo in v GIT zvečajo resorbcijo glukoze), somatotropin (zmanjšuje privzem glukoze v celice ter zavira glikogenolizo) in kortizol (pospeši glukoneogenezo v hepatocitih).

Celični metabolizem in energijsko ravnovesje v celici pomembno določa encim AMPK (12). AMP, kot označevalec pomanjkanja energijskih zalog v celici, alosterično spreminja njegovo terciarno strukturo in omogoča fosforilacijo tako izpostavljenih aminokislinskih treonin na mestu 172 s kinazami hierarhično višjih signalnih poti. S tem aktivirana AMPK nato fosforilira in učinkovito aktivira encime sinteze ATP (zveča β -oksidacijo VMK in energijsko presnovo proteinov), pospeši vstopanje glukoze v celice preko receptorja GLUT4 in zavira glukoneogenezo, skrajšuje pa tudi postprandialno hipertrigliceridemijo in izboljšuje učinke inzulina na celice. AMPK ima pomembno vlogo v centralni regulaciji občutka lakote in vnosa hrane. Grelin, ki je hormon GIT in smo ga natančneje razložili v prejšnjem poglavju, v hipotalamusu zveča aktivnost AMPK, s posledičnim zvečanjem izražanja gena za neuropeptid Y, kar nato vodi v občutek lakote in potrebe po vnosu hranil. Nasprotno pa leptin, ki je hormon maščobnega tkiva, zmanjša aktivnost hipotalamične AMPK, kar zmanjša izražanje gena za neuropeptid Y s posledičnim zmanjšanjem občutka lakote in potrebo po vnosu hranil.

Z vidika nadaljnje obravnave molekularnih mehanizmov nastanka debelosti je zanimiv metabolizem fruktoze. Po vstopu v celico in fosforilaciji se presnovi v dve molekuli gliceraldehid-3-fosfata, ki vstopata v glikolizo nekje na sredi celotne glikolizne metabolične vertikale. To pomeni, da me-

tabolizem fruktoze "preskoči" dve od treh kontrolnih točk aktivnosti glikolize, kontrolno točko na nivoju uravnavanja aktivnosti heksokinaze oziroma glukokinaze in kontrolno točko na nivoju uravnavanja aktivnosti 6-fosfofrukto-1-kinaze. Tako ostaja le še uravnavanje metabolizma fruktoze na nivoju aktivnosti piruvat-kinaze. V primerjavi z glukozo se torej metabolizem fruktoze izogne pomembnim regulatornim učinkom številnih hormonov (inzulina, glukagona, adrenalina), samih intermediatov glikolize, razmerja AMP/ATP kot merila energijskih potreb celice in citrata kot označevalca prisotnosti ketonov kot alternativnih energijskih molekul. Energijski metabolizem fruktoze se torej odvija mimo mnogih pomembnih regulacijskih mehanizmov glikolize.

3 IZBRANI MOLEKULARNI MEHANIZMI NASTANKA DEBELOSTI

Številne spremembe v izrabi energijskih molekul, tako na nivoju njihove prebave v GIT kot na nivoju celičnega metabolizma, vključno s spremembami nevrohormonalnega uravnavanja, lahko vodijo v nastanek debelosti oziroma debelost preprečujejo. Na primer, ugoden učinek uživanja vlaknin v preventivi debelosti si pojasnjujemo z večjo vezavo vode na vlaknine in povečanjem želodčne vsebine, kar ima ugoden učinek na raztezanje želodca in učinkoviteje zmanjšuje izločanja grelina po začetku hranjenja (13). Povečan volumen hrane zaradi vezave vode na vlaknine v tankem in debelem črevesu ugodno zveča mehansko stimulacijo in izločanje hormonov GIT ter upočasnjuje resorbcijo hranil, kar pomembno izboljša občutek sitosti in energijske potешenosti ter podaljša interval med dvema obrokom hranjenja (14). Zaradi izjemno široke problematike in omejitve s prostorom so v nadaljevanju predstavljene samo nekatere izbrane spremembe v izrabi energijskih molekul na nivoju celičnega metabolizma in uravnavanju z nevrohormonalnim sistemom.

Vloga maščobnega tkiva

Glavni razlog nastanka debelosti je neravnotežje med količino zaužitih in porabljenih kalorij. Skoraj celotna količina presežne energije, ne glede na to, ali gre v hrani za maščobe, ogljikove hidrate ali beljakovine, se na koncu shrani v obliki maščevja. Subkutano maščevje je prvo, kjer se shranjuje presežek hranil, šele nato se presežki shranjujejo v visceralnem maščevju. Toda le visceralno maščevje je



odgovorno za zvečano izločanje VMK, sintezo pomembnih sistemskih metaboličnih hormonov in razvoj tolerance za glukozo v mnogih tkivih, dislipidemije ter hipertenzije. Presežek kalorij spodbuja hiperplazijo visceralnega maščevja, ki v nadaljevanju vodi do razvoja rezistence adipocitov za inzulin (inzulinska rezistenca) in leptin (leptinska rezistenca) s posledično zavrtjo adipogenezo (Slika 1) (15). Razvoj novih adipocitov iz preadipocitov zahteva občutljivost za inzulin. Zavrtja adipocitogeneza v razmerah presežka kalorij, inzulinske in leptinske rezistence, oksidativnega stresa in hipoksije povzroči hipertrofijo obstoječih adipocitov (Slika 1). Zaradi presežka energijskih molekul in pospešene sinteze proteinov se v hipertrofiranih adipocitih razvije metabolični stres endoplazmatskega retikuluma s posledično aktivacijo vnetja in signalne poti N-terminalne kinaze c-Jun (JNK), zmanjšana je sinteza adiponektina, zavrtja je sinteza trigliceridov ter pospešeno izločanje VMK (Slika 1). Zvišana koncentracija VMK v krvi okvarja mnoga tkiva: v mišicah povzroča toleranco za glukozo, v hepatocitih zveča sintezo trigliceridov in VLDL ter pospeši glukoneogenezo, v pankreasu pa zavira sintezo inzulina. V visceralnem maščevju VMK pospešijo vstopanje novih makrofagov v tkivo, ki preko aktivacije receptorja TLR4 sintetizirajo TNF- α in MCP1, kar pomembno prispeva k nastanku lokalnega in sistemskega vnetja (Slika 1). Če povzamemo, v debelosti visceralno maščevje izloča številne proaterogene, prodia-betične in provnetne hormone, zvečano je izločanje leptina in VMK, izločanje adiponektina pa je zmanjšano. Infiltrirani makrofagi izločajo dodatne vnetne citokine in povzročajo subklinično vnetje. Aktivira se lokalna in neodvisna sinteza hormonov RAAS s pomembnimi sistemskimi učinki, kar je posebej obravnavano v nadaljevanju (11). Angiotenzin II (Ang II) z vezavo na receptor angiotenzina II tipa 1 (ATI) tudi zavira adipogenezo, aktivira sintazo višjih maščobnih kislin in sintezo trigliceridov v adipocitih ter zavira lipolizo (11).

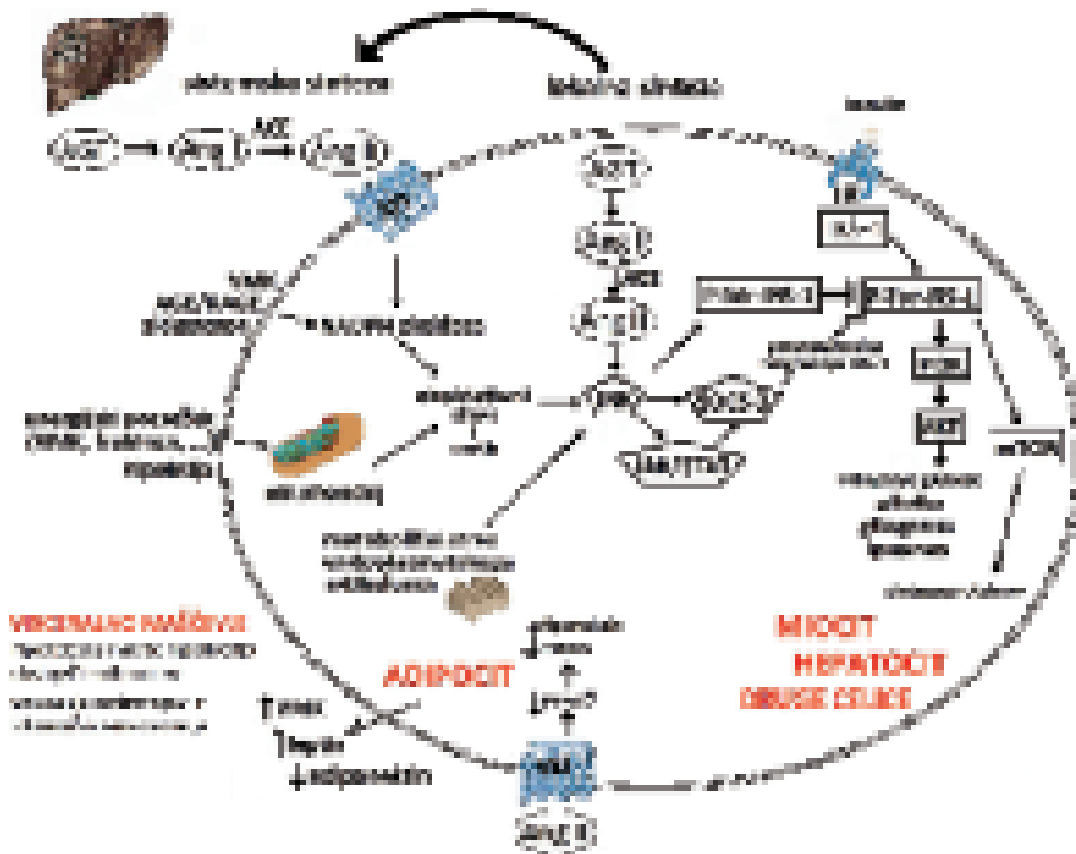
Vloga sistema hormonov renin-angiotenzin-aldosteron

Metabolični sindrom je skupek metaboličnih dejavnikov tveganja, ki se fenotipsko izraža kot inzulinska rezistenca, dislipidemija, hipertenzija in centralna debelost. Za inzulinsko rezistenco je značilno okrnjeno od inzulina odvisno celično signaliziranje, ki se odraža kot zmanjšano vstopanje glukoze v mišice, jetra in maščevje, s posledično toleranco za glukozo in hiperinzulinemijo. Novejše raziskave kažejo, da je ozadje omenjenih fenotipskih lastnosti metaboličnega sindroma in njihove medsebojne povezanosti morda prekomerna aktivnost hormonov RAAS (11). Mnoga tkiva

(maščevje, mišice, srce, jetra, ledvici, pankreas, kosti, adrenalna žleza) posedujejo lokalno in neodvisno sintezo hormonov RAAS, ki v teh organih opravljajo številne avtokrine in parakrine funkcije, v določenih stanjih pa lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS (Slika 1). Na primer, pri debelosti je visceralno maščevje drugi najpomembnejši vir angiotenzinogena (poleg hepatocitov), ki prispeva k sistemski koncentraciji hormona do 30 % (16). Vezava Ang II na ATI povzroča vazokonstrikcijo, občutek žeje, sintezo aldosterona, resorbcijo ionov Na⁺, aktivacijo simpatičnega živčevja, hipertrofijo in fibrozo. Poleg omenjenih učinkov angiotenzin pretvarjajoči encim razgrajuje tudi bradikinin, kar dodatno zavira vazodilatacijo. Še pomembnejše je odkritje, da vezava Ang II na ATI zavira od inzulina odvisno celično signaliziranje in sicer (Slika 1): 1) fosforilira celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja na aminokislini serin, kar zavira fiziološko fosforilacijo aminokislinske tirozin; 2) aktivira signalno pot JNK s posledično inhibicijo substrata inzulinskega receptorja (IRS-1) in aktivacijo zaviralca citokinske signalizacije 3 (SOCS-3); 3) preko Janusove tirozinske kinaze aktivira signalne pretvornike in aktivatorje transkripcije (signalna pot JAK/STAT), s posledično aktivacijo SOCS-3; 4) aktiviran SOCS-3 zavira celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja in spodbuja njihovo razgradnjo s proteosomi. Vezava Ang II na ATI v adipocitih zavira receptor, aktiviran s proliferatorjem peroksisomov γ (PPAR γ), s posledičnim utišanjem izražanja gena za adiponektin (Slika 1). Vezava Ang II na ATI povzroča tudi oksidativni stres in sintezo provnetnih citokinov (Slika 1), kar je posebej obravnavano v nadaljevanju. Najnovejše raziskave kažejo na pomembne vplive prehranjevanja na sintezo hormonov RAAS. Na primer, prehrana bogata z nasičenimi VMK dokazano aktivira lokalno sintezo hormonov RAAS in sistemsko zvišuje krvni tlak, adipociti pa se aktivaciji lokalnega RAAS upirajo z zvečanim izločanjem adiponektina in zmanjšanim izločanjem leptina (17). Tudi prehrana bogata s fruktozo aktivira lokalno sintezo hormonov RAAS, kar je posebej izpostavljeno v nadaljevanju.

Vloga oksidativnega stresa

Oksidativni stres pomeni zvečano nastajanje reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin zaradi izgube redukcijsko-oksidativnega (redoks) ravnovesja (18). Oksidativni stres okvarja od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje, aktivira vnetne poti in povzroča endotelijsko disfunkcijo. Inzulinska rezistenca je povezana s subkliničnim, pro-oksidativnim in provnetim stanjem v maščevju, mišicah in jetrih in molekularni mehanizmi povezave so v literaturi opisani (18). Zvečano vstopanje VMK v celice in njihov kata-



Slika 1: Pomen hormonskega sistema renin-angiotenzin-aldosteron v metaboličnem sindromu (delno povzeto po 11). Mnoga tkiva imajo lokalno sintezo hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS. Vezava angiotenzina II (Ang II) na receptor angiotenzina II tipa 1 (ATI) preko aktivacije mnogih celičnih signalnih poti (JNK, JAK/STAT in SOCS-3) zavirajo od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje in povzročajo nastanek inzulinske rezistence: 1) inhibirajo substrat inzulinskega receptorja (IRS-1); 2) fosforilirajo celične intermediate signaliziranja na aminokislini serin (P-Ser-IRS-1), kar zavira fiziološko fosforilacijo aminokislina treonin in nastanek P-Tyr-IRS-1; 3) zavirajo celične intermediate signaliziranja in spodbuja njihovo razgradnjo s proteosomi. Vezava Ang II na ATI aktivira encim NADPH oksidazo, oksidativni stres in povzroči inzulinsko rezistenco. NADPH oksidazo aktivirajo tudi višje maščobne kisline (VMK), vezava razgradnih produktov glikacije (AGE) na njihov receptor RAGE in aldosteron. V adipocitih zaradi energijskega presežka in elektronov ter relativne hipoksije v mitohondrijih nastaja oksidativni stres, presežek energijskih molekul in pospešena sinteza proteinov pa povzroči metabolični stres endoplazmatskega retikuluma. Oboje dodatno prispeva k razvoju inzulinske rezistence v adipocitih. Visceralno maščevje izloča velike količine VMK, leptina, izločanje adiponektina pa je zmanjšano, vse s pomembnimi sistemskimi učinki na mišice, jetra in druga tkiva. Spodbujeno je vstopanje makrofagov v visceralno maščevje, nastane lokalno vnetje s pomembnimi sistemskimi vplivi.

Figure 1: The importance of the renin-angiotensin-aldosterone hormone system in metabolic syndrome (partly taken from 11). Many tissues possess a local synthesis of hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which can contribute to the systemic RAAS. The binding of angiotensin II (Ang II) to receptor angiotensin II type 1 (ATI) by the activation of many cellular signaling pathways (JNK, JAK / STAT and SOCS-3) inhibits the insulin-mediated cell signaling and leads to the formation of insulin resistance: 1) inhibits the substrate of insulin receptor (IRS-1); 2) phosphorylates cell signaling intermediates at the amino acids serine (P-Ser-IRS-1), which further inhibits physiologic phosphorylation of amino acids threonine thus decreasing P-Tyr-IRS-1; 3) inhibits cell signaling intermediates and promotes their degradation by proteasomes. The binding of Ang II to the ATI activates the enzyme NADPH oxidase, oxidative stress, thus causing insulin resistance. NADPH oxidase is also activated by free fatty acids (VMK), by binding advanced glycation end products (AGE) to their receptor RAGE and by aldosterone. In adipocytes due to the excess of energy and electrons (relative to hypoxia) mitochondria produce oxidative stress and the excess of energy molecules and accelerated protein synthesis causes metabolic stress of the endoplasmic reticulum. Both further contribute to the development of insulin resistance in adipocytes. Visceral fat excretes large amounts of VMK and leptin, but adiponectin secretion is reduced, all with significant systemic effects on the muscles, liver and other tissues. Encouraged by the entry of macrophages to the visceral fat, local inflammation with significant systemic effects occurs.



bolizem z β -oksidacijo ter zvečan katabolizem glukoze ustvarja presežek elektronov, ki v mitohondriju povzroči nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, še posebej v hipoksičnih stanjih (Slika 1). Znano je, da hiperplazija visceralnega maščevja in hipertrofija adipocitov ni podprta z zadostno neovaskularizacijo, zato je hipoksija eden od pomembnejših dodatnih mehanizmov prizadetosti maščobnega tkiva v stanju debelosti (15). Hipoksija *per se* zveča izražanje gena za leptin in zavira izražanje gena za adiponektin. Z vidika metaboličnega sindroma je morda še zanimivejša povezava med aktivacijo hormonov RAAS, oksidativnim stresom in inzulinsko rezistenco (11, 18). Vezava Ang II na ATI aktivira NADH in NADPH oksidazo, kar zveča nastajanje kisikovih in dušikovih reaktivnih spojin in povzroči vnetje (Slika 1). Z uporabo zaviralcev angiotenzin pretvarajočega encima ali antagonistov ATI stanje dokazano izboljšamo (19). Oksidativni stres in proinflammatory citokini v celici (Slika 1): 1) preko aktivacije signalne poti JNK fosforilirajo celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja na aminokislinski serin, ki zavirajo fiziološko fosforilacijo aminokislinske tirozin; 2) aktivirana signalna pot JNK inhibira IRS-1 in aktivira SOCS-3; 3) aktiviran SOCS-3 zavira celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja in spodbuja njihovo razgradnjo s proteosomi. Alternativna razlaga je, da oksidativni stres okvarja od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje z oksidacijo cisteinskih ostankov intermediatov inzulinskega celičnega signaliziranja in drugih celičnih signaliziranj (18). Intermediati glikolize prav tako aktivirajo NADPH oksidazo, kot tudi vezava razgradnih produktov glikacije (AGE) na njihove receptorje RAGE (Slika 1) (15). Enako kot Ang II tudi aldosteron v celicah povzroča oksidativni stres in zavira od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje, kot na primer v adipocitih (Slika 1) (11). Številna dejstva dokazujejo, da aldosteron neodvisno od Ang II povzroča funkcionalne in strukturne spremembe žilja, spodbuja sintezo kolagena in fibrozo s posledično hipertrofijo ventriklov ter renalno fibrozo (18).

Pomen uživanja hrane bogate s fruktozo

Fruktoze vstopa v energijski metabolizem nekje na sredi glikolizne vertikale in v nadaljevanju poteka brez mnogih pomembnih regulacijskih mehanizmov glikolize. Uživanje fruktoze je v primerjavi z uživanjem glukoze močnejše povezano s zvečano telesno težo in zvečanim odstotkom maščobe v telesu, kopičenjem visceralnega maščevja (prekomerno uživanje glukoze je povezano s kopičenjem subkutanega maščevja), hipertrigliceridemijo, hiperglikemijo in hiperinzulinemijo na tešče, inzulinsko rezistenco in zmanjšano glukoneogenezo v hepatocitih (20). Vendar danes ne

ALI STE VEDELI?

- Da imajo mnoga tkiva (maščevje, mišice, srce, jetra, ledvici, pankreas, kosti, adrenalna žleza) lokalno in neodvisno sintezo hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki v teh organih opravljajo številne avtokrine in parakrine funkcije, v določenih stanjih pa lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS.
- Da prehrana bogata z nasičenimi višjimi maščobnimi kisljinami dokazano aktivira lokalno sintezo hormonov RAAS in sistemsko zvišuje krvni tlak.
- Da prehrana bogata s fruktozo aktivira sintezo hormonov RAAS v maščobnem tkivu in tudi drugih tkivih.

vemo, koliko teh učinkov je dejansko neodvisnih od zvečanega kalorijskega prispevka fruktoze *per se* in katera je tista mejna dnevna količina vnosa fruktoze s hrano, pri kateri nastopi tveganje za omenjene metabolične spremembe. V tem pogledu so še posebej zanimivi izsledki najnovejših raziskav *in vitro* in na živalskih modelih, da prehrana bogata s fruktozo aktivira sintezo hormonov RAAS v maščobnem tkivu in tudi drugih tkivih (21).

4 SKLEP

Debelost dobiva v razvitem svetu razsežnosti epidemije, zato je preučevanje molekularnih mehanizmov nastanka debelosti pomemben strokovni in znanstveni izziv. Izraba energijskih molekul poteka na nivoju prebave v GIT in na nivoju celičnega metabolizma. Oba izjemno kompleksna sklopa procesov uravnava in medsebojno interaktivno povezuje nevrohormonalni sistem. Vnos hranil in njihov celični metabolizem na sistemskem nivoju uravnava tudi maščobno tkivo. Novejše raziskave kažejo, da imajo mnoga tkiva, tudi maščevje, lokalno in neodvisno sintezo hormonov RAAS, ki v teh organih opravljajo številne avtokrine in parakrine funkcije, v določenih stanjih pa lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS. Slednje lahko pojasni fenotipske značilnosti metaboličnega sindroma in njihovo medsebojno tesno povezanost. Aktiviran RAAS zveča tudi oksidativni stres in je povezan z uživanjem hrane bogate s fruktozo.

5 LITERATURA

1. Rokholm B, Baker JL, Sørensen TI. The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999--a review of evidence and perspectives. *Obes Rev* 2010; 11(12): 835-846.
2. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol* 2004; 22(4): 276-280.
3. Geraedts MC, Troost FJ, Saris WH. Gastrointestinal targets to modulate satiety and food intake. *Obes Rev* 2011; 12(6): 470-477.
4. Inui A, Asakawa A, Bowers CY et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004; 18(3): 439-456.
5. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(3): 659-667.
6. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(1): 9-21.
7. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2012; 83(7): 823-832.
8. Grudell AB, Camilleri M. The role of peptide YY in integrative gut physiology and potential role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(1): 52-7.
9. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2014; 130: 157-169.
10. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(1): 72-80.
11. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutr Biochem* 2013; 24(12): 2003-2015.
12. Xu XJ, Valentine RJ, Ruderman NB. AMP-activated Protein Kinase (AMPK): Does This Master Regulator of Cellular Energy State Distinguish Insulin Sensitive from Insulin Resistant Obesity? *Curr Obes Rep* 2014; 3(2): 248-255.
13. Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S et al. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 880-894.
14. Geraedts MC, Troost FJ, Saris WH. Gastrointestinal targets to modulate satiety and food intake. *Obes Rev* 2011; 12(6): 470-477.
15. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(12): 1925-1935.
16. Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J et al. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000; 8(4): 337-341.
17. Stucchi P, Cano V, Ruiz-Gayo M et al. Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity. *Br J Pharmacol* 2009; 158(3): 771-778.
18. Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12(1): 21-29.
19. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT et al. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(3): R673- R680.
20. Slyper AH. The influence of carbohydrate quality on cardiovascular disease, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and obesity - an overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(7-8): 617-629.
21. Chou CL, Lai YH, Lin TY et al. Aliskiren prevents and ameliorates metabolic syndrome in fructose-fed rats. *Arch Med Sci* 2011; 7(5): 882-888.



NOVOSTI V ZDRAVLJENJU HIPERHOLESTEROLEMIJE IN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDAEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION

AVTOR / AUTHOR:

Jurij Hanžel, dr. med.
prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.

*Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana,*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
miso.sabovic@kclj.si

1 UVOD

Srčno-žilne bolezni so še vedno najpomembnejši vzrok umrljivosti na svetu, saj zaradi njih vsako leto umre 17,3 milijona ljudi, kar predstavlja 31 % vseh smrti (1). Pomembna dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni sta hi-

POVZETEK

V letih 2015 in 2016 so bile objavljene nekatere pomembne raziskave s področja zdravljenja hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije, ki utegnejo spremeniti klinično prakso v prihodnosti. Prvič doslej je bil v randomizirani kontrolirani raziskavi potrjen pozitiven učinek nestatinskega zdravila (ezetimib) na incidenco srčno-žilnih dogodkov, kar podpira razmišljanje, da je znižanje holesterola v lipoproteinu majhne gostote (LDL-holesterol) pomembnejše od izbire vrste zdravila. Zaviralci encima proprotein konvertaza subtilizin/kek-sin tip 9 (PCSK9) so se izkazali za izjemno učinkovite pri zniževanju LDL-holesterola, zdi se, da so tudi varni, podatki o vplivu na izide pa še niso znani. Agresivno zdravljenje arterijske hipertenzije s strožjimi tarčnimi vrednostmi od trenutno veljavnih je zmanjšalo število srčno-žilnih dogodkov in smrti iz kateregakoli vzroka. V veliki populacijski raziskavi v primarni preventivi je bil preizkušen koncept kombinacijske tablete (»poly-pill«), po katerem zdravi posamezniki z zmernim srčno-žilnim tveganjem prejema antihipertenzive in statine. Kljub prikazani učinkovitosti pa je še prezgodaj, da bi bi lahko prepričani o smiselnosti uporabe tega pristopa v klinični praksi. Nesporno pa je smiselna uporaba kombinacijskih tablet (statin in antihipertenziv) tablet pri bolnikih, ki imajo istočasno hipertenzijo in hiperholesterolemijo.

KLJUČNE BESEDE:

LDL-holesterol, arterijska hipertenzija, zaviralci PCSK9, kombinacijska tableta

ABSTRACT

Several important trials that could change clinical practice in the treatment of dyslipidaemia and arterial hypertension were published in 2015 and 2016. The efficacy of a non-statin lipid-lowering drug (ezetimibe) in reducing the incidence of cardiovascular events was demonstrated in a randomized controlled trial for the first time. These results support the notion that lowering LDL-cholesterol is more important than the choice of drug. Inhibitors of proprotein convertase subtilysin/kexin type 9 were proven to be very efficacious in lowering LDL-cholesterol and seem to have a favourable safety profile, but data on outcomes is still lacking. Aggressive lowering of blood pressure beyond currently accepted target values reduced the number of cardiovascular events and

all-cause mortality. A large trial in primary prevention tested the polypill concept whereby seemingly healthy individuals with moderate cardiovascular risk are given antihypertensives and statins. Despite its demonstrated efficacy it is unlikely to gain widespread acceptance. On the other hand, combination pills containing a statin and an antihypertensive will probably become widely used in patients with concomitant hypertension and hypercholesterolaemia.

KEYWORDS:

LDL-cholesterol, arterial hypertension, PCSK9 inhibitors, combination pill

ALI STE VEDELI?

- LDL-holesterol je vzročni dejavnik za aterosklerozo in ne le dejavnik tveganja.
- Koncept "nižje je bolje" za povezavo med vrednostmi LDL-holesterola in srčno-žilnim tveganjem je potrjen.
- Zaviralci PCSK9 so nova učinkovita zdravila za zdravljenje hiperholesterolemije.
- Tarčne vrednosti za zdravljenje hipertenzije, so kljub nekaterim novim podatkom iz kliničnih studij, ostale nespremenjene.
- Kombinacijska tableta, ki vsebuje antihipertenziv in statin, izboljša sodelovanje bolnikov in je zelo primerna terapevtska možnost za zdravljenje bolnikov, ki imajo hipertenzijo in hiperholesterolemijo.

perholesterolemija in arterijska hipertenzija. Učinkovito obvladovanje teh dejavnikov tveganja je predmet intenzivnega kliničnega raziskovanja.

V letih 2015 in 2016 so bili objavljeni izsledki več ključnih raziskav s tega področja, ki bodo v prihodnje verjetno pomembno vplivali na farmakološko zdravljenje hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije. Z raziskavo IMPROVE-IT je bila prvič dokazana znižana incidenca srčno-žilnih dogodkov ob uporabi nestatinskega zdravila, ezetimiba, za znižanje koncentracije holesterola v lipoproteinu majhne gostote (LDL-holesterol) (2). Raziskavi OSLER in ODYSSEY LONG TERM sta pokazali izjemno učinkovitost zaviralcev encima proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9

(PCSK9), zdravil za zdravljenje dislipidemije z novim mehanizmom delovanja (3, 4). V raziskavi SPRINT so dokazali pozitiven vpliv agresivnega zdravljenja arterijske hipertenzije (ciljni sistolni tlak 120 mmHg namesto 140 mmHg), vendar pa je bila pogostost neželenih učinkov zdravil večja (5). Pogosta dilema v klinični praksi je, kdaj pri posameznem bolniku začeti zdravljenje: oceniti je treba potencialno korist farmakološkega zdravljenja (ta je največja pri bolnikih z visokim tveganjem) in jo primerjati z verjetnostjo za pojav neželenih učinkov. Dilema je posebno izrazita pri bolnikih s srednje velikim tveganjem brez srčno-žilnih bolezni. Zdravljenje s statinom in antihipertenzivom (ob odsotnosti pomembne hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije) v tej populaciji je obravnavala raziskava HOPE-3 (6). V prispevku so predstavljeni in vrednoteni izsledki omenjenih raziskav.

2 ZNIŽANJE LDL-HOLESTEROLA Z NESTATINSKIMI ZDRAVILI IN SRČNO-ŽILNI DOGODKI – POTRDI TEV KONCEPTA "NIŽJE JE BOLJE"

Izsledki temeljnih raziskav kažejo, da LDL-holesterol ni le dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze, temveč njen neposredni vzrok (7). Iz tega sledi, da je najpomembnejši cilj pri preprečevanju ateroskleroze znižanje koncentracije LDL-holesterola, izbira učinkovine oz. vrste zdravila pa je drugotnega pomena. Obsežna metaanaliza učinkovitosti statinov je pokazala, da znižanje koncentracije LDL-holesterola za 1 mmol/l zmanjša absolutno tveganje za koronarni dogodek za 2,4 odstotne točke (z 9,8 % na 7,4 %) (8), tveganje pa je še nižje ob bolj agresivnem zniževanju koncentracije LDL-holesterola (9). Kljub znižanju koncentracije LDL-holesterola z nestatinskimi zdravili (estrogen z medroksiprogesteronom ali brez njega (10), fenofibrat (11), torcetrapib (12) in niacin z laropiprantom (13)) je bila incidenca srčno-žilnih dogodkov v teh raziskavah enaka ali celo večja kot v kontrolni skupini. Vzrok sicer ni bil popolnoma pojasnjen, vendar se je na podlagi teh rezultatov oblikovalo prepričanje, da so pleiotropni, od znižanja LDL-holesterola neodvisni, učinki statinov vzrok za zmanjšano incidenco srčno-žilnih dogodkov.

V raziskavi IMPROVE-IT so preučevali učinkovitost ezetimiba, dodanega statinu, za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov (2). Ezetimib z vezavo na transportno beljakovino NPC1L1 (angl. Niemann-Pick C1 Like 1) zavira privzem holesterola v črevesne celice, zdravilo pa najverjetneje učinkuje tudi v jetrih (14). V raziskavi so 18.144 bolnikov neposredno po



prebolelem akutnem koronarnem sindromu naključno razdelili v skupino, zdravljeno s 40 mg simvastatina in 10 mg ezetimiba, oziroma v skupino, zdravljeno s 40 mg simvastatina in placebom. Posameznega bolnika so spremljali najmanj 2,5 leta, primarni izid pa so sestavljali naslednji dogodki: smrt zaradi srčno-žilne bolezni, miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, koronarna revaskularizacija in možganska kap.

V poskusni skupini je bilo tveganje za primarni izid nižje za dve odstotni točki (34,7 proti 32,7 %) – za preprečitev enega od zgoraj naštetih dogodkov je bilo torej treba zdraviti 50 bolnikov. Tveganje za miokardni infarkt je bilo v poskusni skupini nižje za 1,7 odstotne točke, za možgansko kap pa za 0,7 odstotne točke. Smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni in smrtnost zaradi katerega koli vzroka se med skupinama nista statistično značilno razlikovali. Koncentracija LDL-holesterola je bila ob randomizaciji v obeh skupinah enaka, in sicer 2,43 mmol/l, v poskusni skupini je upadla na 1,39 mmol/l, v kontrolni pa na 1,79 mmol/l.

Ezetimib je prvo nestatinsko zdravilo, s katerim so poleg znižanja koncentracije LDL-holesterola dosegli tudi pozitiven vpliv na izide, kar podpira razmišljanje, da je znižanje LDL-holesterola pomembnejše od izbire učinkovine. Metaanaliza, v katero so bile poleg IMPROVE-IT vključene tudi predhodne raziskave s kombinacijo ezetimiba in simvastatina, je sicer potrdila učinkovitost kombinacije za preprečevanje miokardnega infarkta in možganske kapi, vendar zmanjšanje tveganja ni povsem sledilo znižanju koncentracije LDL-holesterola (15). Kljub statistično značilni razliki med skupinama v raziskavi IMPROVE-IT je bila absolutna korist dodatka ezetimiba relativno majhna, enako tudi klinična pomembnost opažene razlike. V raziskavo so bili vključeni močno ogroženi bolniki, zato rezultatov ne smemo nekritično prenesti v vsakdanjo klinično prakso, kjer je večina bolnikov manj ogroženih. Poleg potrditve koncepta »nižje je bolje« tudi pod trenutno priporočene vrednosti, je največji pomen študije v dokončnem prikazu, da je znižanje srčno-žilnih dogodkov odvisno le od znižanja vsebnosti LDL-holesterola in ne od zdravila (statinov). Zaključimo lahko, da je vsako zdravilo, ki varno zniža LDL-holesterol, učinkovito, in to za toliko, za kolikor je znižalo vrednosti LDL-holesterola.

3 ZAVIRALCI PCSK9

V začetku 21. stoletja je več raziskovalnih skupin po svetu neodvisno druga od druge odkrilo pomen encima PCSK9

za homeostazo holesterola. Pri nosilcih mutacij, ki povečujejo aktivnost encima, je bila koncentracija holesterola izrazito visoka, pri tistih z mutacijami, ki aktivnost zmanjšujejo, pa zmerno, za 15–28 %, znižana (16). LDL-holesterol se iz krvi odstranjuje predvsem z endocitozo v jetrih. LDL se veže na svoj receptor na membrani jetrnih celic, okrog kompleksa LDL-LDL-receptor se oblikuje membranski vezikel, ki se nato odcepi in pomakne v notranjost celice. Receptor se nato vrne na celično membrano, LDL pa se razgradi v lizosomih. Vežava PCSK9 na LDL-receptor sproži njegov privzem in razgradnjo v lizosomih. Tako je na celični membrani na voljo manj receptorjev za privzem LDL, koncentracija LDL-holesterola v krvi pa zato naraste (17). Učinkovitost statinov prav tako temelji na privzemu LDL v jetrne celice, vendar pa je njihov mehanizem delovanja povsem drugačen. Zavirajo namreč delovanje encima 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktazo, ki katalizira reakcijo, ki omejuje hitrost sinteze holesterola. Zaradi znotrajceličnega pomanjkanja holesterola se poveča število LDL-receptorjev na celični membrani, povečan privzem LDL pa zniža njegovo koncentracijo v krvi (18).

Po opisanih odkritjih so preizkusili številne pristope za zaviranje delovanja PCSK9, med katerimi so se za najuspešnejša izkazala monoklonska protitelesa. Zaenkrat sta registrirani učinkovini evolocumab in alirocumab, ki se ju daje kot podkožne injekcije na dva do štiri tedne.

Leta 2015 so bili objavljeni izsledki raziskav ODYSSEY LONG TERM (alirocumab) (3) in OSLER (evolocumab) (4). Raziskavi sta bili zasnovani za vrednotenje srednjeročne (6- oz. 12-mesečne) učinkovitosti in varnosti teh zdravil, medtem ko so vpliv na pojavnost srčno-žilnih dogodkov ocenjevali retrospektivno (ODYSSEY LONG TERM) oziroma v sklopu eksplorativnih analiz (OSLER). V ODYSSEY LONG TERM so vključili 2.341 močno ogroženih bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali ishemično boleznijo srca, ki niso dosegli tarčnih vrednosti LDL-holesterola kljub prejemanju najvišjega odmerka statinov, ki so ga še prenašali brez pojava neželenih učinkov. Tem zdravilom so nato dodali alirocumab oziroma placebo. V poskusni skupini je povprečna koncentracija LDL-holesterola z izhodiščnih 3,17 mmol/l upadla na 1,25 mmol/l, kar predstavlja 61-odstotno znižanje. Populacija v raziskavi OSLER je bila bolj raznolika, saj je bila zasnovana kot podaljšanje 12 predhodno izvedenih matičnih študij. Vključenih 4.465 bolnikov se je razlikovalo po srčno-žilni ogroženosti in izhodiščnih koncentracijah LDL-holesterola, kot v ODYSSEY LONG TERM pa so bili med njimi tudi bolniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. V raziskavi niso uporabili placeba. Mediana koncentracija LDL-holesterola ob

izhodišču je znašala 3,10 mmol/l, ob zaključku v poskusni skupini pa 1,24 mmol/l, kar predstavlja 61-odstotno znižanje. Incidenca srčno-žilnih dogodkov je bila v obeh raziskavah nekoliko nižja v poskusni skupini, vendar razlika za alirocumab ni bila statistično značilna.

Incidenca neželenih učinkov je bila v obeh raziskavah praktično enaka med poskusno in kontrolno skupino. Incidenca resnih neželenih učinkov je bila v obeh raziskavah okrog 7 %. Med neželenimi učinki so bile najpogostejše lokalne reakcije na vbodnem mestu, bolečine v mišicah in povišane vrednosti jetrnih encimov. Med redkejšimi, a resnimi neželenimi učinki navajajo amnezijo, nenadno nastalo zmedenost in motnje pomnjenja. Pogostost je bila okrog 1 % v obeh raziskavah, bila je višja kot v kontrolni skupini, vendar razlika ni bila statistično značilna. Pojav nevrokognitivnih neželenih učinkov je bil neodvisen od znižanja koncentracije LDL-holesterola.

Trenutno potekata raziskavi FOURIER in ODYSSEY Outcomes, usmerjeni v incidenco srčno-žilnih dogodkov, ki bosta predvidoma zaključeni konec leta 2016 (19, 20). V raziskavo FOURIER je vključenih 27.500 bolnikov z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke (po miokardnem infarktu, po nehemoragični možganski kapi ali s periferno arterijsko okluzivno boleznijo), pri katerih koncentracija LDL-holesterola presega 1,8 mmol/l kljub hipolipemični terapiji. Bolniki so randomizirani v skupino, ki prejema evolocumab, in kontrolno skupino. Primarni izid je sestavljen iz smrti zaradi srčno-žilne bolezni, miokardnega infarkta, možganske kapi, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pektoris in koronarne revaskularizacije (19). V raziskavo ODYSSEY Outcomes bo vključenih 18.000 bolnikov v prvih treh dneh po prebolelem akutnem koronarnem sindromu, ki ne dosegajo tarčnih vrednosti LDL-holesterola kljub uvedenemu zdravljenju z atorvastatinom ali rosuvastatinom. Primarni izid je sestavljen iz smrti zaradi ishemične bolezni srca, miokardnega infarkta, ki ni smrti, ishemične možganske kapi in nestabilne angine pektoris, ki zahteva sprejem v bolnišnico (20). Poleg omenjenih potekata tudi dve raziskavi, usmerjeni v srčno-žilne dogodke, z učinkovino bococizumab, ki zaenkrat še ni registrirana za rabo izven kliničnih raziskav (21).

Varnost in učinkovitost zaviralcev PCSK9 so ovrednotili tudi v metaanalizi 24 randomiziranih kontroliranih raziskav z 10.159 bolniki (21). Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PCSK9, niso bili nič pogostejši kot v kontrolni skupini, težave z mišicami, ki so glavni neželeni učinek statinov, pa so bile redkejšje. Kljub temu da nobena od posameznih raziskav ni bila zasnovana za vrednotenje vpliva na umrljivost, je v metaanalizi jasen trend zmanjšane

umrljivosti ne glede na vzrok. Učinkovitost zaviralcev PCSK9 ni sporna, zastavlja pa se vprašanje, kako varno je tako izrazito zniževanje koncentracij LDL-holesterola, ki presega trenutno veljavno tarčno vrednost 1,8 mmol/l za najbolj ogrožene bolnike. Sicer so ugotovili nekoliko večjo pogostnost nevrokognitivnih neželenih učinkov, ki pa ni bila odvisna od znižanja koncentracije LDL-holesterola. Ta problem je natančno preučila ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) in zaključila, da ob majhnem številu prizadetih bolnikov, nekateri med njimi z že znanimi nevrološkimi boleznimi, teh učinkov ni mogoče z gotovostjo pripisati zdravilom (22). V okviru FOURIER poteka tudi raziskava EBBINGHAUS, usmerjena v kognitivne učinke zaviralcev PCSK9 (23). Optimalna pogostost odmerjanja teh zdravil še ni znana. Poleg samostojnega zdravljenja z zaviralci PCSK9 je možno tudi istočasno zdravljenje s statini ali intermitentno zdravljenje ob vzdrževalnem zdravljenju s statini. Trenutno je zdravljenje z zaviralci PCSK9 še zelo drago in je stroškovno upravičeno le pri manjši skupini zelo ogroženih bolnikov (24).

4 AGRESIVNO ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE – KAKO NIZKE NAJ BODO TARČNE VREDNOSTI?

Po trenutno veljavnih evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije je tarčna vrednost arterijskega tlaka za veliko večino bolnikov 140/90 mmHg (25). Pri starostnikih, mlajših od 80 let, so priporočene vrednosti sistolnega tlaka med 140 in 150 mmHg, pri starejših pa je zniževanje tlaka na te vrednosti priporočljivo le pri tistih z dobrim funkcionalnim stanjem. Edina izjema je še ciljna vrednost diastolnega tlaka 85 mmHg pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Nekdanja priporočila o strožjih tarčnih vrednostih za močno ogrožene bolnike, ki so že preboleli srčno-žilne dogodke, in tiste s kronično ledvično boleznijo ne veljajo več, saj njihova domnevna korist bodisi ni bila dovolj prepričljiva bodisi je kasnejše raziskave niso potrdile. Izmed njih velja omeniti predvsem raziskavo ACCORD BP, ki ni pokazala koristi intenzivnega zniževanja arterijskega tlaka ob sladkorni bolezni (26).

Pri določanju optimalnih tarčnih vrednosti krvnega tlaka si nasprotujeta koncepta »nižje je bolje« in koncept krivulje J. Nobeden od njiju nima trdne podlage v randomiziranih kontroliranih raziskavah. Koncept »nižje je bolje« temelji na izsledkih metaanalize z milijonom preiskovancev, ki ob iz-



hodišču niso imeli srčno-žilnih bolezni, nato pa so jih spremljali 15 let (27). Pogostost srčno-žilnih dogodkov se je prepričljivo zniževala vse do vrednosti 115/75 mmHg. Po konceptu krivulje J se tveganje za srčno-žilne dogodke zmanjšuje do neke prazne vrednosti krvnega tlaka, nadaljnje zniževanje pa ne prinaša dodatnih koristi in je lahko celo škodljivo. Koncept krivulje J podpira zdravorazumsko razmišljanje, ki temelji na osnovah fiziologije, neposrednih dokazov o njenem obstoju iz kakovostnih raziskav pa še nimamo (25).

V raziskavo SPRINT so vključili 9.361 bolnikov, starih vsaj 50 let, s sistolnim tlakom višjim od 130 mmHg, in večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke (5). Kot označevalce večjega tveganja so uporabili že prisotno klinično ali subklinično srčno-žilno bolezen (razen možganske kapi), kronično ledvično bolezen, vsaj 15-odstotno 10-letno tveganje za srčno-žilno bolezen po framinghamskem točkovniku in starost nad 75 let. Iz raziskave so bili izključeni bolniki s sladkorno boleznijo. Bolnike so nato naključno razdelili v skupino s tarčno vrednostjo sistolnega tlaka 140 mmHg oziroma 120 mmHg. Za doseganje tarčnih vrednosti so uporabili zdravila iz vseh glavnih skupin antihipertenzivov. Primarni izid je bil sestavljen iz: akutnega miokardnega infarkta, akutnega koronarnega sindroma, ki ni privedel do miokardnega infarkta, možganske kapi, poslabšanja srčnega popuščanja in smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov.

Predvideno trajanje raziskave je bilo 5 let, vendar so jo zaradi očitnega pozitivnega učinka prekinili po nekaj več kot treh letih. Intenzivno zdravljen skupina je dosegla vrednost sistolnega tlaka 121,4 mmHg, konvencionalno zdravljen pa 136,2 mmHg. V intenzivno zdravljeni skupini je bilo manj dogodkov, ki so sestavljali primarni izid, manj smrti iz katerega koli vzroka in manj smrti iz srčno-žilnih dogodkov. Za preprečitev po enega od naštetih dogodkov je bilo potrebno zdraviti 61, 90 oziroma 172 bolnikov. V intenzivno zdravljeni skupini pa je bilo več neželenih učinkov, kot na primer hipotenzije, sinkope, elektrolitskih motenj in akutne okvare ledvic. Razlika med skupinama je bila med 0,6 in 1,6 odstotne točke. Zanimivo je, da padci in ortostatska hipotenzija v intenzivno zdravljeni skupini niso bili nič pogostejši.

Predstavljeni rezultati nudijo podlago za bolj odločno zniževanje arterijskega tlaka. Izziv pa ostaja ugotoviti, katerim bolnikom ta pristop koristi, katerim pa bi lahko zaradi možnih neželenih učinkov škodili. Ker je bila raziskava prekinjena prej, kot je bilo to načrtovano, nekateri menijo, da ni popolnoma objektivna, predvsem na račun možnih kasnejših negativnih učinkov.

5 OBVLADOVANJE HIPERHOLESTEROLEMIJE IN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI BOLNIKI S SREDNJE VELIKO OGROŽENOSTJO ZA SRČNO-ŽILNE DOGODKE

Britanska epidemiologa Wald in Law sta leta 2003 predstavila koncept »polypill«, kombinacijske tablete, ki bi združevala antiagregacijska zdravila, antihipertenzive in hipolipemike, prejemali pa naj bi jo vsi nad določeno starostjo, ne glede na ogroženost ali prisotnost dejavnikov tveganja (28). Po njunih ocenah naj bi ta pristop znižal incidenco srčno-žilnih dogodkov tudi do 80 %. V praksi se ni uveljavil zaradi nezmožnosti prilagajanja odmerkov posameznemu bolniku in premalo selektivnih kriterijev za predpisovanje (29). Upoštevajoč nekatere modifikacije ostaja koncept ene tablete, ki bi združevala več učinkovin, zelo zanimiv. Prilagodljivi odmerki in predpisovanje posameznikom, ki zdravila dejansko potrebujejo, veliko obetata predvsem glede izboljšane adherence zaradi manjšega števila tablet, ki bi jih bilo potrebno vzeti vsak dan. Prav to je glavna prednost koncepta modificirane polypill, ki je bila potrjena v več raziskavah (30, 31, 32).

Koncept »polypill« v njegovi bolj prvinski obliki so preizkusili v raziskavi HOPE-3 (6, 33, 34). Vanjo so vključili moške, starejše od 55 let, in ženske, starejše od 65 let (oziroma 60 let ob izpolnjevanju dodatnih pogojev) brez znane srčno-žilne bolezni z vsaj enim izmed naštetih dejavnikov tveganja: povečano razmerje pas-boki, nizka koncentracija HDL-holesterola, kajenje, družinska anamneza prezgodnje ishemične bolezni srca, motena toleranca za glukozo, mejna bazalna glikemija in blaga ledvična disfunkcija. Poleg bolnikov z znano srčno-žilno boleznijo so bili iz raziskave izključeni tudi vsi z veljavno indikacijo za statin, zaviralec angiotenzin-konvertaze, antagonist angiotenzinskih receptorjev ali tiazidni diuretik. Šlo je torej za raziskavo na nivoju primarne preventive. Skupno je bilo vključenih 12.705 bolnikov. V raziskavi so poleg placeba uporabili fiksno kombinacijo 16 mg kandesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida ter 10 mg rosuvastatina (v ločeni tableti). Preiskovance so nato razdelili v štiri skupine: prva je prejela kombinacijo antihipertenzivov in statin, druga kombinacijo antihipertenzivov in placebo, tretja statin in placebo, četrta pa dve tableti placeba. Opredelili so dva primarna izida. Prvega so sestavljali smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov, miokardni infarkt, ki ni smrten, in možganska kap, ki ni smrtna. Drugi primarni

izid pa je poleg naštetih dogodkov vključeval še srčni zastoj z uspešnim oživljanjem, srčno popuščanje in revaskularizacijsko zdravljenje.

V skupini, zdravljeni s statini, so bili srčno-žilni dogodki statistično značilno redkejši, vendar je bilo absolutno zmanjšanje tveganja pičlo – 1,1 odstotne točke. Celokupno gledano zdravljenje z antihipertenzivi ni zmanjšalo incidence srčno-žilnih dogodkov, podrobnejša analiza pa je pokazala, da je zdravljenje koristilo tistim s sistolnim tlakom nad 143,5 mmHg. Dvojno aktivno zdravljenje je v primerjavi z dvojnim placebom statistično značilno zmanjšalo incidenco srčno-žilnih dogodkov (1,4 odstotne točke za prvi in 1,6 odstotne točke za drugi primarni izid). Adherenca je bila tudi ob ključku raziskave po 5,5 letih razmeroma dobra, med 70 in 80 %, kar je še posebno presenetljivo, upoštevajoč, da preiskovanci v resnici sploh niso bili bolni. Pogostost neželenih učinkov je bila sicer večja v poskusnih skupinah, vendar je bil delež neželenih učinkov, ki bi povzročili opuščitev zdravljenja, nizek.

Raziskava HOPE-3 je pokazala, da lahko tudi enostaven, enoten in neselektiven pristop v primarni preventivi učinkovit pri zmanjšanju incidence srčno-žilnih dogodkov. Kljub tem izsledkom pa bi bilo vsesplošno predpisovanje statinov preuranjeno. Absolutno zmanjšanje incidence je bilo majhno, za preprečitev enega dogodka bi bilo potrebno zdraviti 100 ljudi. Raziskava prav tako zanemarljivo nefarmakološke ukrepe, ki so v klinični praksi običajno prvi ukrep.

Kombinacijska tableta, ki vsebuje statin in antihipertenziv, je odlična možnost zdravljenja za bolnike, ki imajo hiperholesterolemijo in hipertenzijo. Znano je, da je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju obeh bolezni slabo, kombinacijske tablete pa ga pomembno povečajo. Zato so se v zadnjih dveh letih pojavile na tržišču omenjene kombinacijske tablete. V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo še nove. Zelo verjetno bo velik delež bolnikov, ki imajo hiperholesterolemijo in hipertenzijo, v bodočnosti zdravljen s kombinacijskimi tabletami.

6 SKLEP

Zadnji dve leti sta prinesli več izjemno pomembnih novosti na področju zdravljenja hiperholesterolemije in hipertenzije. Tako ni več dvoma, da je pri zdravljenju hiperholesterolemije pomembnejši obseg znižanja LDL-holesterola kot pa vrsta

zdravila, s katerim znižanje dosežemo. Potrjen je koncept »nižje je bolje« tudi za vrednosti LDL-holesterola pod trenutno priporočeno tarčno vrednostjo 1,8 mmol/l za zelo ogrožene bolnike. V klinično prakso so prišla izjemno učinkovita zdravila za znižanje LDL-holesterola – zaviralci PCSK9. Trenutno še čakamo na rezultate nekaterih ključnih študij z njimi. Pod vprašaj so, vsaj delno, postavljene obstoječe tarčne vrednosti za arterijsko hipertenzijo. Morda bo v prihodnosti potrebna bolj individualna ocena za ustreznost tarčnih vrednosti arterijskega tlaka. Kombinacijske tablete, ki vsebujejo statin in antihipertenziv, so se izkazale, morda nekoliko presenetljivo, za dokaj učinkovite v primarni preventivi pri osebah brez izrazite hiperholesterolemije in hipertenzije in z le zmernim tveganjem za srčno-žilne bolezni. V klinični praksi pa se pri bolnikih, ki imajo istočasno hiperholesterolemijo in hipertenzijo, dokončno vedno bolj uveljavljajo kombinacijske tablete s statinom in antihipertenzivom.

7 LITERATURA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e28–e360.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
5. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016. Published ahead of print.
7. Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1254: 18–32.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
10. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.



11. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.
12. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
13. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203–12.
14. Gryn SE, Hegele RA. Ezetimibe plus simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1255–62.
15. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H et al. Effects of low-density lipoprotein cholesterol lowering by ezetimibe/simvastatin on outcome incidence: overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Clin Cardiol* 2015; 38: 763–9.
16. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2638–51.
17. McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 170–86.
18. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 89–118.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94–101.
20. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682–9.
21. Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51.
22. Kołodziejczak M, Navarese EP. Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis* 2016; 247: 189–92.
23. ClinicalTrials.gov. Evaluating PCSK9 Binding AntiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects (EBBINGHAUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634>. Dostop: 10-4-2016.
24. Robinson JG, Heistad DD, Fox KAA. Atherosclerosis stabilization with PCSK-9 inhibition: An evolving concept for cardiovascular prevention. *Atherosclerosis* 2015; 243: 593–7.
25. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
26. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
28. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
29. Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Medicine* 2015; 12: e1001862.
30. Thom S, Poulter N, Field J et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310 (9): 918–29.
31. Selak V, Elley CR, Bullen C et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318
32. Patel A, Cass A, Peiris D et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 920–30.
33. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016. Published ahead of print.
34. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016. Published ahead of print.

VLOGA FARMACEVTA PRI OPTIMIZACIJI TERAPIJE Z ANTIHIPERTENZIVI

THE ROLE OF A PHARMACIST IN OPTIMIZING ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Barbara Koder, mag. farm.

*JZ Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

barbara.koder@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) je kronična bolezen z dolgoročnimi posledicami, saj predstavlja enega glavnih dejavnikov tveganja za razvoj možganske kapi, koronarne bolezni, periferne arterijske okluzijske bolezni, srčnega popuščanja ter kronične ledvične odpovedi (1). Slabo nadzorovana hipertenzija zlasti v starosti poveča tveganje za razvoj neka-

POVZETEK

Pri zdravljenju arterijske hipertenzije ter preprečevanju dolgoročnih posledic povišanega krvnega tlaka je bistvenega pomena dobro sodelovanje bolnika. Z novejšimi kognitivnimi storitvami, kot sta pregled uporabe zdravil ter farmakoterapijski pregled, farmacevti tudi na primarni ravni v vse večji meri vstopamo v proces zdravljenja z zdravili, tako z dodatnim opolnomočenjem bolnikov kot s svetovanjem zdravnikom glede izbora antihipertenzivnih zdravil. Pri tem upoštevamo individualne klinične okoliščine posameznega bolnika. Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili lahko v dobršni meri izboljšamo s poenostavitvijo sheme zdravljenja z antihipertenzivi, ustreznim izobraževanjem in podporo bolnikom ter izborom zdravil ob katerih bolnik občuti malo neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

sodelovanje pri zdravljenju, pregled uporabe zdravil, farmakoterapijski pregled, visok krvni tlak, antihipertenzivi

ABSTRACT

In the treatment of arterial hypertension and the prevention of long-term effects of high blood pressure, a good medical adherence of the patient is essential. With newer cognitive pharmacy services, such as the medicines use review and clinical medication review, pharmacists enter the process of medical treatment already at the primary health care by means of educating and encouraging patients and advising doctors about choosing antihypertensive drugs. We consider individual clinical circumstances of a patient. Patient adherence to medical treatment can be strongly improved by simplifying the anti-hypertensive treatment regimen, proper education and by choosing medicines with fewer side effects.

KEYWORDS:

medical adherence, medicines use review, clinical medication review, high blood pressure, antihypertensives

terih vrst demence (npr. vaskularna demenca) ter dodatno prispeva h kognitivnemu upadu (2). Tudi blago obliko hipertenzije, ki je mnogo pogostejša od hude oblike, pove-



ALI STE VEDELI?

- Pri bolniku, ki doseže določene uspehe v spremembi življenjskega sloga, lahko pri težjih oblikah hipertenzije zmanjšamo število odmerkov antihipertenzivnih zdravil, pri blažjih oblikah pa je na račun upoštevanja nefarmakoloških ukrepov možna celo opustitev terapije.

zujemo z nastankom arteroskleroznih srčno-žilnih bolezni, čeprav se zdi sama po sebi nenevarna (1). Za uspešen nadzor AH je bistveno dobro sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili, kar pa zaradi dolgotrajne in asimptomatske narave bolezni ni vedno lahko doseči (3).

2 SODELOVANJE BOLNIKOV PRI ZDRAVLJENJU HIPERTENZIJE

Doseganje priporočenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka (< 140/90 mmHg oz. 140/85 mmHg pri osebah s sladkorno boleznijo) v populaciji ni optimalno. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) naj bi že v prvem letu zdravljenja s terapijo prekinilo približno 50 % hipertnikov (4). Raziskava v ambulantah splošnih oz. družinskih zdravnikov v slovenskem prostoru leta 2006 je pokazala, da je nadzorovan krvni tlak imelo 40,1 % bolnikov z AH sodelujočih v raziskavi (5). Rezultati druge podobne slovenske študije v ambulantah družinske medicine med letoma 2002 - 2008 navajajo v primerjavi z drugimi evropskimi državami in ZDA sorazmerno dober 55,8 % nadzor AH, vendar pa so pridobljeni podatki morda precenjeni, saj v tem primeru rezultati veljajo le za bolnike, ki so obiskali družinskega zdravnika (6). Glede na poročila SZO iz leta 2003 je v mnogih državah kljub dostopnosti učinkovitega zdravljenja optimalni krvni tlak dosegalo manj kot 25 % zdravljenih bolnikov npr. v Veliki Britaniji le 7 %, v ZDA pa 30 % bolnikov z AH (4).

K boljšemu sodelovanju bolnikov pri zdravljenju lahko farmacevti pripomoremo na različne načine, najbolje je, če se poslužujemo več intervencij hkrati. Za dobro vodenje AH je ključno bolnikovo razumevanje pomena nefarmakoloških ukrepov, v smislu vztrajanja pri rednem odmerjanju zdravil pa poenostavitev sheme odmerjanja zdravil (manjša dnevna frekvenca odmerkov) ter uvedba opomnikov kadar gre za nenamerno izpuščanje odmerkov zaradi pozabljenosti. Izobraževanje bolnikov glede razumevanja dolgoro-

čnih posledic nenadzorovane AH pogosto ne zadošča, pač pa je potrebna tudi dodatna podpora in motivacija bolnika s strani zdravstvenih delavcev (4). Z razvojem novejših kognitivnih storitev se vloga farmacevta v procesu zdravljenja krepi tako pri spodbujanju bolnika k bolj zavzetemu zdravljenju, kot pri svetovanju zdravniku glede izbire optimalne terapije pri posameznem bolniku.

3 VLOGA FARMACEVTA PRI IZOBRAŽEVANJU BOLNIKA S HIPERTENZIJO

Sodelovanje pri zdravljenju hipertenzije je v veliki meri odvisno od bolnikove percepcije in razumevanja narave bolezni oziroma možnih posledic nezdravljenega povišanega krvnega tlaka (4). Vloga lekarniškega farmacevta je v prvi vrsti izobraževalne narave in vključuje svetovanje glede pravilne in varne uporabe zdravil ob izdaji zdravila bolniku. Svetovanje ob izdaji zdravil dodatno dopolnjuje novejša kognitivna storitev pregled uporabe zdravil, ki se uveljavlja v slovenskem prostoru. Glavni poudarek pri storitvi pregled uporabe zdravil je pregled zdravljenja z zdravili s stališča bolnikovega razumevanja zdravljenja in načina uporabe zdravil, izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju ter odpravljanja morebitnih težav pri uporabi zdravil. Omenjeno storitev opravi farmacevt z dodatnimi kompetencami na podlagi informacij o terapiji ter dodatnih informacij, ki jih poda bolnik v pogovoru s farmacevtom (7). Novejše farmacevtske kognitivne storitve na področju AH v nekaterih segmentih dopolnjujejo in nadgrajujejo program Farmacevtske skrbi, ki poteka po modelu EuroPharm Foruma pod okriljem Lekarniške zbornice od leta 1999. Osnovni namen programa je preventiva, zgodnje odkrivanje ter izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju AH (8).

3.1 SPREMLJANJE UČINKOV ZDRAVLJENJA

Sodelovanje pri zdravljenju lahko izboljšamo tudi z aktivno vključitvijo bolnika k spremljanju učinkov zdravljenja, kar je v primeru AH dokaj enostavno s t.i. samomeritvami krvnega tlaka (4). Bolnika je potrebno dobro poučiti na kakšen način in kdaj je smiselno samomeritve izvajati, da bodo rezultati uporabni za oceno učinkov zdravljenja. Pri urejenem krvnem tlaku zadoščajo samomeritve enkrat tedensko do mesečno (po 2 zaporedni meritvi zjutraj in zvečer sede po nekaj minutah počitka). Pogostejše meritve svetujemo bolnikom z na novo uvedeno terapijo oziroma ob spremenjen-

nem režimu zdravljenja. Večina smernic predlaga 7 zaporednih dni meritev (2 zaporedni meritvi 2-krat na dan, zjutraj in zvečer). Pri uvajanju sprememb zdravljenja npr. ob uvedbi ali dodajanju novega zdravila naj bi ocenjevali njegov učinek šele po 3 - 4 tednih, ko se zlasti pri dolgo delujočih zdravilih pojavi dokončni terapevtski učinek. Bolniku povemo naj krvni tlak izmeri tik pred naslednjim odmerkom zdravila, saj na ta način pridobimo podatke o trajanju učinka zdravil oziroma urejenosti tlaka preko dneva. Samomeritve krvnega tlaka odsvetujemo, če povzročajo pri bolniku zaskrbljenost in če zaradi njih bolnik sam spreminja shemo zdravljenja (1, 9). V tem primeru je lahko dobra rešitev tudi dogovor z bolnikom, da krvni tlak meri v lekarni, kjer se bo s farmacevtom lahko pogovoril o dvomih in skrbeh, ki ga pestijo. Meritev krvnega tlaka v lekarni je nepogrešljiva tudi za oceno učinkov zdravljenja (sodelovanja bolnika) v okviru storitve pregled uporabe zdravil.

3.2 POMEN SVETOVANJA O NEFARMAKOLOŠKIH UKREPIH

S svetovanjem o ustreznih nefarmakoloških ukrepih lahko pripomoremo k boljšemu nadzoru krvnega tlaka, poleg tega pa pozitivno vplivamo tudi na druge srčno-žilne dejavnike tveganja. Pri bolniku, ki doseže določene uspehe v spremembi življenjskega sloga, lahko pri težjih oblikah AH zmanjšamo število odmerkov antihipertenzivnih zdravil, pri blažjih oblikah pa je na račun upoštevanja nefarmakoloških ukrepov možna celo opustitev terapije (10). Podatek je lahko zelo dobra motivacija bolniku, še zlasti pri mlajših bolnikih v začetni fazi zdravljenja z antihipertenzivi. Najučinkovitejši nefarmakološki ukrep je zmanjšanje telesne teže, ki lahko zniža krvni tlak tudi do 11/6 mmHg (9). Zelo pomembna je tudi omejitev vnosa soli na 5 g/dan, pri čemer se pri bolnikih s hipertenzijo v povprečju krvni tlak zniža za 4 - 5 mmHg. Učinek omejenega vnosa soli je izrazitejši pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, osebah s sladkorno boleznijo, starostnikih in temnopoltih. Čezmerno uživanje soli je lahko tudi vzrok za odporno hipertenzijo. Odporna hipertenzija pomeni vztrajanje krvnega tlaka nad ciljnimi vrednostmi, kljub prejemanju treh antihipertenzivnih zdravil iz različnih skupin v ustreznih odmerkih, od katerih je eno zdravilo diuretik. Od ostalih nefarmakoloških ukrepov so se glede vpliva na krvni tlak kot zelo pomembni izkazali tudi opustitev kajenja, redna telesna dejavnost ter prehrana z veliko zelenjave in sadja, malo enostavnimi ogljikovimi hidrati ter nenasičenimi maščobami (10, 11). V študijah se je kot najučinkovitejše izkazalo upoštevanje več nefarmakoloških ukrepov hkrati (npr. omejitev

vnosa soli, dieta in znižanje telesne teže) s primerljivim učinkom kot monoterapija z antihipertenzivom (12).

V praksi je zavzetost bolnikov za upoštevanje nefarmakoloških ukrepov nizka, še zlasti problematično je dolgotrajno vztrajanje pri izvajanju le teh (10, 12). Ob uvedbi obnovljivih receptov, ko bolnik zdravila za kronično zdravljenje vsake tri mesece dvigne v lekarni brez obiska osebnega zdravnika, je spodbujanje bolnika, da vztraja pri nefarmakoloških ukrepih, s strani farmacevta še pomembnejša.

4 SVETOVANJE FARMACEVTA GLEDE OPTIMIZACIJE TERAPIJE DRUŽINSKEMU ZDRAVNIKU

Sodelovanje med zdravniki in farmacevti tudi na primarni ravni v vedno večji meri krepi storitev farmakoterapijski pregled. Gre za kognitivno storitev farmacevta specialista klinične ali lekarniške farmacije s pridobljenimi ustreznimi kompetencami, ki temelji na prepoznavanju težav povezanih z zdravili ter ukrepih in priporočilih zdravniku z namenom njihovega preprečevanja in razreševanja. Glavni namen storitve je predlog optimizacije terapije pri posameznem bolniku (13). Priporočila farmacevta družinskemu zdravniku v okviru farmakoterapijskega pregleda se opirajo na aktualne smernice zdravljenja, individualne lastnosti in stanja bolnika ter dobro poznavanje farmakodinamskih in farmakokinetičnih značilnosti zdravil. Za pripravo kakovostnega farmakoterapijskega pregleda je zelo pomemben pogovor z bolnikom, katerega natančno povprašamo o njegovih občutkih glede zdravljenja, ter dostopnost celotne zdravstvene dokumentacije bolnika (laboratorijski izvidi, specialistične obravnave, zgodovina zdravljenja). Glede na izkušnje, se v primerjavi z ostalimi področji zdravljenja, družinski zdravniki pogosteje sami odločajo za spremembe in prilagajanje terapije z antihipertenzivi, pri čemer je natančnejša preučitev problema s strani farmacevta lahko v veliko pomoč.

Dobrobit zdravljenja AH je posledica ustreznega znižanja krvnega tlaka, kar pa v večini primerov ni odvisno od vrste izbranega antihipertenziva. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013 kot začetno zdravljenje enakovredno svetujejo zdravila iz večine skupin antihipertenzivov: diuretike (vključno s tiazidi, klortalidonom in indapamidom), blokatorje receptorjev beta, kalcijeve antagoniste, zaviralce angiotenzin-konvertaze (zaviralce ACE) in blokatorje receptorjev angiotenzina II (sartane). Enako velja tudi za nadaljnje zdravljenje v obliki monoterapije ali pa v kombinaciji



z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (10). Na izbor vrste zdravljenja tako ne vpliva hipertenzija sama, pač pa v večini primerov bolnikova pridružena obolenja, starost, farmakokinetične lastnosti posameznega zdravila v povezavi z bolnikovimi značilnostmi (npr. zmanjšano delovanje ledvic, neenakomeren vpliv antihipertenzivov na krvni tlak preko dneva in noči) ter bolnikove pretekle izkušnje s posameznim zdravilom, še zlasti z vidika neželenih učinkov.

Področje neželenih učinkov zdravil oz. iskanje povezav med terapijo in težavami, ki so se pojavile pri bolniku, je glede na izkušnje pogosto predmet vprašanja, s katerim se zdravniki družinske medicine obračajo na farmacevta. Pri obravnavi problema s strani farmacevta ne zadošča le iskanje verjetnosti povezav med terapijo in potencialnimi neželenimi učinki, pač pa je zelo pomemben tudi predlog rešitve, ki jo poda farmacevt, tako pri izboru "novega" antihipertenziva kot pri predlogu ustreznih primerljivih odmerkov. V povezavi s potencialnimi neželenimi učinki je lahko del izvida po farmakoterapijskem pregledu tudi predlog glede spremljanja potencialnih neželenih učinkov zdravil, zlasti v primeru na novo uvedene terapije (npr. kontrola elektrolitov in serumskega kreatinina po uvedbi zaviralca ACE pri starejšem bolniku, kontrola morebitnega pojava hiponatriemije, hipokaliemije ob uvedbi diuretika).

Z vidika medsebojnega delovanja antihipertenzivov in ostale terapije je zlasti pri starostnikih in bolnikih s pridruženimi stanji (npr. hipovolemija, slabše ledvično delovanje) nevarna kombinacija t.i. tristranska grožnja (angl. "triple whammy"), ki v praksi ni redkost. Gre za sočasno zdravljenje z diuretikom, nesteroidnim antirevmatikom in zaviralcem ACE oz. sartanom, ki preko sočasno potekajočih mehanizmov lahko vodi do ledvične ishemije (zmanjšanje pretoka plazme skozi ledvice s strani diuretika, manjša vazokonstrikcija eferentne arteriole - blokada angiotenzina II, manjša dilatacija aferentne arteriole - inhibicija prostaglandinov pod vplivom NSAR), kar lahko inducira nastanek ali pospeši napredovanje ledvične okvare ali celo vodi do akutne ledvične odpovedi (14, 15, 16). V primeru zaznave t.i. tristranske grožnje, še zlasti ob ostalih dejavnikih tveganja, farmacevt odsvetuje uporabo nesteroidnih antirevmatikov (tudi zdravil, ki so na voljo brez recepta) oziroma uporabo v najmanjši možni meri ob spremljanju neželenih učinkov zdravljenja.

4.1 FARMAKOKINETIKA ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL

Pri svetovanju glede izbora primerne antihipertenziva je pogosto odločilno poznavanje farmakokinetike posameznega zdravila. Učinek izbranih antihipertenzivnih zdravil na

krvni tlak naj bi trajal vseh 24h. Kadar je pri bolnikih težje zagotoviti enakomerno znižanje tlaka preko dneva, imajo prednost antihipertenzivi z dolgo razpolovno dobo ali farmaceutske oblike s podaljšanim sproščanjem. Večerno odmerjanje antihipertenzivov zmanjša srčno-žilno tveganje, še posebno pri bolnikih, pri katerih ne pride do fiziološkega znižanja krvnega tlaka ponoči ali z izrazito jutranjo hipertenzijo (9). Večerni odmerki antihipertenzivnih zdravil so dokazano zelo koristni pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju, pri katerih je značilen nočni porast krvnega tlaka (1, 10, 17).

Pri izboru zdravila smo na farmakokinetične lastnosti zdravilnih učinkovin pozorni še zlasti pri bolnikih z oslABLJENIM ledvičnim ali jetrnim delovanjem, kar lahko pomembno vpliva na presnovo oziroma izločanje zdravila iz telesa.

Zaviralci ACE so prva izbira zdravljenja proteinurije pri kronični ledvični bolezni (KLB) zaradi hipertenzijske bolezni ledvic ter pri osebah s sladkorno boleznijo tipa II. Večina zaviralcev ACE se pretežno izloča skozi ledvice in se lahko ob slabšem ledvičnem delovanju kopiči v telesu. Ob povečanem tveganju za neželene učinke zdravljenja so pri KLB priporočeni nizki začetni odmerki ter počasno višanje glede na odziv. V primeru hiperkaliemije zaradi slabšega izločanja skozi ledvice, je znotraj skupine zaviralcev ACE možna zamenjava za fozinopril ali trandolapril, ki se v večjem deležu izločata tudi skozi jetra (fizinopril v 50 % deležu, trandolapril v 66 %). Možna je tudi zamenjava za enega od sartanov pri katerih prilagoditve glede na ledvično delovanje zaradi pretežnega izločanja skozi jetra niso potrebne.

V odvisnosti od ledvičnega delovanja je pogojena tudi izbira diuretika kot antihipertenzivnega zdravila. Pri bolnikih brez pomembne ledvične okvare imajo kot tretje antihipertenzivno zdravilo prednost tiazidni diuretiki z dolgotrajnim učinkom (indapamid in klortalidon). Pri oceni glomerulne filtracije pod 30 ml/min pa tiazidne diuretike zaradi slabše učinkovitosti zamenjajo diuretiki zanke (furosemid, torasemid) (9, 18). V preglednici 1 so zbrane razpolovne dobe, poti izločanja, predlogi prilagoditev odmerjanja v odvisnosti od glomerulne filtracije ter jetrni okvari pri zdravilih z indikacijo AH.

4.2 KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVOV

Cilj zdravljenja AH je dolgoročno in v največji možni meri zmanjšati obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih in ledvičnih bolezni. Pri večini bolnikov, zlasti starejših in osebah s sladkorno boleznijo, za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka monoterapija z antihipertenzivom ni dovolj učinkovita, zato potrebujejo kombinacijsko zdravljenje z dvema ali več zdravili (1). Pri mlajših bolnikih so ciljne vred-

Preglednica 1: Razpolovne dobe in poti izločanja antihipertenzivov (9, 16, 18 - 20)

Table 1: Biological half-lives and excretion pathway of antihypertensives (9, 16, 18 - 20)

skupina antihipertenzivov (ATC 3. ali 4. nivo)	učinkovina	razpolovna doba ($t_{1/2}$)	pot izločanja	prilagoditev pri oslABLJENI ledvični funkciji	prilagoditev pri okvari jeter
Zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09AA)	enalapril	11 h*	61 % urin 33 % blato	oGF 10 - 30 ml/min: 2,5 mg (glede na odziv lahko postopno ↑)	/ zakasnjena pretvorba v enalaprilat
	kaptopril	1,7 h	95 % z urinom	↓ odmerkov in ↑ intervala oGF 10 - 50 ml/min: 75 % odmerka <10 ml/min 50 % odmerka	/
	fozinopril	12 h*	urin in blato v približno enakem deležu	Prilagoditve skoraj niso potrebne (kompenzacija preko jeter in žolča). Pri hudi okvari ↓ začetni odmerki.	/ previdno
	lizinopril	12 h	se ne presnovi 30 % urin 70 % blato	oGF 10 - 30 ml/min: 5 mg oGF < 10 ml/min: 2,5 mg	/ prednostno med zaviralci ACE (ni presnove v jetrih)
	perindopril	17 h*	75 % urin	začetni odmerek pri oGF < 50 ml/min: 2 mg; previdna titracija	/
	ramipril	13 - 17 h*	60 % urin 40 % blato	oGF med 30 - 60 ml/min: začetni odm. 2,5 mg (do max 5mg/dan) oGF 10 - 30ml/min: začetni odm. 1,25 mg (max 2,5 mg/dan)	Pod skrbnim nadzorom, max. 2,5 mg/dan.
	trandolapril	15 - 23 h*	66 % blato 33 % urin	oGF < 30 ml/min: 0,5mg 1x na dan (do max. 1mg/dan) oGF < 10 ml/min: 0,5 mg 1x na dan	zmerno prizadeta jetrna f. : začetni odmerek 0,5 mg (max do 2 mg/dan); huda okvara ali ciroza: kontraindiciran
	zofenopril	5,5 h*	76 % urin 16 % blato	oGF < 45 ml/min: polovica običajnega odmerka 1x na dan	zmerna okvara: začetni odmerek 1/2 običajnega; huda okvara: kontraindiciran
Antagonisti angiotenzina II (C09C)	losartan	6 - 9 h*	60 % blato 35 % urin	/	kontraindiciran pri hudi okvari jeter
	valsartan	6 h	83 % blato 13 % urin	oGF 10 - 20 ml/min: začetni odmerek 40 mg	huda okvara in ciroza kontraindic., zmerna okvara max odmerek 80 mg
	irbesartan	11 - 15 h	80 % blato 20 % urin	/	/



skupina antihipertenzivov (ATC 3. ali 4. nivo)	učinkovina	razpolovna doba (t _{1/2})	pot izločanja	prilagoditev pri oslabljeni ledvični funkciji	prilagoditev pri okvari jeter
Antagonisti angiotenzina II (C09C)	kandesartan	5 - 9 h	67 % blato 33 % urin	oGF < 15 ml/min ni izkušenj, previdno	huda okvara (Child - Pugh C): 4 mg 1x na dan
	telmisartan	>20 h (24 h)	97 % blato	/	začetni 40 mg odmerki, previdna titracija
Selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile (C08C)	amlodipin	35 - 50 h	velik obseg jetrne presnove - od tega 60 % v urin	/	prilagoditev: 5 mg 1x na dan - počasna titracija
	nifedipin	1,7 - 3,4 h OROS, XL†	urin (60 - 80 % kot neaktivni metabol.), blato	/	spremljanje in v hudih primerih ↓ odmerka
	lacidipin	13 - 19 h	70 % blato (presnovki) 30 % seč (presnovki)	/	znižanje odmerka pri hudi okvari
	lerkanidipin	8 - 10 h (deluje 24 h)	pretežno urin (presnova v jetrih)	oGF < 30 ml/min kontraindicirano	kontraindiciran pri resni okvari jeter
Selekt. zaviralci kalc. kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca (C08D)	verapamil	3 - 7 h Retard†	70 % s sečem (presnovki iz jeter), 16 % blato	/	nižji odmerki (odvisno od stopnje)
	diltiazem	7 h (po 1-3 mesecih)	35 % urin 60 - 65 % blato	/	pri jetrni okvari maks. 90 mg/dan
Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07A)	bisoprolol	10 - 12 h	urin (50 % se presnovi v jetrih, 50 % nespremenjen)	oGF < 40 ml/min: začetno 2,5mg, previdno †	hepatitis ali ciroza: 2,5 mg/dan
	metoprolol	3,5 h	urin (v obliki presnovkov)	/	nižji odmerki ob hudi okvari
	nebivolol	12 - 19 h	38 - 67 % urin (odvisno od metabolizma) 13 - 44 % blato	< 30 ml/min: 2,5 mg 1x na dan	Child - Pugh B: 2,5 mg 1x/dan Child - Pugh C: kontraindiciran
	propranolol	3 - 6 h	predvsem z urinom - 96 % (metaboliti)	< 20 ml/min previdnost (nizki začetni odmerki)	previdnost zaradi večje systemske izpostavljenosti ob jetrni okvari
	karvedilol"	7 - 10 h	predvsem z blatom	/	ni priporočljiv pri hudi okvari jeter

skupina antihipertenzivov (ATC 3. ali 4. nivo)	učinkovina	razpolovna doba ($t_{1/2}$)	pot izločanja	prilagoditev pri oslabljeni ledvični funkciji	prilagoditev pri okvari jeter
Diuretiki (C03B, C03C, C03D)	hidroklorotiazid	5 - 15 h	urin (nespremenjen)	< 30 ml/min neučinkovit	/
	indapamid	18 h	70 % urin 20 % blato (neaktivni presnovki)	< 30 ml/min kontraindiciran (SmPC)	kontraindiciran pri resni okvari jeter
	klortalidon	50 - 60 h	50 % urin	< 10 ml/min kontraindiciran	/
	furosemid	0,5 - 2 h (KLB 9 h)	90 % urin 10 % jetra	oGF < 20 ml/min (povišanje odmerka)	↓ natriuretični učinek pri cirozi
	torasemid	3 - 4 h ciroza 7 - 8 h	20 % urin 80 % jetra	/	previdnost - možno ↑ konc. v plazmi
	spironolakton	15 h	50 % urin 50 % blato	< 50 ml/min ni priporočen	/
Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa (C02CA)	doksazosin	22 h	pretežno z blatom	prilagoditev ni potrebna	previdno pri bolnikih z dokazano jetrno okvaro (celotna presnova v jetrih), kontraindiciran pri hudi okvari
Antiadrenergiki z osrednjim delovanjem (C02A)	moksonidin	2,5 h	skoraj v celoti skozi ledvice	pri oGF 30 - 60 ml/min max 0,4 mg/dan < 30 ml/min 0,2 - 0,3 mg/dan (zelo previdno)	/

* aktivne oblike

" zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa in beta
/ prilagoditev glede na znane podatke ni potrebna

OKRAJŠAVE: oGF - ocena glomerulne filtracije

OROS, XL: prirejeno sproščanje

KLB - kronična ledvična bolezen

↑ povečanje

↓ zmanjšanje

max / maksimalno

nosti tlaka ob dobrem prenašanju pogosteje strožje npr. sistolični krvni tlak pod 120 mmHg. Nedavna študija SPRINT je primerjala 2 režima zdravljenja, intenzivno zdravljenje s ciljnim vrednostmi sistoličnega tlaka pod 120 mmHg ter standardno zdravljenje s ciljnim vrednostmi sistoličnega krvnega tlaka pod 140 mmHg. V študiji so ugotovili značilno nižjo pojavnost kardiovaskularnih dogodkov in smrtnosti v skupini z intenzivnim zdravljenjem. Ob tem je bila v skupini z intenzivnim zdravljenjem (ciljni sistolični

tlak pod 120 mmHg) večja incidenca neželenih učinkov npr. hipotenzija, sinkopa, elektrolitske motnje (21).

Evropske ESH/ESC smernice 2013, po katerih so povzete tudi slovenske smernice za obravnavo AH, opredeljujejo nekatere kombinacije antihipertenzivov glede na mehanizem delovanja kot prednostne oz. nekatere kot manj smiselne. Kot prednostne se svetujejo kombinacije zaviralca ACE (ali sartana) z diuretikom oz. kombinacije kalcijevega antagonistista z zaviralcem ACE (ali sartanom) ali diuretikom

(22). Kombinacija zaviralca adrenergičnega receptorja beta in diuretika je glede na smernice manj zaželena, ker lahko poslabša presnovni status bolnika zlasti pri osebah s sladkorno boleznijo. Verapamil in diltiazem v kombinaciji z zaviralcem receptorja beta zaradi možnega negativnega vpliva na kontraktibilnost in atrioventrikularno prevajanje nista priporočljiva (9, 16, 22). Velja pravilo, da mora biti tretje zdravilo v kombinaciji antihipertenzivov, če je glede na funkcijo ledvic to možno, dolgodelujoči diuretik (sicer diuretik zanke). Kot dodatek pri zdravljenju odporne hipertenzije je lahko kot 4. zdravilo učinkovit spironolakton, vendar le pri oceni glomerulne filtracije nad 50 ml/min ob kontroli kalija. Pri bolnikih z odporno hipertenzijo moramo paziti, da je dodatno uvedeno zdravilo, ki ni učinkovito, zamenjano z drugim zdravilom, ne pa, da se terapija avtomatično stopnjuje (10). Sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in sartanom zaradi večjega tveganja za neželene učinke (hiperkaliemija, ledvična odpoved) ni priporočljivo, še zlasti pri osebah s sladkorno boleznijo, hkrati pa ob sočasni uporabi ni aditivnih učinkov na znižanje krvnega tlaka. Kombinacija je izjemoma dopustna pri nekaterih oblikah nefropatij z namenom zmanjšanja proteinurije ob skrbnem nadzoru ledvične funkcije in elektrolitov (23, 24).

Sodelovanje bolnika, ki potrebuje kombinacijsko zdravljenje z antihipertenzivi, lahko izboljšamo s stalnimi (t.i. fiksni) kombinacijami zdravil, ki poenostavijo režim odmerjanja. Še zlasti pomembno je število dnevni odmerjanj zdravil. Izsledki raziskave povezav med režimom odmerjanja zdravil in sodelovanjem bolnika kažejo, da ob enkratnem dnevnem odmerjanju pri terapiji sodeluje 79 % bolnikov, ob dvakratnem 69 %, trikratnem 65 %, ob štirikratnem dnevnem odmerjanju pa 51 % bolnikov (25, 26). Kljub temu pri večini bolnikov (še zlasti pri starostnikih) stalna kombinacija odmerkov antihipertenzivov ni primerna za začetno zdravljenje, pač pa je zaradi lažje ocene učinkov zdravljenja antihipertenzive smiselno uvajati postopoma ter bolniku ob dobrem prenašanju posameznih učinkovin naknadno uvesti stalno kombinacijo. Možnost takojšnjega zdravljenja s kombinacijo dveh antihipertenzivov slovenske smernice dopuščajo pri ogroženih bolnikih, kadar je potreben hiter odziv na zdravljenje (10).

Na slovenskem tržišču je na voljo več zdravil s kombinacijami antihipertenzivov. Med dvojnimi kombinacijami najdemo številne kombinacije zaviralca ACE in tiazidnega diuretika (tudi indapamida), kombinacije sartana s tiazidnim diuretikom, zaviralca ACE ali sartana z dihidropiridinskim kalcijevim antagonistom, zaviralca ACE z verapamilom in kombinacijo zaviralca adrenergičnih receptorjev beta s tiazidnim diuretikom. Prisotne so tudi trojne kombinacije s

sartanom, dihidropiridinskim kalcijevim antagonistom in tiazidnim diuretikom. V zadnjem času se na novo pojavljajo tudi kombinacije antihipertenzivov s statini, ki pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem še dodatno zmanjšajo število dnevni odmerkov zdravil. Tako so na voljo dvojne kombinacije amlodipina z rosuvastatinom ali atorvastatinom ter trojna kombinacija perindopрила, amlodipina in atorvastatina v različnih odmerkih (16). Pomembno je, da natančno poznamo sestavine določene stalne kombinacije zdravil, da se izognemo morebitnemu podvajanju zdravljenja, na primer, da ne bi bolnik po nepotrebnem prejemal prevelikega odmerka diuretika ali da ne bi kombinirali zaviralca receptorja beta in verapamila.

4.3 IZBOR ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVILA PRI STAROSTNIKI IN BOLNIKI S PRIDRUŽENIMI BOLEZENSKIMI STANJI

AH v večini primerov ni moč obravnavati samostojno pač pa v sklopu ostalih dejavnikov tveganja srčno-žilnih obolenj. Le eden izmed petih bolnikov poleg povišanega krvnega tlaka nima sočasno tudi zvišanih ravni glukoze, motene tolerance za glukozo ali patološkega lipidograma. Ob tem je potrebno pomisliti tudi na morebitno sočasno okvaro tarčnih organov (9). S starostjo število bolnikov s komorbidnimi stanji narašča. Takšni bolniki pogosteje tudi slabše sodelujejo pri zdravljenju z zdravili (27). Pri odločitvi za vrsto zdravljenja so zelo pomembni tudi dokazi o zmanjševanju obolevnosti in umrljivosti za posamezno zdravilo ob hipertenziji pridruženih stanjih ter morebitne kontraindikacije (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ob neurejeni astmi, zaviralci ACE pri obojestranski stenozi ledvičnih arterij, antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev pri akutni ali hudi ledvični odpovedi z oceno glomerulne filtracije pod 30 ml/min) (10, 16).

Izbor antihipertenzivnega zdravila mora biti še posebej premišljen pri starostnikih, saj je pri tej skupini pričakovati večjo incidenco neželenih učinkov, ki lahko privedejo do opustitve zdravljenja. Pri starostnikih se pogosteje srečujemo z ortostasko hipotenzijo z nevarnostjo padcev in posledično zlomov, zato je smiselno redno preverjati tudi krvni tlak stoje, ter se na podlagi tega odločiti za prilagoditev zdravljenja. Uvajanje antihipertenzivov mora biti postopno v manjših korakih glede na bolnikovo prenašanje, ciljne vrednosti krvnega tlaka pa bolj individualno prilagojene (28). Slovenske smernice iz leta 2013 pri osebah starejših od 80 let svetujejo prilagajanje ciljnih vrednosti krvnega tlaka glede na splošno bolnikovo psihofizično zmogljivost

ter dejavnosti, ki jih je še sposoben izvajati v svojem vsakdanjku (v določenih primerih so dopustne tudi vrednosti do 150/90 mmHg). Pri starostnikih so lahko nevarne ekstremno nizke vrednosti diastoličnega tlaka (npr. pod 55 mmHg), še zlasti pri bolnikih s koronarno boleznijo, kar lahko vodi do prekomernega zmanjšanja perfuzije srca. Nizke vrednosti diastoličnega tlaka ob sicer povišanem sistoličnem tlaku pri starejših niso redkost, govorimo o tako imenovani izolirani sistolični hipertenziji. V tem primeru se je za učinkovito izkazala kombinacija dolgo delujočega dihidropiridinskega kalcijevega antagonista in tiazidnega diuretika (28). Zaradi večje pojavnosti neželenih učinkov (npr. hipotenzija, vrtoглаvica) so pri starostnikih za zdravljenje AH manj primerni zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa. Kot antihipertenzivi (v monoterapiji) so zaradi kratkotrajnega učinka ter slabše učinkovitosti na krvni tlak manj primerni tudi diuretiki zanke. Tiazidni diuretiki so lahko povezani s pojavom hiperurikemije, zato se jim ob diagnozi putike skušamo izogibati (29,30).

AH je še posebej težko vodljiva pri starostniku s sladkorno boleznijo ali/in kronično ledvično boleznijo. Zdravila izbora so zaviralci ACE ali sartani ob skrbnem nadzoru elektrolitov ter oceni delovanja ledvic. V večini primerov je za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebno kombinacijsko zdravljenje (9). Pri starostniku, ki zaradi srčnega popuščanja potrebuje zaviralec adrenergičnega receptorja beta, imajo ob pridruženih hipertenziji prednost zaviralci beta z vazodilatacijskim učinkom npr. nebivolol in karvedilol, pri slednjem ob odsotnosti kontraindikacij s strani respiratornega trakta (16).

5 SKLEP

V prispevku je predstavljenih več vidikov nadgradnje sodelovanja farmacevta pri obravnavi hipertenzije. Na enak način se farmacevt lahko vpleta v proces zdravljenja tudi pri ostalih kroničnih obolenjih. Lekarniški farmacevt ima poleg svetovanja o pravilni in varni uporabi zdravil, ključno vlogo pri svetovanju glede nefarmakoloških ukrepov, ter kar je še pomembneje, spodbujanju bolnika, da pri dorečenih ukrepih tudi vztraja. Ob uvedbi obnovljivih receptov je farmacevt pogosto edini zdravstveni delavec s katerim bolnik ob ponavljajočih se dvigih zdravil pride v stik, zato je njegov pristop do bolnika lahko ključen za dobro sodelovanje pri zdravljenju ter posledično uspešen nadzor kro-

nične bolezni. Glede na izkušnje, je sodelovanje farmacevta specialista z družinskim zdravnikom v smislu optimizacije terapije oz. izbora zdravil ob individualnih lastnostih bolnika (v večini primerov gre za farmakoterapijski pregled) dobrodošla strokovna podpora zdravniku, še zlasti v primeru bolnika s komorbidnimi obolenji ter zapletenimi shemami zdravljenja.

6 LITERATURA

1. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al. *Interna medicina*. 4. izdaja. Ljubljana. Littera picta. Slovensko medicinsko društvo, 2011: 279-290.
2. Nagai M, Satoshi H, Kazuomi K. *Hypertension and Dementia*. *Am J Hypertens* 2010; 23 (2): 116-124.
3. Farkaš J, Zaleteelj L, Accetto R. *Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo: Dosedanje izkušnje in možnosti za izboljšanje*. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 97-102.
4. WHO. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Dostop: 1-3-2016.
5. Petek-Šter M, Švab I. *Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji*. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 397-403.
6. Pal M, Leskošek B, Pajntar M, Ferik P. *Ovrednotenje nadzora arterijske hipertenzije v ambulantah družinske medicine v Sloveniji*. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 299-310.
7. *Komisija skrbnik kompetenc pri Lekarniški zbornici Slovenije. Standardni operacijski postopek za storitev pregled uporabe zdravil*. LZS 2015.
8. *Lekarniška zbornica Slovenije*. http://www.lek-zbor.si/Farmaceutska_skrb/. Dostop: 15-3-2016.
9. Lindič J, Kovač D, Kveder R et al. *Bolezni ledvic*. 3. izdaja. Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo: UKC, Klinični oddelek za nefrologijo, Ljubljana 2014: 290-314.
10. Accetto R, Salobir B, Brguljan Hitij J et al. *Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije*. *Zdrav Vest* 2014; 83: 727-58.
11. Rakuša M, Jensterle Sever M, Janež A. *Metabolični sindrom-zdravljenje*. *FarmVest* 2014; 65: 221-225.
12. Hedayati SS, El Sayed EF, Reilly RF. *Non-pharmacological aspects of blood pressure management: what are the data?* *Kidney Int*. 2011; 79(10): 1061-70.
13. LZS. *Standardni operativni postopek za storitev farmakoterapijski pregled*. Verzija 1 (22. januar 2016).
14. Loboz K, Shenfield G M. *Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'*. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(2): 239-243.
15. Dobravc Verbič M. *Klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze*. *FarmVest* 2014; 65: 303-307.
16. *Centralna baza zdravil*. <http://www.cbz.si/>. *Povzetki glavnih značilnosti zdravil - antihipertenzivov*. Dostop: 16-3-2016.
17. Kasakogias A. *Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study*. *J Hypertens* 2015; 33(2):393-400.



18. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*. 3rd Ed. Radcliffe Publishing Oxford; 2009.
19. Vukan V. Arterijska hipertenzija; Primerjava zaviralcev ACE in sartanov. *FarmVest* 2013; 64: 3-10.
20. LexiComp Online. <http://online.lexi.com/>. Dostop: 22-3-2016
21. The SPRINT Research group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-2116.
22. Mancia G. et al. (ESH/ESC) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. <https://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/listing/>. Dostop: 08-03-2016.
23. JAZMP. SPOROČILO ZA JAVNOST glede sočasne uporabe več zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin. <http://www.jazmp.si/>. Dostop: 21-3-2016.
24. Daulton T, He F, MacGregor G. Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880-886.
25. Janežič A. Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. *FarmVest* 2015; 66: 378-386.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-1310.
27. Saadat Z et al. Adherence to Antihypertensives in Patients With Comorbid Condition. *Nephrourol Mon.* 2015; 7(4): e29863.
28. Egan MB. Treatment of hypertension in the elderly patient, particularly isolated systolic hypertension. Podatkovna baza UpToDate. Dostop: 23-3-2016
29. Holt S et al. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-51.
30. NHS Cumbria. STOPP START Toolkit Supporting Medication Review 2014. <http://pad.res360.net/Content/Documents/STOPP%20START%20TOOL%20NWSCCG%20Nov%202014.pdf/>. Dostop: 23-3-2016.

PRILOŽNOSTI IN IZZIVI VEZANI NA NOVO SKUPINO ZDRAVIL (ZAVIRALCI PCSK9) ZA ZNIŽEVANJE HOLESTEROLA LDL

THE PCSK9 INHIBITORS - A NOVEL THERAPEUTIC TARGET FOR HYPERCHOLESTEROLEMIA: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.
asist. Andrej Janžič, mag. farm.
asist. Nika Marđetko, mag. farm.
asist. Ana Janežič, mag. farm.
asist. Andreja Detiček, mag. farm.
izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo,
Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Igor Locatelli
E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si
Tel: +386-1-4769-670

POVZETEK

Zaviralci PCSK9 predstavljajo novo terapevtsko skupino zdravil za zdravljenje hiperholesterolemije. Najbolj preučevana iz te skupine so monoklonska protitelesa, kot sta evolokumab in alirokumab, ki sta poleti 2015 pridobila dovoljenje za promet. Predvidena sta kot dodatna terapija za zniževanje holesterola LDL, kadar pri zdravljenju s statini ne dosežemo ciljnih vrednosti ali pa zdravljenje s statini ni mogoče. Omenjeni učinkovini sta pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo dodatno zmanjšali koncentracije holesterola LDL za približno 50 %. Neposrednih dokazov o vplivu na zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov trenutno še ni na voljo. Največja potreba po teh zdravilih se izraža pri bolnikih z največjim tveganjem za srčno-žilne zaplete in pri katerih obstoječa terapija ni dovolj učinkovita. V to skupino spadajo predvsem bolniki z družinsko hiperholesterolemijo in bolniki, ki so že doživeli srčno-žilni zaplet ter imajo še dodatne dejavnike tveganja (npr. sladkorno bolezen) ali pa zdravljenja s statini ne prenašajo in imajo hkrati visoke vrednosti holesterola LDL.

KLJUČNE BESEDE:

PCSK9, evolokumab, alirokumab, družinska hiperholesterolemija, statinska intoleranca.

ABSTRACT

PCSK9 inhibitors represent a new therapeutic target for hypercholesterolemia treatment. Monoclonal antibodies have been most extensively studied in clinical trials. Among them evolocumab and alirocumab were approved for use in summer 2015. They can be used as add-on therapy to inefficient standard hypercholesterol treatment or as monotherapy when standard treatment is contraindicated or intolerant. In clinical trials on evolocumab or alirocumab the LDL cholesterol was additionally reduced by approximately 50% in patients with primary hypercholesterolemia. At the moment, there are limited data on clinical impact of these medicines such as the cardiovascular event rate reduction. Patients with the highest risk of cardiovascular event having inefficient standard hypercholesterol treatment will benefit most from these medicines. These patients include patients with familial hypercholesterolemia



or patients with cardiovascular disease and additional risk factors (e.g. diabetes) or patients with statin intolerance with elevated LDL cholesterol level.

KLJUČNE BESEDE:

PCSK9, evolokumab, alirocumab, familial hypercholesterolemia, statin intolerance.

1 UVOD

Proteinska konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) je serinska proteaza, ki jo izločajo hepatociti, in povezuje oz. kompleksira lipoproteine majhne gostote (LDL) in njihove receptorje (RLDL). Receptorji za LDL se nahajajo na površini hepatocitov in omogočajo prehod LDL, in s tem tudi nanj vezanega holesterola, v hepatocite. V tem primeru se receptorji za LDL lahko ponovno uporabijo oz. reciklirajo. Po drugi strani se v primeru nastanka kompleksa PCSK9-LDL-RLDL le-ta v celoti prenese oz. internalizira v notranjost hepatocitov, kjer se omenjeni kompleks v celoti razgradi. Tako PCSK9 pomembno vpliva na število receptorjev za LDL na hepatocitih, saj povečuje njihovo razgradnjo, posledično pa zavira vnos holesterola LDL v hepatocite in zato zvišuje raven holesterola LDL v krvnem obtoku. Zaviralci PCSK9 zavirajo delovanje PCSK9 tako, da preprečujejo nastanek kompleksa PCSK9-LDL-RLDL ter posledično preprečujejo razgradnjo receptorjev za LDL na površini hepatocitov. Počasnejša razgradnja receptorjev LDL vodi do povečanega števila teh receptorjev na površini hepatocitov, kar pospeši presnovo LDL v jetrih (hepatocitih) in posledično povzroči znižanje koncentracije holesterola LDL v krvi. Tako zaviralci delovanja PCSK9 predstavljajo popolnoma novo terapevtsko skupino zdravil za zdravljenje hiperholesterolemije (1-3).

Različni pristopi k zaviranju delovanja PCSK9 so že bili razviti in preizkušeni. Prvi pristop je direktna vezava na PCSK9 bodisi z monoklonskimi protitelesi bodisi s peptidomimetiki, drugi pa zmanjšanje nastanka PCSK9 z utišanjem gena s protismernimi oligonukleotidi ali majhno interferenčno RNA (2, 4). Najbolj proučevana so monoklonska protitelesa, ki imajo izraženo afiniteto do tiste domene PCSK9, ki se veže na receptor LDL. Tako so bila že tri različna humana ali humanizirana monoklonska protitelesa (imunoglobulini tipa G), ki zavirajo delovanje PCSK9, vključena v klinične raziskave faze III, dva od njih sta leta 2015

ALI STE VEDELI?

- Zaviralci PCSK9 predstavljajo novo terapevtsko skupino zdravil za zdravljenje hiperholesterolemije.
- Monoklonski protitelesi, evolokumab in alirocumab, ki sta zaviralca PCSK9, sta bili poleti 2015 odobreni za uporabo tako s strani Evropske agencije za zdravila kot tudi Agencije za zdravila in hrano v ZDA.
- Evolokumab in alirocumab sta zelo učinkoviti zdravili, saj dodatno zmanjšata koncentracije holesterola LDL za približno 50 %.
- Največja potreba po teh zdravilih se izraža pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo in bolnikih, ki so že doživeli srčno-žilni zaplet in ki imajo visoke koncentracije holesterola LDL.

že bila registrirana. Evropska agencija za zdravila (EMA) je julija 2015 odobrila evolokumab, v septembru 2015 pa še alirocumab (5). Obratno pa je Agencija za zdravila in hrano v ZDA najprej julija 2015 odobrila alirocumab ter avgusta 2015 še evolokumab (6). Bokocizumab je še tretji zaviralec PCSK9, za katerega se trenutno pričakuje razkritje rezultatov kliničnih preizkušanj faze III.

Tako evolokumab kot tudi alirocumab sta indicirana za zdravljenje primarne hiperholesterolemije (tako heterozigotne družinske kot tudi ne-družinske) ali mešane dislipidemije in sicer pri odraslih bolnikih, ki:

- ne morejo doseči ciljnega holesterola z največjim toleriranim odmerkom (NTO) zaviralca reduktaze HMG-CoA (v nadaljevanju: statin). Pri teh bolnikih se lahko uporabi kombinacijsko zdravljenje z zaviralcem PCSK9 in statinom ali statinom skupaj z drugimi zdravili za zniževanje lipidov,
- ne prenašajo statinov, t.i. statinska intoleranca, ali so pri njih statini kontraindicirani. Pri teh bolnikih se lahko uporabi monoterapijo zaviralcev PCSK9 ali pa kombinacijsko zdravljenje z zaviralcem PCSK9 in drugimi zdravili za zniževanje lipidov.

Evolokumab je za razliko od alirocumaba indiciran tudi za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let (v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje lipidov). Po drugi strani je pri odmerjanju alirocumaba predvidena titracija odmerka, zaradi česar je, za razliko od evolokumaba, omogočena bolniku bolj prilagojena uravnava koncentracij holesterola LDL (7, 8). Tako evolokumab kot alirocumab se aplicirata subkutano in sta v obliki raztopine za injiciranje v napolnjenih injekcijskih

peresnikih, ki jih je potrebno shranjevati v hladilniku (2-8 °C). Razlikujeta pa se v stabilnosti pri sobni temperaturi. Alirokumab je pred aplikacijo potrebno segreti do sobne temperature ter ga nato hitro uporabiti, saj na sobni temperaturi ni obstojen več kot 24 ur. V nasprotju s tem je evolokumab pri sobni temperaturi stabilen tudi do enega tedna. Ob ustreznem izobraževanju si bolniki lahko omenjeni zdravili injicirajo sami (7, 8).

Najvišja dovoljena cena (NDC) je za obe zdravili enaka in znaša 287 EUR na odmerke (aplikacija na 2 tedna) oz. približno 7500 EUR na letni ravni.

V nadaljevanju bodo izpostavljene klinične raziskave faze III z evolokumabom in alirokumabom in njun vpliv na vrednosti plazemskih koncentracij holesterola LDL ter potencialni vpliv na zmanjšanje števila srčno-žilnih dogodkov. Drugi del prispevka se bo nanašal na opredelitev populacije bolnikov s hiperholesterolemijo v Sloveniji, ki bi pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi za PCSK9 največ pridobili.

2 KLINIČNE RAZISKAVE Z EVOLOKUMABOM

Učinkovitost evolokumaba je bila proučevana v več randomiziranih kliničnih raziskavah (4, 9). V kratkoročnih kliničnih raziskavah je bil primarni cilj pokazati pomembno znižanje plazemske koncentracije holesterola LDL v času 10 ali 12 tednov po randomizaciji oz. začetku zdravljenja. Klinične raziskave se med seboj razlikujejo v proučevani populaciji bolnikov, kontrolni skupini (placebo ali ezetimib v odmerku 10 mg dnevno) in uporabi zdravila za zniževanje lipidov v standardni terapiji (ang. *backbone therapy*). Kratkoročne klinične raziskave faze III so zajemale:

- Bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, pri čemer je bil evolokumab primerjan s placebom kot dodatna terapija k standardni terapiji, ki je zajemala NTO statina ali NTO statina in ezetimib – raziskava RUTHERFORD-2 (10).
- Bolnike s hiperholesterolemijo, ki so prejeli srednje ali visoko intenzivno terapijo s statini, z ali brez srčno-žilnega dogodka, pri čemer je bil evolokumab primerjan tako s placebom kot tudi z ezetimibom – raziskava LAPLACE-2 (11).
- Bolnike s hiperholesterolemijo in intoleranco na statine, pri čemer je bil evolokumab primerjan z ezetimibom – raziskava GAUSS-2 (12). Standardno terapijo za znižanje

holesterola LDL je prejelo 33 % randomiziranih bolnikov, od tega jih je 18 % prejelo nizke odmerke statinov.

- Bolnike s hiperholesterolemijo, ki niso prejeli niti terapije s statini niti ostale terapije za hiperholesterolemijo, torej brez standardne terapije, pri čemer je bil evolokumab kot monoterapija primerjan z ezetimibom – raziskava MENDEL-2 (13).

V vseh teh raziskavah je bil evolokumab proučevan kot subkutana aplikacija v dveh različnih odmerkih: bodisi 140 mg na 2 tedna ali 420 mg enkrat na mesec. Učinkovitost obeh režimov odmerjenja je bila primerljiva. V zgoraj omenjenih raziskavah je evolokumab (140 mg na 2 tedna) po 12 tednih zmanjšal vrednosti holesterola LDL za 56 % do 64 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je v raziskavah, v katerih je bil proučevan tudi ezetimib, le-ta zmanjšal holesterol LDL za 18 % do 20 % od izhodiščne vrednosti. V teh raziskavah je bila pojavnost neželenih učinkov evolokumaba v splošnem primerljiva s pojavnostjo v kontrolni skupini (10-13).

Učinkovitost evolokumaba v odmerku 420 mg enkrat na mesec pri bolnikih, starejših od 12 let s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je bila proučevana v primerjavi s placebom v raziskavi TESLA – B del (faza III) (14). Vsi bolniki so v standardni terapiji prejeli NTO statina, 92 % pa še ezetimib. V tej raziskavi je evolokumab po 12 tednih zmanjšal vrednosti holesterola LDL za 31 % od izhodiščne vrednosti.

Med dolgoročne klinične raziskave učinkovitosti evolokumaba faze III sodi 52 tednov trajajoča raziskava DESCARTES (15), ki je zajemala bolnike s primarno hiperholesterolemijo, ki so že prejeli standardno terapijo. V tej raziskavi so primerjali odmerjanje 420 mg evolokumaba enkrat na mesec s placebom. Ta raziskava dokazuje, da se učinek evolokumaba v zmanjšanju koncentracije holesterola LDL ohranja tudi dolgoročno, saj je po 52 tednih koncentracija holesterola LDL zmanjšala za 57 % od izhodiščne vrednosti. Varnostni profil evolokumaba je bil tudi po enem letu v splošnem primerljiv s placebom (9).

3 KLINIČNE RAZISKAVE Z ALIROKUMABOM

Učinkovitost alirokumaba je bila proučevana v šestnajstih randomiziranih kliničnih raziskavah faze III iz programa ODYSSEY, od teh jih je 10 bilo upoštevanih pri vrednotenju



učinkovitosti pri FDA (16). Te raziskave se med seboj razlikujejo v proučevani populaciji bolnikov, odmerjanju alirokumaba, kontrolni skupini (placebo ali ezetimib v odmerku 10 mg dnevno) in uporabi zdravila za zniževanje lipidov v standardni terapiji. V večini teh raziskav je bila predvidena titracija odmerka alirokumaba. Začetni odmerek, ki je običajno 75 mg na vsaka dva tedna, se lahko po 4 tednih (8) glede na doseženo vrednost holesterola LDL poveča na 150 mg.

Kar 4 klinične raziskave faze III; ODYSSEY FH I in II (17), ODYSSEY HIGH FH (18) in ODYSSEY LONG TERM (19) so pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo proučevale učinkovitost alirokumaba v primerjavi s placebom kot dodatna terapija k standardni terapiji, ki je zajemala NTO statina ali NTO statina in ezetimib. Vse 4 raziskave so trajale 78 tednov, znižanje koncentracije holesterola LDL pa so določali ob 24. tednu po randomizaciji. V raziskavah ODYSSEY FH I in FH II je bil začetni odmerek alirokumaba 75 mg, z možnostjo titracije ob 12. tednu po randomizaciji, medtem ko je bil v raziskavi ODYSSEY HIGH-FH začetni odmerek alirokumaba 150 mg. Tudi v raziskavi ODYSSEY LONG TERM so proučevali alirokumab v odmerku 150 mg, zajemala pa je tako bolnike z družinsko hiperholesterolemijo kot tudi ostale bolnike z visokim tveganjem za srčno-žilne dogodke.

Bolnike s hiperholesterolemijo, ki so prejeli srednje ali visoko intenzivno terapijo s statini, z ali brez srčno-žilnega dogodka, so proučevali v kliničnih raziskavah ODYSSEY OPTIONS I in II (20) ter ODYSSEY COMBO I in II (21). Bolniki v raziskavah ODYSSEY COMBO so v izhodišču prejeli NTO statina, ob randomizaciji so jim dodali bodisi alirokumab bodisi ezetimib. Po drugi strani pa so bolniki v raziskavah ODYSSEY OPTIONS v izhodišču prejeli 20-40 mg atorvastatina ali 10-20 mg rosuvastatina, nato so jih randomizirali v 3 skupine: dodan alirokumab, dodan ezetimib ali podvojen odmerek statina. V vseh štirih raziskavah so znižanje koncentracije holesterola LDL določali ob 24. tednu po randomizaciji. Začetni odmerek alirokumaba je bil 75 mg z možnostjo titracije ob 12. tednu po randomizaciji. Vse štiri raziskave so trajale 24 tednov. Bolnike s hiperholesterolemijo in dokumentirano intoleranco na statine, ki ob vključitvi niso prejeli statinov, so proučevali v raziskavi ODYSSEY ALTERATIVE (22). V tej raziskavi so bolnike randomizirali v 3 skupine: alirokumab, ezetimib in atorvastatin 20 mg. Začetni odmerek alirokumaba (75 mg) so titrirali, raziskava je trajala 24 tednov. Podobna raziskava je ODYSSEY MONO (23), v kateri je bil alirokumab kot monote-

rapija primerjan z ezetimibom. Tudi ta raziskava je trajala 24 tednov.

V zgoraj omenjenih desetih raziskavah je alirokumab po 24 tednih zmanjšal vrednosti holesterola LDL za 44 % do 62 % od izhodiščne vrednosti, medtem kot je v raziskavah, v katerih je bil proučevan tudi ezetimib, le-ta zmanjšal holesterol LDL za 14 % do 22 % od izhodiščne vrednosti. Varnostni profil alirokumaba je bil v splošnem primerljiv s placebom (16).

4 VPLIV ZAVIRALCEV PCSK9 NA ZMANJŠANJE POJAVNOSTI SRČNO-ŽILNIH DOGODKOV

V kliničnih raziskavah, opisanih v zgornjih dveh poglavjih, je bil primarni cilj definiran kot znižanje holesterola LDL. Znižanje holesterola LDL je dokazano povezano z zmanjšanim tveganjem za pojavnost srčno-žilnih dogodkov. To povezavo so proučevali v metaanalizi, ki je združevala rezultate 26 randomiziranih kliničnih raziskav, ki so vključevale vsaj 1000 oseb in so trajale vsaj 2 leti, ter so primerjale bodisi visoko intenzivne terapije s statini s srednje intenzivnimi (5 raziskav, skupaj 39 612 oseb, mediana spremljanja 5,1 leta) bodisi terapije s statini v primerjavi s kontrolo, večinoma placebom (21 raziskav, 129 526 oseb, mediana spremljanja 4,8 let) (24). V omenjeni metaanalizi so pokazali, da je znižanje holesterola LDL za 1 mmol/L statistično značilno zmanjšalo stopnjo pojavnosti večjega srčno-žilnega dogodka oz. obravnave (revaskularizacija zaradi koronarne bolezni, srčni infarkt, možganska kap). Pri izračunu so bili vštetni tako prvi kot tudi nadaljnji srčno-žilni dogodki. Razmerje letne pojavnosti večjega srčno-žilnega dogodka pri znižanju holesterola LDL za 1 mmol/L je bilo 0,78 (95 % interval zaupanja: 0,76 – 0,80, $p < 0,0001$, vključenih vseh 26 raziskav). Absolutno gledano to predstavlja zmanjšanje letne pojavnosti teh dogodkov s 3,6 % na 2,8 %, če se holesterol LDL zniža za 1 mmol/L (24). Podobno so pokazali v randomizirani klinični raziskavi IMPROVE-IT (25), ki je proučevala vpliv znižanja holesterola LDL z ezetimibom na pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Ta raziskava je trajala 6 let in zajela 18 144 oseb, ki so prejeli bodisi ezetimib in simvastatin bodisi placebo in simvastatin. Skupno število tako prvih kot tudi nadaljnjih večjih srčno-žilnih dogodkov oz. obravnave (smrt zaradi srčno-žilnih bolezni, hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris, revaskularizacija zaradi koronarne bolezni, srčni infarkt in možganska kap) je bilo v obdobju spremljanja enako 9545 (25). Razmerje po-

javnosti večjega srčno-žilnega dogodka za skupino z ezetimibom v primerjavi s kontrolno skupino je bilo 0,91 (95 % interval zaupanja: 0,85 – 0,97, $p = 0,007$). Absolutno gledano to pomeni 421 manj dogodkov v skupini z ezetimibom oziroma statistično značilno zmanjšanje pojavnosti s 54,9 % na 50,3 %. Z drugimi besedami, pri zdravljenju 100 oseb z ezetimibom bi se v desetih letih preprečilo 11 večjih srčno-žilnih dogodkov oz. obravnav (25). Na osnovi posrednih dokazov lahko domnevamo, da se bo učinek zaviralcev PCSK9 na znižanje holesterola LDL kazal tudi kot zmanjšano število srčno-žilnih dogodkov.

Do danes še ni objavljenih trdnih neposrednih dokazov, ki bi potrjevali vpliv zaviralcev PCSK9 na pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Trenutno so na voljo le delni dokazi o vplivu zaviralcev PCSK9 na pojavnost srčno-žilnih dogodkov, ki izhajajo iz *post hoc* statistične analize podatkov o bolnikih, vključenih v zgoraj omenjene klinične raziskave, ki pa niso bile načrtovane za vrednotenje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Tako so v raziskavi OSLER (26) združili podatke o bolnikih, vključenih v klinične raziskave učinkovitosti evolokumaba, in pokazali, da se po približno enoletnem zdravljenju z evolokumabom pojavnost večjih srčno-žilnih dogodkov statistično značilno zmanjša, in sicer z 2,18 % pri standardni terapiji na 0,95 % pri evolokumabu, pri čemer je razmerje ogroženosti (HR) enako 0,47 (95 % interval zaupanja: 0,28 – 0,78, $p = 0,003$). Podobno so na osnovi raziskave ODYSSEY LONG TERM (19) pokazali, da se po 1,5 letnem zdravljenju z alirokumabom pojavnost večjih srčno-žilnih dogodkov statistično značilno zmanjša, in sicer s 3,3 % pri standardni terapiji na 1,7 % pri alirokumabu pri čemer je razmerje ogroženosti (HR) enako 0,52 (95 % interval zaupanja: 0,31 – 0,90, $p = 0,02$). Trenutno istočasno potekata 5 let trajajoči klinični raziskavi, tako z evolokumabom (FOURIER, 27 000 ljudi) kot tudi z alirokumabom (ODYSSEY OUTCOMES, 18 000 ljudi), ki imata podoben načrt raziskave kot raziskava IMPROVE-IT (1). Rezultati teh raziskav bodo dali kredibilne neposredne dokaze o vplivu teh dveh učinkovin na zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Te rezultate se pričakuje v začetku leta 2018.

5 POPULACIJA BOLNIKOV PRIMERNIH ZA ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI PCSK9

Zaviralci PCSK9 so, kot že omenjeno, predvideni kot dodatna terapija statinom za doseganje ciljnih vrednosti ho-

lesterola LDL oziroma se lahko uporabljajo tudi brez statina, a le v primerih, ko bolnik statinov ne prenaša. Izhodišče za oceno potencialnega števila bolnikov, primernih za zdravljenje z zaviralci PCSK9, je tako število oseb, ki se zdravijo s statini ali pa so zdravljenje prekinili zaradi pojava neželenih učinkov. V Sloveniji je v letu 2014 prejelo vsaj en statin skoraj 230.000 bolnikov, v zadnjih letih pa je bil opažen tudi trend naraščanja števila bolnikov (27). Največ bolnikov, okoli 170.000, je prejelo statin v srednji jakosti (razred 2 ali 3 v terapevtski skupini zdravil za zniževanje holesterola). Približno 42.000 bolnikov je prejelo vsaj en statin v visoki jakosti (razred 4 v terapevtski skupini zdravil za zniževanje holesterola), medtem ko je samo statin v nizki jakosti (razred 1 v terapevtski skupini zdravil za zniževanje holesterola) prejelo le okoli 11.000 bolnikov. Vendar pa literaturni podatki kažejo, da ciljne vrednosti holesterola LDL dosega le okoli 60 % bolnikov, ta odstotek pa je še nižji pri bolnikih z zelo velikim srčno-žilnim tveganjem (28-31). Pri tem je potrebno omeniti, da so ciljne vrednosti holesterola LDL za te bolnike postavljene zelo nizko. Tako zadnje evropske smernice za zdravljenje dislipidemij iz leta 2011 (v letu 2016 se sicer pričakujejo posodobljene smernice) postavljajo tri ciljne vrednosti holesterola LDL v odvisnosti od celokupnega srčno-žilnega tveganja:

- za bolnike z zelo velikim tveganjem je ciljna vrednost holesterola LDL $< 1,8$ mmol/L,
- za bolnike z velikim tveganjem $< 2,5$ mmol/L in
- za ostale bolnike < 3 mmol/L (32).

Čeprav se lahko zaviralci PCSK9 uporabljajo pri vseh bolnikih, ki ne dosegajo ciljnih vrednosti holesterola LDL, pa se največja potreba po teh zdravilih izraža prav pri bolnikih z največjim tveganjem (1). To so bolniki z družinsko oziroma dedno hiperholesterolemijo in bolniki, ki so že doživeli srčno-žilni zaplet ter imajo še dodatne dejavnike tveganja (npr. diabetes) ali pa zdravljenja s statini ne prenašajo (statinska intoleranca) oziroma pri njih ni učinkovito (statinska rezistenca).

5.1 DRUŽINSKA HIPERHOLESTEROLEMIJA

Bolniki z družinsko hiperholesterolemijo imajo običajno zelo povišane vrednosti holesterola že v mladosti, kar vodi v zgodnje začetke ateroskleroze. Posledično splošni algoritmi za oceno srčno-žilne ogroženosti podcenijo tveganje teh bolnikov, ki je precej višje kot pri primerljivih osebah brez družinske hiperholesterolemije (33). Običajno gre za polimorfizme v genu za receptor LDL, ki se kažejo v različni funkcionalni prizadetosti receptorja, kot so prizadeta sinteza receptorja LDL, zmožnost ekspresije receptorja LDL na

celični površini, zmožnost vezave holesterola LDL in ostalo (3). Poleg polimorfizmov v genu za receptor LDL poznamo tudi polimorfizme v genih za druge encime, npr. apolipoprotein B in PCSK9, ki prav tako vplivajo na koncentracije holesterola LDL v krvi. Kadar gre za polimorfizem v samo enem alelu gena, govorimo o heterozigotni obliki družinske hiperholesterolemije, ki povzroči za 2 do 3-krat višje koncentracije holesterola LDL. Posledično imajo ti bolniki, če niso zdravljeni, približno 20-krat večje tveganje za srčno-žilno bolezen, kot je v splošni populaciji (1). Pogostost heterozigotne družinske hiperholesterolemije je med 1/250 in 1/300. Redkejša je homozigotna oblika, ki prizadene 1 na milijon prebivalcev, a je tudi bolj resna. Poznamo dve vrsti, pri prvi gre za enak genski polimorfizem na obeh alelih, pri drugi pa za dva ali več različnih genetskih polimorfizmov, ki tudi individualno povzročijo povišan holesterol LDL. Koncentracije holesterola LDL pri teh bolnikih so od 4 do 8-krat višje od običajnih.

Genetsko testiranje se običajno ne izvaja rutinsko, zato se družinska hiperholesterolemija opredeli s kliničnim vrednotenjem, pri čemer pa ni enotnega kriterija (34). Pogosto pa se opredli glede na starost nastopa srčno-žilne bolezni pri pacientu ali njegovemu ožjemu družinskemu članu in vrednosti holesterola LDL (35). Ne glede na opredelitev je zelo pomembno zgodnje odkrivanje bolezni in takojšen začetek zdravljenja, lahko že pri starosti 8-10 let (36). Zdravljenje bi se naj začelo s statinom, za intenzifikacijo terapije pa se lahko doda ezetimib ali katero drugo zdravilo za zniževanje lipidov. V kolikor imajo bolniki še vedno visoke vrednosti holesterola LDL, je možna tudi lipoproteinska afereza. Gre za nefarmakološko zdravljenje pri katerem bolnikovo vensko kri vodimo v posebno aparaturo, ki preko fizikalnih principov iz krvi izloči holesterol LDL, prečiščeno kri pa vodimo nazaj v bolnika. Cikel afereze traja več ur in se izvaja vsake 2-4 tedne. Ta metoda je sicer zelo učinkovita (tudi do 80 % znižanje holesterola LDL), hkrati pa tudi izjemno draga (letno zdravljenje enega bolnika stane približno 50.000 EUR), časovno potratna in nepriročna za bolnika (3). Zaradi naštetega se le redko uporablja, v Sloveniji se s to opcijo zdravi le nekaj pacientov.

Zaradi pomembnosti zgodnjega odkrivanja in zdravljenja se pogosto priporoča univerzalno presejanje pri otrocih (36). Slovenija je kot edina država, ki ima implementiran program presejanja, začela s presejanjem že leta 1995, ki ga je nato razširila na celotno državo (37, 38). Kljub vzpostavljenemu programu strokovnjaki ocenjujejo, da je prepoznanih le okoli 20-30 % bolnikov. Pa vendar je v primerjavi z ostalimi državami to relativno dobro, saj je višja stopnja diagnosticiranja ocenjena le za Norveško in Nizozemsko,

medtem ko število diagnosticiranih v le redkih državah preseže 10 % (36). Ob upoštevanju prevalece družinske hiperholesterolemije bi naj bilo v Sloveniji med 5.000 in 10.000 bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo, pri čemer je na podlagi diagnostične stopnje ocenjeno število prepoznanih bolnikov do 2.000. Podatki iz raziskave EUROASPIRE IV kažejo, da le okoli polovica takšnih bolnikov prejema visoko intenzivno terapijo s statini, še manj pa jih doseže ciljne vrednosti (35). Še več, okoli tretjina bolnikov bi naj kljub zdravljenju imela holesterol LDL še vedno nad 4 mmol/L, takšnih s holesterolom LDL nad 5 mmol/L pa naj bi bilo približno 10 %. To pomeni, da je v Sloveniji potencialno število bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo, ki imajo kljub zdravljenju holesterol LDL nad 4 mmol/L okoli 600 oziroma takšnih nad 5 mmol/L pa okoli 200.

5.2 STATINSKA INTOLERANCA

Poleg bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo bi zdravljenje z zaviralci PCSK9 zelo koristilo tudi drugim bolnikom, ki so imajo veliko oziroma zelo veliko tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov. Mednje spadajo bolniki, ki so že doživeli srčno-žilni dogodek in imajo povišane vrednosti holesterola LDL, zdravljenje s statini pa za njih ni primerno (1). Najpogostejše so to bolniki, ki statinov ne prenašajo. Govorimo o t.i. statinski intoleranci, za katero pa ni splošno sprejete definicije (39). V kliničnih preskušanjih zaviralcev PCSK9 so statinsko intoleranco opredelili kot pojav z mišicami povezanih neželenih učinkov pri uporabi vsaj dveh različnih statinov, pri čemer je vsaj en moral biti v najnižjem odmerku, hkrati pa so simptomi po ukinitvi zdravila izginili. Zaradi neenotne definicije je prevalenco statinske intolerance težko oceniti, na podlagi pojava neželenih učinkov pa predvidevamo, da ima statinsko intoleranco 10-15 % bolnikov (39). Ob upoštevanju števila bolnikov, ki so že doživeli srčno-žilni dogodek oziroma imajo znano srčno-žilno bolezen, ocenjujemo, da je v Sloveniji takšnih bolnikov okoli 8.000. Če temu dodamo še delež bolnikov, ki ima koncentracijo holesterola LDL nad 5 mmol/L, ocenjen na 7 % iz registra EUROASPIRE, govorimo o približno 500 pacientih, ki potrebujejo zdravljenje z novimi zdravili, zaviralci PCSK9.

6 SKLEP

Evolokumab in alirokumab izkazujeta velik terapevtski potencial pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, saj do-

datno zmanjšata koncentracije holesterola LDL za približno 50 %, obenem pa je njun varnosti profil do enega leta primerljiv s placebom. Med seboj se razlikujeta po načinu odmerjanja (pri alirokumabu je predvidena titracija odmerka) in rokovanja (zdravilo z evolokumabom je pri sobni temperaturi bolj stabilno) ter deloma tudi v indikaciji. Posebej sta koristna za bolnike, ki potrebujejo drastično znižanje holesterola LDL; to so bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, ki kljub standardni terapiji za zniževanje holesterola lipidov ne dosegajo ciljnih vrednosti holesterola LDL, ter pri bolnikih z visokimi vrednostmi holesterola LDL, ki so intolerantni na terapijo s statini. Njuna uporaba v klinični praksi bo za zdaj precej omejena, predvsem zaradi trenutno negotovih informacij o vplivu na pojavnost srčno-žilnih dogodkov in dolgoročni varnosti ter zaradi visoke cene.

7 LITERATURA

- Lepor NE, Kereiakes DJ. The PCSK9 Inhibitors: A Novel Therapeutic Target Enters Clinical Practice. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8(9): 483-489.
- Urban D, Poss J, Bohm M et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 1401-1408.
- White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Ann Pharmacother* 2015; 49(12): 1327-1335.
- Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol* 2015; 15;763(Pt A):38-47.
- Evropska agencija za zdravila (EMA). <http://www.ema.europa.eu/>. Dostop: 11-4-2016.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/>. Dostop: 11-4-2016.
- EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Repatha. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=W C0b01ac058001d124. Dostop: 11-4-2016.
- EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Praluent. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003882/human_med_001915.jsp&mid=W C0b01ac058001d124. Dostop: 11-4-2016.
- Keating GM. Evolocumab: A Review in Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(1): 67-78.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331-340.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(18): 1870-1882.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23): 2541-2548.
- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23): 2531-2540.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341-350.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809-19.
- Roth EM. Alirocumab for hyperlipidemia: ODYSSEY Phase III clinical trial results and US FDA approval indications. *Future Cardiol* 2016; 12(2): 115-128.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36(43): 2996-3003.
- Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28(3): 281-289.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489-1499.
- Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 3140-3148.
- Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015; 169(6): 906-915.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9(6): 758-769.
- Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol* 2015; 11(1): 27-37.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670-1681.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500-1509.
- Detiček A, Žerovnik Š, Kos M. Poraba sredstev za zdravila, priporočena v primarni in sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni v letu 2013. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/SF/HTA/2015-10-14_Poro%C4%8Dilo_z



- dravila_preventiva_sr%C4%8Dno-%C5%BEIlih_bolezni.pdf*. Dostop: 11-4-2015.
28. Rizos CV, Barkas F, Elisaf MS. Reaching low density lipoprotein cholesterol targets. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(10): 1967-1969.
 29. Hammoudeh AJ, Eghtay A, Ghanem GY, et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol treatment goals among dyslipidemic individuals in the Levant: the CEntralized Pan-Levant survey on tHE Undertreatment of hypercholeSterolemia (CEPHEUS) study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(10): 1957-1965.
 30. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(2): 221-230.
 31. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373(9667): 929-940.
 32. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(Suppl 1): S1-S44.
 33. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(Suppl 2): S1-S45.
 34. Watts GF, Pang J, Santos RD. Europe aspires to set the record straight on familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 769-771.
 35. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241(1): 169-175.
 36. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478-3490.
 37. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97(3): 272-276.
 38. Sedej K, Kotnik P, Avbelj Stefanija M, et al. Decreased prevalence of hypercholesterolaemia and stabilisation of obesity trends in 5-year-old children: possible effects of changed public health policies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(2): 293-300.
 39. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(6): 935-955.

OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z NEKATERIMI ZDRAVILI V SKLOPU METABOLIČNEGA SINDROMA

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT WITH CERTAIN MEDICATIONS IN METABOLIC SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

Maja Jošt, mag.farm., spec. klin. farm.

Klinika Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

maja.jost@klinika-golnik.si

1 UVOD

Delež populacije prebivalcev s prekomerno telesno težo ali celo debelostjo v svetu stalno narašča. Ponekod naj bi dosegal že več kot petdeset odstotkov populacije (1). Centralna debelost je v evropski populaciji definirana kot obseg pasu, ki pri moških presega 94 cm, pri ženskah pa 80 cm.

POVZETEK

Metabolni sindrom predstavlja skupek dejavnikov tveganja za srčno žilne dogodke. V sklopu metabolnega sindroma govorimo o komorbidnih bolnikih s sladkorno boleznijo, centralno debelostjo, hipertenzijo in hiperlipidemijo. Učinkovitost preprečevanja srčno žilnih dogodkov temelji na obvladovanju posameznih dejavnikov tveganja.

Zdravljenje z zdravili, ki so uvedena za navedene indikacije, je pri posameznih bolnikih treba prilagoditi. Razlogi so različni, od pojava neželenih učinkov, spreminjanja splošnega zdravstvenega stanja bolnika, uvedbe novih zdravil itd. Pri prilagajanju terapije s statini in peroralnimi antidiabetiki upoštevamo vpliv sočasne terapije in dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku.

KLJUČNE BESEDE:

metabolni sindrom, ledvična funkcija, statini, mišični simptomi

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a cluster of the coronary heart disease risk factors. The metabolic syndrome definition includes comorbid patients with diabetes mellitus, central obesity, hypertension and hyperlipidemia. The cardiovascular disease prevention efficacy is based on the successful management of each individual risk factor.

The treatment with medications for the above stated indications has to be adjusted in some patients. The reasons are various, ranging from side effects, changes in functional status of the patient and the influence of newly introduced medications. Upon adjustment of the therapy with statins and oral antidiabetics we have to reconsider the influence of the patient's concomitant therapy and his risk factors.

KEYWORDS:

metabolic syndrome, kidney function, statins, muscle symptoms

Višek maščobe v abdominalnem predelu je povezan z inzulinsko rezistenco in t.i. metabolnim sindromom. Za metabolni sindrom obstaja več definicij, ki se v večini kriterijev prekrivajo. Po definiciji International Diabetes Federation ima bolnik metabolni sindrom, če ima poleg centralne de-



belosti še vsaj dva druga dejavnika, npr. povišane triglice-ride, znižan HDL holesterol, arterijsko hipertenzijo in/ali sladkorno bolezen tipa dva. Približno četrtnina svetovnega prebivalstva naj bi trpela za metabolnim sindromom. Kompleksna patogeneza metabolnega sindroma in njegovih komponent še ni povsem znana. Med pomembnimi vzroki za nastanek metabolnega sindroma sta centralna debelost in inzulinska rezistenca. Debelost prispeva k ostalim dejavnikom v sklopu metabolnega sindroma - hipertenziji, povišanemu celokupnemu holesterolu, znižanemu HDL holesterolu in hiperglikemiji. Pri bolnikih s centralno debelostjo in metabolnim sindromom so ugotavljali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke (1).

Bolniki, pri katerih farmacevti izvajamo farmakoterapijske preglede, so pogosto starostniki, ki imajo poleg komorbidnosti in številnih zdravil tudi prekomerno telesno težo. Ob pridruženih sladkorni bolezni, dislipidemiji in hipertenziji izpolnjujejo kriterije za t.i. metabolični sindrom.

Namen prispevka je predstavitev nekaj praktičnih ukrepov, s katerimi se srečujemo pri farmakoterapijskih pregledih v povezavi z zdravili, ki se uporabljajo v farmakoterapiji dislipidemij in sladkorne bolezni. Ob optimizaciji zdravljenja z zdravili je poleg priporočil iz strokovnih usmeritev (2) treba upoštevati tudi posebnosti bolnika (npr. oslABLJENA ledvična funkcija) in vpliv sočasnih zdravil.

2 BOLEČINE V MIŠICAH OB TERAPIJI S STATINI

Statini so med najpogosteje predpisovanimi zdravili, v Sloveniji izstopata zlasti rosuvastatin in atorvastatin (3). V kliničnih študijah, kjer so bili bolniki nad 75 let običajno izključeni, se je delež bolnikov, ki so doživeli mišične bolečine ob terapiji s statini, gibal okrog nekaj odstotkov. Široka uporaba statinov v klinični praksi je pokazala, da od 7 do 29% bolnikov zaradi mišične simptomatike opusti zdravljenje s statini (4).

Za opis mišične simptomatike v povezavi z neželenimi učinki statinov je v uporabi različno izrazoslovje. Mišična simptomatika je lahko povezana z dvigom serumskih koncentracij encima kreatinin kinaze (CK), ki se sprosti iz poškodovanih mišičnih celic. Po definiciji ameriških združenja 2014 National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force so z izrazom **mialgije** opisane bolečine, napetosti, občutljivost, otrdelost ali krči v mišicah, ki se pojavijo ob ali

kmalu po telesnem naporu, ob tem so stopnje aktivnosti CK v mejah normale. Simptome bolniki opišejo kot podobne gripoznim. Z izrazom **miopatije** označujejo oslabe-lost, utrujenost mišic (z ali brez povišane stopnje aktivnosti CK). **Miozitis** pomeni vnetje mišic, spremljata ga bolečina in napetost v mišicah. Za **mionekroze** so zaradi razpada mišičnih celic značilne povišane stopnje aktivnosti CK. Ob blagih mionekrozah pride do manj kot trikratnega povečanja, pri zmernih do desetkratnega povečanja, pri hudih mionekrozah do več kot 50-kratnega povišanja bazalnih stopenj aktivnosti CK. Najhujša okvara mišičnih celic se lahko zgodi ob **rabdomiolizi**, ki se pojavi običajno akutno kot mišična bolečina, oslabe-lost in otekanje mišic, temno obarvanje urina, večkratno povečanje serumskih vrednosti CK (od 10 do 100 kratno) in okvara ledvic (4-6).

Priporočila European Atherosclerosis Society (EAS) zgoraj navedene terminologije ne uporabljajo, temveč uvajajo splošen izraz mišični simptomi, povezani s statini (SAMS). Diagnostika in obravnava je po teh priporočilih odvisna predvsem od prisotnosti mišične simptomatike in povišanja stopnje aktivnosti CK v treh stopnjah: manj kot štirikratno povečanje, več kot štirikratno povečanje in več kot desetkratno povečanje (4).

Ob uvajanju statinov v primarni in sekundarni preventivi se priporoča predhodna ocena dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku za pojav mialgij, ki so vezani na bolnika (npr. slabo zdravljeno ali nezdravljeno hipotiroidizem, okvara jetr ali ledvic, ženski spol, postoperativno obdobje, morebitne metabolične mišične bolezni), **njegovo sočasno terapijo** (močni in zmerni inhibitorji CyP3A4, druga miotoksična zdravila), **morebitno prekomerno uživanje alkohola in fizično aktivnost** (5, 7). Starost nad 75 let in visoki odmerki statinov so v študijah nakazovali večje tveganje za mišične bolečine, v drugih raziskavah pa tega vpliva niso potrdili (5). Pri bolnikih, ki imajo več navedenih dejavnikov tveganja, je priporočena meritev stopnje aktivnosti CK pred začetkom zdravljenja s statini (t.i. bazalne stopnje aktivnosti CK) (4).

V kolikor bolnik navaja mišične simptome, je najprej treba izključiti druge možne vzroke (npr. uvedbo novih zdravil) ter pomeriti stopnjo aktivnosti CK (5, 8). Ob hudi simptomatiki brez pomembnega povišanja stopnje aktivnosti CK in pri povišanih vrednostih CK nad 50 kratno bazalno vrednost brez simptomatike, je treba statin opustiti do izboljšanja simptomov. Pri obravnavi bolnika z mišičnimi simptomi ob terapiji s statini se pojavijo vprašanja, za kako dolgo je te-

ALI STE VEDELI?

- Terapijo s statini je smiselno prekiniti tudi ob hudi mišični simptomatiki brez pomembnega povišanja stopnje aktivnosti CK?

rapijo varno in nujno ukiniti, koliko časa naj prekinitev traja ter kako hitro lahko pričakujemo izboljšanje simptomatike.

Do pomembnega izboljšanja mišične simptomatike pri večini bolnikov (približno 60% bolnikov) pride v roku meseca dni do 6 tednov po prekinitvi terapije. Zgolj nekajdnevne prekinitve običajno ne zadoščajo. Pri približno 30% bolnikov se mišična simptomatika izboljša v približno pol leta, pri nekaterih bolnikih tudi po več kot letu dni (7).

Trajanje prekinitve terapije s statini je poleg pričakovanega izboljšanja simptomatike odvisno tudi od bolnikove ogroženosti za kardiovaskularne zaplete. Zato so pomembne informacije, ali bolnik prejema statin v primarni ali sekundarni preventivi, koliko časa je minilo od dogodka v sekundarni preventivi ter kakšno je doseganje ciljnih vrednosti lipidov. Ameriške smernice priporočajo iskanje drugih vzrokov za nastanek mialgije, v kolikor po 2 mesecih prekinitve ne pride do pomembnega izboljšanja (8). V kliničnih študijah pogosto uporabljajo t.i. «washout period» oziroma fazo prekinitve, ko v obdobju nekaj tednov (npr. 6 tednov) vključeni bolniki ne prejema zdravil ali prehranskih dopolnil, ki bi lahko vplivala na učinke študijskega zdravila. Prav to fazo prekinitve (t.i. washout period) pri študiji, ki je ugotavljala vpliv odmerka atorvastatina na znižanje nivoja LDL holesterola in pomembne kardiovaskularne dogodke (TNT študija) so izkoristili za analizo pogostosti kardiovaskularnih

dogodkov pri bolnikih, ki so za šest tednov prekinili z jemanjem statina. Analiza je pokazala, da pri klinično stabilnih srčnih bolnikih lahko prekinemo terapijo s statinom za obdobje 6 tednov brez večjega tveganja za kardiovaskularne dogodke (9). Na ugotovitve podobnih študij se glede prekinitve ob mišični simptomatiki zaradi statinov opirajo tudi evropska priporočila, ki pri manjših dvigih CK priporočajo prekinitev od dveh do štirih tednov, pri višjih dvigih pa šest tednov (4). Posebna previdnost glede prekinitve, tudi za krajši čas, še vedno velja pri bolnikih po akutnem kardiovaskularnem dogodku. Krajše prekinitve terapije s statini v praksi niso redke, saj se zlasti ob hospitalizacijah statine v terapiji namerno ali nenamerno izpusti. V študiji glede vpliva daljše prekinitve ali celo opustitve terapije s statini pri bolnikih po ishemični kapi se nakazuje statistično pomembno večje tveganje za smrtnost in zaplete npr. ponovno ishemično možgansko kap v skupini bolnikov, ki so statin opustili za več kot leto dni. Raziskava sicer ne ponudi absolutnih primerjalnih vrednosti dejavnikov v skupini, ki je opustila statine, glede na skupino, ki je s terapijo nadaljevala (10).

Po izboljšanju simptomatike je treba ugotoviti, ali je vzrok, ki je prispeval k mišičnim bolečinam že ugotovljen in odstranjen (npr. zaključena terapija z inhibitorjem encimov). V tem primeru lahko ponovno uvedemo nazaj isti statin v enakem ali nižjem odmerku. Ob ponovnem pojavu mišične simptomatike je priporočljivo, da se statin zamenja za druge statine. Pri tem upoštevamo primerjavo intenzivnosti zdravljenja glede na delež znižanja LDL holesterola v tri skupine, in sicer glede na vrsto in odmerek statina v nizko-intenzivno, zmerno-intenzivno in visoko-intenzivno terapijo (Preglednica 1) (8). Zadnje raziskave kažejo tudi na to, da je možno oziroma učinkovito v smislu preventive kardiovaskularnih za-

Preglednica 1: Visoko-, zmerno- in nizko-intenzivna terapija s statini(8)

Table 1: High-, moderate- and low-intensity statin therapy (8)

Visoko-intenzivna terapija s statini	Zmerno-intenzivna terapija s statini	Nizko-intenzivna terapija s statini
Znižanje LDL \geq 50%	Znižanje LDL od 30 do 50%	Znižanje LDL \leq 30%
Atorvastatin (40)-80 mg	Atorvastatin 10 (20) mg	
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin 5 (10) mg	
	Simvastatin 20-40 mg	Simvastatin 10 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Pravastatin 10-20 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Lovastatin 40 mg	Lovastatin 20 mg



pletov tudi intermitentno odmerjanje statinov (npr. vsak drugi dan, nekajkrat tedensko), v kolikor se ob tem doseže zadostno znižanje LDL holesterola (4, 5, 11).

Ob vztrajanju težav tudi po vseh zgoraj navedenih ukrepih je možna alternativa ezetimib oziroma eventuelno fibrati. (4) Dotakniti se velja tudi priporočil glede odmerkov statinov pri bolnikih nad 75 let. V nekaterih študijah se je nakazovalo večje tveganje za neželene učinke statinov pri starejših bolnikih (7), ob hkratnem pomanjkanju dokazov za večjo učinkovitost ob višjih odmerkih statinov, zato ameriške smernice pri bolnikih starejših od 75 let priporočajo zmerno-intenzivno terapijo s statini (Preglednica 1) (8). Trenutno veljavna evropska priporočila za zdravljenje hiperlipidemij svetujejo uvajanje nizkih začetnih odmerkov statinov, s postopnim titriranjem do tarčnih vrednosti holesterola (2).

Pri izbiri alternativ med statini se odločamo tudi glede na dejavnike tveganja pri bolniku. Lipofilni statini (npr. simvastatin, atorvastatin) naj bi v večjem obsegu povzročali mio-

patije kot hidrofilni (rosuvastatin, pravastatin) in tudi sicer lipofilni fluvastatin (5, 12). Pri bolnikih z oslabiljeno ledvično funkcijo pod 30 mL/min je zaradi večje možnosti kopičenja in s tem tudi večjega tveganja za neželene učinke npr. rosuvastatin smiselno zamenjati za atorvastatin, ki se v manjši meri izloča preko ledvic. Ob sočasni terapiji z močnimi ali zmernimi inhibitorji jetrnih encimov, črevesnih encimov ali prenašalcev lahko pride do manjše presnove in posledično višjih serumskih koncentracij statinov, ki se presnavljajo po teh poteh. Induktorji presnovnih poti pa lahko serumske koncentracije in posledično učinkovitost statinov pomembno zmanjšajo. Tako je npr. ob inhibitorjih CyP3A4 atorvastatin in simvastatin priporočljivo zamenjati za npr. rosuvastatin ali pravastatin, ki se v manjši meri presnavljata po teh poti (Preglednica 2).

Sočasna zdravila lahko pomembno vplivajo na mišične simptome, bodisi preko zgoraj omenjenega povečanja koncentracij statinov preko inhibicije jetrnih encimov ali preko lastnega mehanizma. Med zdravili, ki prav tako lahko po-

Preglednica 2: Pregled ukrepov za prilagoditev terapije s statini glede na značilnosti bolnika (ledvična funkcija) in sočasno terapijo (5, 8, 12).
Table 2: Adjustment of statin therapy regarding patients characteristics (kidney function) and concomitant therapy (5, 8, 12).

Prilagoditev terapije glede na ledvično funkcijo			
Statin	oGFR < 30 mL	30 mL < oGFR < 60 mL	
rosuvastatin	Odsvetovano	5-20 mg	
simvastatin	10 mg	Prilagoditev ni potrebna	
lovastatin	Previdnost pri uporabi >20 mg	Prilagoditev ni potrebna	
atorvastatin fluvastatin	Prilagoditev ni potrebna		
Prilagoditev terapije glede na interakcije v presnovnih poteh			
Statin	Presnova	Močni in zmerni induktorji – možna manjša učinkovitost statinov ob sočasni terapiji	Močni in zmerni inhibitorji – možna večja toksičnost statinov ob sočasni terapiji
atorvastatin simvastatin lovastatin	CyP3A4	karbamazepin, rifampin, omeprazol, ciklofosfamid, deksametazon, šentjanževka.....	azoli, makrolidi, triciklični antidepresivi, ciklosporin, amiodaron, verapamil, diltiazem, grenivka (več kot 250 ml dnevno), proteinazni inhibitorji,..
fluvastatin rosuvastatin	CyP2C9	fenitoin, fenobarbital, rifampin, ...	azoli, amiodaron, dronedaron, varfarin....
atorvastatin simvastatin lovastatin pravastatin	MDR/P-gp	rifampicin, šentjanževka	ritonavir, verapamil, eritromicin, ciklosporin, itraconazol, ketokonazol, kinidin...

Preglednica 3: Zdravila, ki pogosto lahko povzročajo miopatije oziroma mialgije (prilagojeno po Smithson et al: Drug induced muscle disorders) (13).

Table 3: Common drugs that may cause myalgia or miopathy (Adapted from Smithson et al: Drug induced muscle disorders)(13).

Farmakološka skupina	Primeri
Antibiotiki	Kinoloni (ciprofloksacin, norfloksacin), izoniazid, trimetoprim/sufametoksazol, piperacilin/tazobaktam, minociklin,
Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	Citarabin, metotreksat, docetaksel, paklitaksel, vinkristin, Aromatazni inhibitorji (letrozol, anastrozol, eksemestan)
Protivirusna zdravila	Zdravila za zdravljenje infekcij s HIV (indinavir, lamivudin, ritonavir, stavudin, zidovudin)
Kortikosteroidi	Fluorinirani steroidi (deksametazon, betametazon, triamcinolon) , lahko tudi ostali, v vseh farmakoloških oblikah
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov	Statini (<u>atorvastatin, lovastatin, simvastatin</u> , rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin) Fenofibrat, gemfibrozil
Imunosupresivi	Ciklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus
Zdravila za kardiovaskularni sistem	Amiodaron, zaviralci beta, kaptopril, diuretiki, enalapril, metildopa, lerkanidipin
Ostala zdravila	Baklofen, klorokin, kolhicin, iloprost, infliksimab, mebeverin, meflokin, naltrekson, metoklopramid, sildenafil, suksametonij, tianeptin

vročajo mišično simptomatiko, sodijo kortikosteroidi, antibiotiki...(13). Pri bolniku je tako potrebna individualna presoja, katero izmed zdravil v sočasni terapiji je najbolj verjetno povzročilo mišične bolečine in katerega nadomestimo ali opustimo. Pregled zdravil, ki lahko povzročajo mišične bolečine, je prikazan v Preglednici 3.

Raziskave mehanizma nastanka mišičnih bolečin zaradi statinov so nakazovale, da bi bil razlog lahko v zmanjšanih zalogah koencima Q10 in vitamina D, vendar metaanalize koristnosti dodajanja koencima Q10 v odmerkih od 100 do 600 mg dnevno niso dokazale (12).

3 POSEBNOSTI PRI ZDRAVILIH ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa dve se večinoma redno vodijo pri diabetologu. Pri sicer dobro urejenih bolnikih se lahko poslabša ledvična funkcija in dodatne bolezni, pojavijo neželeni učinki terapije ali uvedejo nova zdravila, ki bodisi zmanjšajo učinkovitost ali okrepijo neželene učinke anti-diabetičnih zdravil.

Pri starejših bolnikih so pričakovane spremembe splošnega zdravstvenega stanja in temu primerno je treba prilagoditi

tudi ciljne vrednosti terapije sladkorne bolezni, da se zmanjša tveganje predvsem za hipoglikemijo. Priporočila glede ciljnih vrednosti so bolj kot od starosti odvisna od funkcionalnih sposobnosti bolnika. Pri bolnikih, ki se jim pomembno poslabša demenca, napredujejo v oceni stopnje krhkosti, so omejeni v skrbi zase ali ogroženi zaradi dodatne izgube telesne teže, so priporočene višje vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) v primerjavi z bolniki, ki imajo ohranjene funkcionalne sposobnosti.(14)

Usmeritve glede prilagajanja zdravil za zdravljenja sladkorne bolezni ob zmanjšanjem delovanju ledvic se spreminjajo. Največja pozornost je bila v preteklosti namenjena metforminu, za katerega trenutno pri oceni ledvične funkcije (oGFR) pod 30 ml/min velja absolutna kontraindikacija (14). Pri slabšanju oGRF pod 45 ml/min je potrebna ocena tveganja/dobrobiti in eventualno znižanje odmerkov. Pri morebitnih načrtovanih preiskavah z jodiranimi kontrastnimi sredstvi, pri alkoholikih, bolnikih z jetrnimi boleznimi in bolnikih s hudim srčnim popuščanjem je uporaba metformina odsvetovana, kar lahko omejuje njegovo uporabo pri starejših bolnikih (14, 15).

Za večino zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni velja, da je potrebna previdnost pri odmerjanju oziroma zamenjava terapije, če se ocena glomerulne filtracije zmanjša pod 50 ml/min (Slika 1) (16).V začetku letošnjega leta so s strani



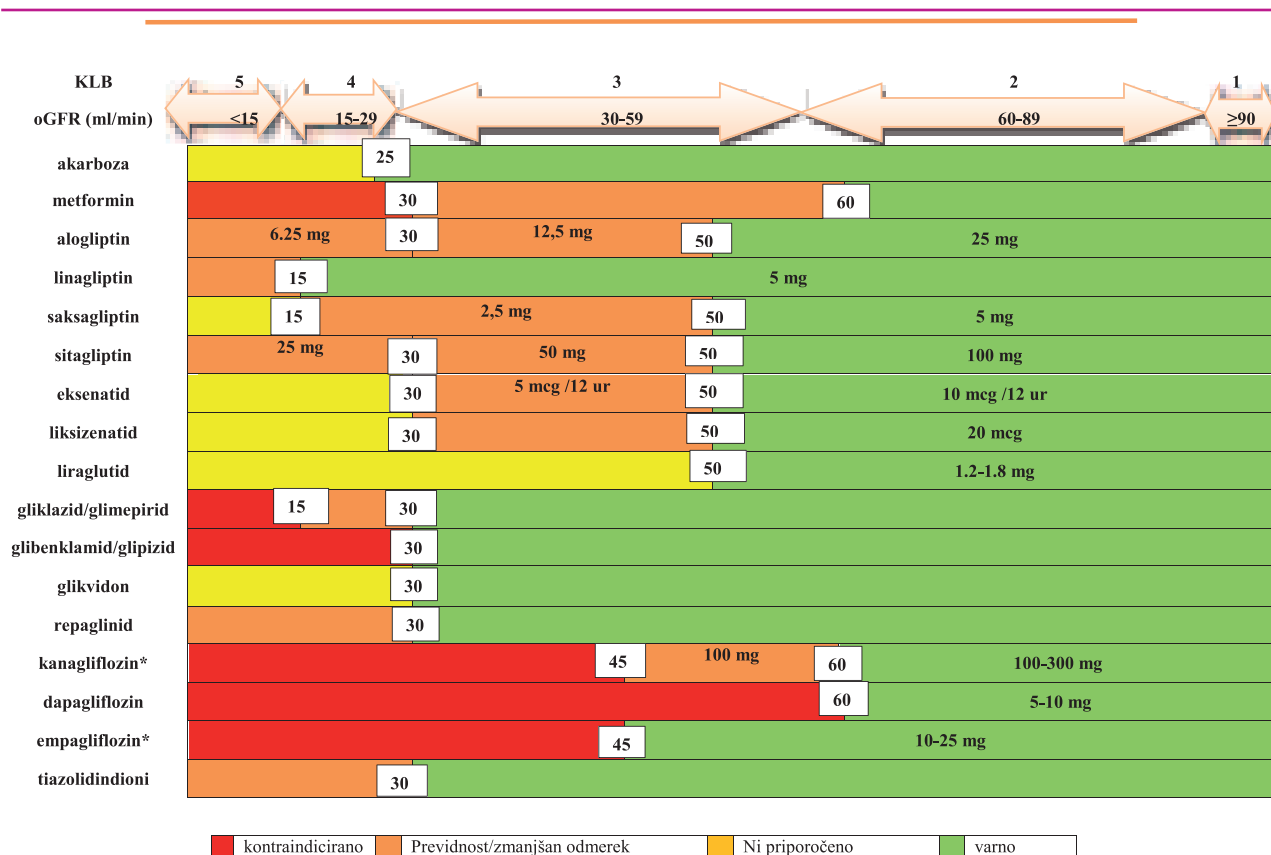
Preglednica 4: Ciljne vrednosti HbA_{1c} glede na funkcionalne kategorije pri starostnikih. Povzeto po IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes (14).

Table 4: General glycaemic targets according to functional category. Adapted from IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes (14).

Funkcionalna kategorija	Splošne ciljne vrednosti HbA _{1c}
Funkcionalno neodvisni	7,0-7,5%
Funkcionalno odvisni	7,0-8,0%
• krhki bolniki	do 8,5%
• dementni bolniki	do 8,5%
Paliativni bolniki	Izogibanje simptomatskim hiperglikemijam

ameriške regulatorne agencije (FDA) prišle zahteve po dopolnitvi navodil proizvajalcev za uporabo metformina glede na ledvično funkcijo. FDA je letos podala tudi varnostno opozorilo glede možnega slabšanja simptomatike srčnega

popuščanja ob zdravljenju s saksagliptinom in alogliptinom, zlasti pri bolnikih z boleznimi srca ali ledvic (15, 17). Ob slabši oGFR pod 45 ml/min oziroma 60 ml/minuto so zaradi zmanjšane učinkovitosti odsvetovana antidiabetična



KLB, kronična bolezen ledvic; oGFR, ocena glomerularne filtracije

*zdravil se ne uvaja ob oGFR pod 60 ml/min/1,73 m²; z zdravilom pa lahko nadaljujemo med 45 in 59 ml/min/1,73 m²; pri oGFR stalno pod 45 ml/min/1,73 m² je potrebna ukinitvev zdravila.

Slika 1: Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni glede na ledvično funkcijo. Prirejeno po Harper et al (16).

Figure 1: Antihyperglycemic Medications and Renal Function. Adapted from Harper et al (16).

ALI STE VEDELI?

- Uporaba zaviralcev SGLT-2 pri slabšem delovanju ledvic ni priporočena zaradi pričakovane zmanjšane učinkovitosti?

zdravila iz skupine selektivnih in reverzibilnih zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2 (zaviralcev SGLT-2). Zaradi večjega tveganja za hipoglikemijo pa je pri oGFR pod 30 ml/min odsvetovana uporaba eksenatida in liksizenatida iz skupine analogov glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1).

4 UVEDBA DRUGIH ZDRAVIL, KI VPLIVAJO TUDI NA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJ IN SLADKORNE BOLEZNI

Pri komorbidnih bolnikih, ki se zdravijo zaradi dejavnikov tveganja v sklopu metabolnega sindroma, so včasih pomembni tudi metabolični stranski učinki zdravil, ki jih prejemajo z naslova različnih indikacij. Metabolični učinki tiazidov (npr. poslabšanje ali sproženje hiperglikemije, visceralna debelost) še niso dobro razjasnjeni, vendar jih je potrebno upoštevati pri bolnikih z visokim tveganjem za metabolični sindrom (18). Tudi statini naj bi vplivali na homeostazo glukoze. Metaanalize vpliva intenzivnosti zdravljenja s statini na tveganje za novo nastalo sladkorno bolezen so namreč nakazale, da visoko intenzivno zdravljenje s statini, v primerjavi z zmerno intenzivnim, poveča tveganje za pojav sladkorne bolezni (19). Zaviralci adrenergičnih beta-1 receptorjev prikrijejo znake hipoglikemije, v študijah pa so ugotavljali tudi njihove metabolične učinke. Tako naj bi metoprolol v primerjavi z nebivololom in karvedilolom zmanjšal občutljivost na inzulin, kar se je izkazalo z majhnim, a statistično pomembnim dvigom glikiranega hemoglobina. V nasprotju s selektivnimi zaviralci beta-1 adrenergičnih receptorjev (npr. metoprolol) pa zaviralci adrenergičnih receptorjev, ki delujejo tudi vazodilatativno (nebivolol, karvedilol), učinkujejo celo ugodno na zniževanje serumskih lipidov (20, 21, 22). Tudi nekateri antipsihotiki, zlasti prve in druge generacije, lahko pogosto (tudi do 30%) povzročajo metabolične učinke, zlasti v smislu hiperglikemije, hiperlipidemije ter povečanja telesne teže (23). Vpliv na povišanje glukoze v krvi imajo tudi sistemski glukokortikoidi. Kadar se v terapijo dodajo ali se spremenijo njihovi odmerki, je potrebna prilagoditev terapije sladkorne bolezni (14).

Pri uvedbi zdravil z možnimi metaboličnimi stranskimi učinki so včasih potrebne dodatne kontrole npr. serumskih koncentracij

glukoze pri uvedbi glukokortikoidov. Pričakovane so lahko spremembe odmerkov npr. antidiabetičnih zdravil. V nekaterih primerih pa je ob izrazitem vplivu na izbrane dejavnike tveganja (npr. porast telesne teže) zdravila smiselno nadomestiti z zdravili, ki imajo manj pogoste metabolične stranske učinke.

5 SKLEP

Pri komorbidnih bolnikih je že pred uvedbo novih zdravil treba prepoznati dejavnike tveganja in zdravila titrirati počasi. Neželeni učinki in posledično opustitve zdravil se pogosto pojavijo pri bolnikih, pri katerih so bila zdravila uvedena brez postopne titracije odmerkov. Spremembe terapije so včasih nujne zaradi sprememb v kliničnem statusu bolnika (npr. porast telesne teže, zmanjšanje oGFR) ter začasne ali trajne uvedbe zdravil, ki posredno ali direktno vplivajo na dejavnike tveganja v sklopu metabolnega sindroma. Pomemben razlog za spremembo terapije so tudi izraženi ali zelo verjetni pomembni neželeni učinki zdravil, ki se uporabljajo v sklopu metabolnega sindroma.

ALI STE VEDELI?

- Pri zdravljenju s pričakovanimi metaboličnimi stranskimi učinki moramo biti še bolj previdni pri uvajanju in povečevanju odmerkov pri bolnikih z večjim tveganjem za pojav metabolnega sindroma.

Pri optimizaciji v terapiji, ki jih v teh primerih svetujemo pri farmakoterapijskih pregledih po natančnem pregledu terapije in pogovoru z bolnikom, upoštevamo časovno sovpadanje neželenih učinkov s spremembami v terapiji in kliničnim statusom bolnika. Predlagane spremembe morajo potekati v smeri zdravil z manjšo verjetnostjo za pojav neželenih učinkov, pri tem pa moramo biti pozorni, da ohranimo želeno učinkovitost, ki je v skladu s priporočili. Nenazadnje upoštevamo bolnikovo mnenje glede prenašanja in zmožnosti sodelovanja pri izbrani terapiji.

6 LITERATURA

1. IDF. *IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>. Dostop: 23-4-2016.



2. Reiner Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): p. 1769-818.
3. ZZSZ: Zdravila v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2015. Recept št. 1. 25. marec 2016.
4. Stoes E.S. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): p. 1012-22.
5. Jacobson T.A. Toward Pain-Free Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clin Proc*; 83(6): p. 687-700.
6. Rosenson R.S et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 Update. *Journal of Clinical Lipidology*; 2014. 8(S58-S71).
7. Hansen K.E. et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*; 2005. 165(22): p. 2671-2676.
8. Stone N.J. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*; 2014. 63(25_PA): p. 2889-2934.
9. McGowan M.P. et al. There Is No Evidence for an Increase in Acute Coronary Syndromes After Short-Term Abrupt Discontinuation of Statins in Stable Cardiac Patients. *Circulation*; 2004 110: p. 2333-2335.
10. Colivicchi F. et al. Discontinuation of Statin Therapy and Clinical Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*, 2007; 38: p. 2652-2657.
11. Mampuya W.M. et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *American Heart Journal*; 166(3): p. 597-603.
12. Rosenson R.S. et al. Statin myopathy. <http://www.uptodate.com/contents/search>. Dostop: 15-4-2016.
13. Smithson J. et al: Drug induced muscle disorders. *Australian Pharmacist*; 2009. 28(12): p. 1056-1062.
14. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>. Dostop: 23-4-2016.
15. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Dostop: 11-4-2016.
16. Harper W. et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37 (suppl1)(S61-S68).
17. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>. Dostop: 11-4-2016.
18. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012; 2, 347-356.
19. Preiss D. et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24):2556-2564.
20. Ayers K. et al. Differential effect of Nebivolol and Metoprolol on Insulin Sensitivity and Plasminogen Activator Inhibitor in the Metabolic Syndrome. *Hypertension* 2012; 59(4): 893-898.
21. Sukhmeen K. J. et al. To study the comparative effects of nebivolol and metoprolol on lipid profile in patients of essential hypertension. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2015; 4(3): 574-578.
22. Bakris G. L. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
23. Bezchlibnyk-Butler K.Z. et al. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 20th ed. 2014: Hogrefe.

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI V PREVENTIVI METABOLIČNEGA SINDROMA

NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS IN THE PREVENTION OF METABOLIC SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

doc.dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr.med.

*Enota za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

nkozjek1@gmail.com

1 UVOD

Z metabolični sindromom dogovorno opredelimo skupino rizičnih dejavnikov za razvoj bolezni srca in nekatera druga zdravstvena stanja kot je sladkorna bolezen in možganska kap ter vodijo k povečani umrljivosti (1). Poimenovanje tega presnovnega stanja je v literaturi različno. Imenujemo ga tudi sindrom neodzivnosti na insulin, sindrom X, poli-metabolni sindrom in presnovni srčnožilni sindrom ter zaradi tesne povezave s sedečim življenjskim stilom celo »cauch potato« sindrom. Z zadnjim izrazom, ki v prevodu ponazarja lenobo, je poudarjen močan vpliv neaktivnosti na razvoj metaboličnega sindroma.

POVZETEK

Metabolični sindrom predstavlja skupino rizičnih presnovnih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za kardiometabolne bolezni in sladkorno bolezen tipa 2 in so v tesni povezavi z življenjskim stilom. K presnovnim spremembam pripomore tako kopičenje maščobnega tkiva v obliki abdominalnega maščevja kot tudi posameznikova fizična neaktivnost. Presnovne spremembe v ozadju metaboličnega sindroma rezultirajo v insulinski resistenci, ki ponazarja kahektogeno naravo presnovnega stanja. Insulinsko resistenco pospešuje tudi razvoj sarkopenije, skeletne mišice so namreč primarno mesto za privzem, porabo in skladiščenje glukoze. Miokini, ki nastajajo ob mišični aktivnosti, pa preko delovanja na adipokine iz maščevja še dodatno zavirajo razvoj insulinske resistence. Nefarmakološki ukrepi, kot je telesna aktivnost v povezavi s primerno prehransko strategijo, so v prvi vrsti namenjeni vzdrževanju zdrave sestave telesa, preprečujejo kopičenje maščobnega tkiva in zavirajo propadanje funkcionalne mase telesa. Predstavljajo tako preventivo pred razvojem metaboličnega sindroma kot tudi paralelno terapevtsko pot pri njegovem obvladovanju.

KLJUČNE BESEDE:

metabolični sindrom, nefarmakološki ukrepi, sarkopenija, insulinska resistenca

ABSTRACT

Metabolic syndrome represents a group of metabolic risk factors that are closely associated with lifestyle. The accumulation of adipose tissue in the form of abdominal fat as well as the individual's inactivity are the strongest contributors to metabolic changes. These changes in the background of metabolic syndrome result in the insulin resistance, which illustrates the cachectic nature of metabolic status. The insulin resistance is also promoted with the development of sarcopenia because muscles are the primary site for the uptake, usage and storage of glucose. The myokines secreted in skeletal muscles further impact the adipokines secreted in adipose tissue, working to prevent insulin resistance. Non-pharmacological interventions, such as physical activity in conjunction with appropriate nutritional strategy, are primarily aimed at maintaining a healthy



body composition, preventing the accumulation of adipose tissue and to inhibit the deterioration of the functional mass of the body. These measures represents both prevention against the development of the metabolic syndrome, as well as parallel therapeutic way in its management.

KEYWORDS:

metabolic syndrome, non-pharmacological measures, sarcopenia, insulin resistance

2 EPIDEMIOLOGIJA METABOLIČNEGA SINDROMA

V Združenih državah Amerike skoraj 2/3 populacije dosega kriterije pretirane telesne teže, približno 1/4 populacije nad 20 let pa bi lahko postavili diagnozo metaboličnega sindroma (2). Z naraščanjem deleža debelosti je naraščala tudi prevalenca metaboličnega sindroma. Naraščanje prevalence metaboličnega sindroma v ZDA se je po podatkih NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) nekoliko ustavilo, verjetno na račun padca prevalence hipertrigliceridemije in hipertenzije (3). Podobna prevalenca metaboličnega sindroma kot v ZDA je tudi v Evropi in Latinski Ameriki (2). Nekoliko nižja je Vzhodni Aziji (8-13% moški, 2-18% ženske) (4). Podatki o pojavnosti metaboličnega sindroma v Sloveniji niso objavljeni, vendar po podatki o prevalenci posameznih dejavnikov tveganja nakazujejo da je prevalenca v Sloveniji verjetno podobna kot v drugih zahodnih državah (5).

Pojavnost metaboličnega sindroma je med moškimi in ženskami približno enaka (4). Presnovne spremembe pri metaboličnem sindromu pri ženskah v veliki meri sovpadajo s presnovnimi značilnostimi, ki spremljajo stanje policističnih jajčnikov, podobna je tudi ogroženost za presnovne in srčnožilne zaplete (6).

3 PATOFIZIOLOŠKE ZNAČILNOSTI METABOLIČNEGA SINDROMA

Metabolični sindrom torej ni enotna bolezenska entiteta, temveč zdravstveno stanje, ki ga opredeljujemo s konstelacijo različnih kliničnih znakov in presnovnih stanj. Poleg

ALI STE VEDELI?

- Povezava med sarkopenijo, ki jo opredelimo s skeletno mišično maso, in sarkopenično debelostjo z metaboličnim sindromom je pomembna tako pri moških kot ženskah. Zato je obravnava sarkopenije in sarkopenične debelosti nujen del obravnave že na nivoju primarnega zdravstvenega sistema.
- Za optimalno obravnavo metaboličnega sindroma je ključna terapevtska strategija, ki paralelno vsebuje farmakološke in nefarmakološke ukrepe. Tako kot preverjamo zdravstvene učinke farmakološke terapije in jih prilagajamo potrebam posameznika, je potrebno preverjati tudi učinke nefarmakoloških ukrepov in jih po potrebi prilagajati posamezniku.
- Za učinkovito uporabo nefarmakoloških ukrepov v preventivi in tudi terapiji metaboličnega sindroma je potrebno poznati prehransko, presnovno in gibalno diagnozo posameznika.

povišanega krvnega pritiska in povečanega obsega pasu štejejo med diagnostične biokemične markerje, ki odražajo to rizično presnovno stanje, tudi povišane vrednosti holesterola, trigliceridov in krvnega sladkorja.

Povišan krvni sladkor, ozadje katerega je insulinska rezistenca, odraža kompleksnost stanja, ki ga imenujemo metabolični sindrom (7). Insulinska rezistenca je namreč samo vrh ledene gore oz. končni produkt množice presnovnih in hormonskih sprememb. K presnovnim spremembam pripomore tako kopičenje maščobnega tkiva v obliki abdominalnega maščevja kot tudi posameznikova neaktivnost (8). Iz nakopičenih visceralnih maščobnih celic se sproščajo hormonsko aktivni adipokini (npr. leptin, adipokinin) in sprožajo sistemski vnetni odziv (9). K sistemskemu vnetnemu odzivu prispeva tudi infiltracija makrofagov v maščobno tkivo, ki še dodatno sproščajo pro-vnetne citokine (10). Sistemski vnetni odziv je nespecifičen odgovor organizma na akutne in kronične poškodbe in ga opredelimo kot odziv akutne faze (11). Točno ta odziv je ključen za razvoj posledic metaboličnega sindroma, npr. kardiovaskularnih obolenj, saj predstavlja del patofizioloških bolezenskih sprememb v ozadju napredovanja kroničnih bolezni, ki jih povezujemo s tem sindromom.

Še posebej pa je pomembno, da presnovne spremembe, ki spremljajo vnetni odziv na kopičenje maščobnega tkiva,

vodijo v telesno propadanje in onemogočajo obnovo telesne celične mase zgolj s prehransko podporo (12). To stanje stresne presnove imenujemo sindrom kaheksije ali skrajšano kaheksija. Razumevanje razvoja kahektičnih sprememb hkrati tudi pojasnjuje pogled na debelost kot enega izmed obrazov kaheksije ter ključno vlogo telesne aktivnosti v obvladovanju tega presnovnega stanja (13). Začaran krog povezave med kahektičnimi presnovnimi spremembami in debelostjo je še bolj izražen pri sarkopenični debelosti, ko znižanje mišične mase še dodatno pripomore k razvoju insulinske rezistence (14). Sarkopenija in sarkopenična debelost sta pomembno povezani z razvojem metaboličnega sindroma in prispevata tudi k razvoju kardiovaskularnih bolezni in večji smrtnosti v tej populaciji (15). Riziko razvoja bolezenskih stanj, ki so povezana z metaboličnim sindromom, narašča s številom pozitivnih dejavnikov tveganja.

4 PREVENTIVA METABOLIČNEGA SINDROMA

Večino rizičnih dejavnikov metaboličnega sindroma opredelimo s kombinacijo presnovne in prehranske diagnoze. Prehranska diagnoza je večinoma debelost oziroma povečano kopičenje maščevja v trebušnem delu, kar povezuje s presnovnimi značilnostimi debelosti.

Razvoj metaboličnega sindroma lahko preprečimo oz. njegov nastanek zakasimo z izbiro življenjskega sloga, ki podpira zdravje (16). Za njegovo uspešno obvladovanje so potrebna vseživljenska in skupna prizadevanja na vseh nivojih zdravstvenega varstva.

Med ključne aktivnosti zdravega življenjskega sloga spadajo:

- telesna aktivnost;
- uravnotežena prehrana;
- vzdrževanje zdrave telesne mase;
- izogibanje škodljivim navadam, tudi pomanjkanju spanja.

Posameznik mora poznati tudi svoj krvi tlak, indeks telesne mase in obseg trebuha. V dogovoru z osebnim zdravnikom redno kontroliramo vrednosti krvnega sladkorja in serumskih maščob.

S preventivo metaboličnega sindroma se močno zmanjša tveganje za koronarno bolezen srca, sladkorno bolezen, maščobno infiltracijo jeter, kognitivno propadanje in nekatere vrste raka.

5 NEFARMAKOLOŠKA PREVENTIVA

5.1 URAVNOTEŽENA PREHRANA

Aktiven življenjski stil z uravnoteženo prehrano je optimalna preventiva razvoja metaboličnega sindroma. Raziskave, ki so proučevale različne vpliva okolja na etnično podobne populacije, ugotavljajo, da je način prehranjevanja v sodobnem zahodnem svetu močno povezan z večjim rizikom ogroženosti za razvoj metaboličnega sindroma (17).

Med načine prehranjevanja, ki so povezani z nižjo ogroženostjo za razvoj tega bolezenskega stanja, uvrščajo prehrano, ki vsebuje mlečne izdelke, ribe in žitarice ter mediteranski način prehranjevanja (18,19). Podoben način prehranjevanja, ki naj bi vseboval tudi manj soli, spada takoimenovana DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)–dieta, ki naj bi pripomogla k vzdrževanju nižjega krvnega tlaka.

Mediteranski način prehranjevanja v kombinaciji s telesno aktivnostjo je tudi učinkovita terapevtska intervencija v začetnih fazah metaboličnega sindroma (19).

Zaščiten vpliv pred razvojem metaboličnega sindroma naj bi imela tudi živila, ki vsebujejo polifenole. Med predstavnike te skupine živil spada čokolada, kakav v njej naj bi povečal biološko dostopnost dušikovega oksida (20). Na osnovi epidemioloških študij lahko sklepamo tudi na povezavo med zmernim uživanjem rdečega vina, ki prav tako vsebuje polifenole, in preprečevanjem razvoja in zapletov metaboličnega sindroma (21). Rosveratrol sodi med znane polifenole in ga najdemo v rdečem vinu.

Na drugi strani pa še vedno ne moremo trdo povezati vnosa sladkorjev z razvojem metaboličnega sindroma. Znanstveni podatki pa kažejo, da morebiti obstaja povezava med incidenco metaboličnega sindroma in prehranskim vnosom fruktoze (22).

Telesna aktivnost je pomembna komponenta preventive metaboličnega sindroma. Za njen optimalen presnovni učinek je ključno, da je prehranska strategija naravnana tako, da z njo zadostimo tudi energijskim in hranilnim potrebam ob telesni aktivnosti. Pri prehranski strategiji ob telesni aktivnosti upoštevamo sodobna priporočila športne klinične prehrane (23). Upoštevanje priporočil športne klinične prehrane omogoči uravnoteženost energijskega in hranilnega vnosa s presnovnimi zahtevami telesa ter tako pripomore k pozitivnemu učinku prehrane pri aktivnem življenjskem slogu. Zato je pomembno da način prehranjevanja nad-



gradimo tako, da v individualno prehrano vključimo tudi osnovna priporočila športne prehrane.

Pojem uravnotežene prehrane torej zajema prehranske strategije, ki uravnotežijo vnos energije in posameznih hranil s potrebami posameznika ter vsebujejo nabor živil z zaščitnimi dejavniki, ki jih najdemo predvsem v hrani rastlinskega izvora. Ker se populacijsko razlikujemo, imamo različen življenjski stil, različno dostopnost do hrane, različne osebne preference in živimo v različnih okoljih, je potrebno prehranski vnos prilagoditi posameznikovim potrebam. Najboljše diete enostavno ni. Z zdravstvenega vidika torej ni enega načina prehranjevanja, ki bi ponazarjala pojem uravnotežene prehrane. Za pregled tega področja priporočam pregled spletne strani U.S. News, na kateri vsako leto rangirajo popularne diete glede na njihovo zdravstveno vrednost (24).

5.2 TELESNA AKTIVNOST

Problem metaboličnega sindroma se začne že s sedenjem. Pretirano sedenje in podobno neaktivno vedenje sproža celične vnetne odzive, ki pripomorejo k razvoju tega sindroma (25).

Telesna vadba izboljšuje fiziološko telesno zmogljivost, tako splošno (moč, vzdržljivost), kot tudi telesno zmogljivost, ki je povezana s telesnimi veščinami ter pripomore k preventivi bolezenskih procesov (26). Z vidika metaboličnega sindroma je najbolj pomemben vpliv telesne aktivnosti na razvoj telesnih sposobnosti, ki zavirajo telesno propadanje in zmanjšujejo riziko razvoja kroničnih bolezni. Obetajočo vlogo ima telesna aktivnost tudi pri začetnih oblikah metaboličnega sindroma, saj zavira katabolne procese in propadanje telesnih struktur, zlasti skeletnih mišic v mnogih patofizioloških stanjih ter tako postaja eno glavnih orožij v boju proti kahektičnim presnovnim spremembam (27, 28). V prid preventivne moči telesne aktivnosti govorijo tudi podatki, da naj bi dobra telesna kondicija zmanjšala splošni tveganje prezgodnje smrti in tveganje smrti zaradi srčno-žilnih obolenj, ki so v veliki meri povezana z metaboličnim sindromom, za kar 50 % (29).

Prav tako so v raziskavi na ženski populaciji ugotavljali, da imajo telesno neaktivne ženske, ki telovadijo manj kot 1 uro na teden, za 52 % povečano tveganje splošne umrljivosti, dvakrat večjo smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni in za 29 % večje tveganje umrljivosti za rakastimi boleznimi (26). Ta relativna ogroženost je podobna povečani umrljivosti zaradi drugih komponent metaboličnega sindroma kot so hipertenzija, hiperholesterolemija, debelost in kajenje.

Telesna aktivnost pri bolnikih, ki že imajo metabolični sindrom, sovpada s 50 % manjšo ogroženostjo za razvoj koronarne bolezni (27). Prav tako ugotavljajo da imajo ljudje,

ki so sicer družinsko obremenjeni s srčnožilnimi boleznimi, a so telesno dobro zmogljivi, nižji riziko za prezgodnjo smrt, kot tisti s sedečim načinom življenja in brez dejavnikov tveganja za srčno žilne bolezni (30).

Že 120 do 150 minut zmerno intenzivne vadbe na teden lahko značilno zmanjša ogroženost za razvoj metaboličnega sindroma (31). Več vadbe ponuja tudi večjo zaščito pred metaboličnim sindromom. V prospektivni raziskavi so ugotavljali, da zaščita pred metaboličnim sindromom narašča s povečevanjem odmerka telesne vadbe; najbolj zmogljivi so bili najmanj ogroženi zaradi metaboličnega sindroma (32). Na osnovi teh spoznanj se je v zadnjih letih razvilo več priporočil za telesno vadbo. Zadnja, najpogosteje uporabljena, so ameriška nacionalna priporočila, ki jih je leta 2008 izdala ameriška vlada (Preglednica 1,2). Vsebinsko priporočil lahko povzamemo v naslednjih splošnih principih:

- nekaj telesne aktivnosti je bolje kot nič;
- številni zdravstveno ugodni učinki narastejo z povečanjem intenzivnosti, pogostosti in/ali trajanjem telesne aktivnosti;
- zdravstvena korist telesne vadbe daleč presega njen morebitni riziko;
- zdravstvena korist telesne vadbe v veliki meri neodvisna od spola, rase in etnične skupine.

Preglednica 1: Telesna aktivnost, ki ima pomemben učinek na zdravje (povzeto po viru 26)

Table 1:



2 uri in 30 minut (150 minut) zmerno intenzivne aerobne aktivnosti (na primer živahna hoja) vsak teden

ali



1 uro in 15 minut (75 minut) intenzivne telesne vadbe (na primer tek) vsak teden

ali



Ekvivalentna mešanica zmerne in intenzivne aerobne aktivnosti

+



Aktivnosti za krepitev mišic 2 ali več dni na teden vadba večjih mišičnih skupin (noge, boki, hrbet, trebuh, prsni koš, ramenski obroč in roke)

Preglednica 2: Dodatna zdravstvena dobrobit (povzeto po viru 26)
Table 2:

Odrasli naj povečajo telesno aktivnost na :



5 ur (300 minut) vsak teden zmerno intenzivne telesne vadbe

ali



2 uri in 30 minut (150 minut) vsak teden intenzivne aerobne aktivnosti

ali



Ekvivalentno mešanico zmerne in intenzivne telesne vadbe.

+



Aktivnosti za krepitev mišic 2 ali več dni na teden vadba večjih mišičnih skupin (noge, boki, hrbet, trbušni mišični koš, ramenski obroč in roke)

Telesna aktivnost pripomore tudi k obvladovanju psihičnih stresnih odzivov, kot so jeza, depresija, sovražnost, ki prav tako pripomorejo k razvoju metaboličnega sindroma (33).

5.3 ZDRAVO SPANJE

Pomanjkanje spanca naj bi bilo prav tako povezano z razvojem metaboličnega sindroma (34). Krajši čas spanca je povezan z nastankom trebušne debelosti in spremenjeno presnovo glukoze. Možno je, da pomanjkanje spanca spremeni razmerje med leptinom in grelinom, kar naj bi doprineslo k uživanju bolj kalorično goste in z ogljikovimi hidrati bogate hrane. To povezavo opažajo tudi pri bolnikih, ki nimajo nočnih dihalnih pavz. Ogroženost je večja tudi pri delavcih v izmenah (35).

5.4 VZDRŽEVANJE ZDRAVE TELESNE MASE

Uravnotežena prehrana, primerna telesna aktivnost, dobre spalne navade in obvladovanje stresnih situacij pripomorejo k vzdrževanju zdrave telesne mase. Zdrava telesna masa pa ne pomeni samo telesno maso, ki jo okvirimo v tabelo indeksa telesne mase s katero opredeljujemo, kdaj je nekdo pretežak. Zdrava telesna masa pomeni predvsem da so

specifične atelesne mase - maščobna, pusta in vodna - v zdravem območju. Za natančnejšo določitev telesne sestave se uporabljajo analitične tehnike kot sta dvojna rentgenska absorpciometrija (DXA) in bioelektrična impedančna analiza (BIA) ter CT in MR slikanje. V klinični praksi za meritev sestave telesa najpogosteje uporabljamo metodo BIA. V zadnjih letih smo dokaj dobro opredelili problematiko pomanjkanja puste oziroma funkcionalne telesne mase, kar ponazarjamo s pojmom sarkopenija (36). Tako danes poznamo zdravstveno neugodne učinke sarkopenije, ki je pri starostnikih pomembna komponenta sindroma krhkosti in se pri debelih opredeljuje z izrazom sarkopenična debelost (15). Skeletne mišice so namreč primarno mesto za privzem, porabo in skladiščenje glukoze, zato razvoj sarkopenije neposredno poveča insulinsko resistenco (37). Miokini, ki nastajajo ob mišični aktivnosti preko vpliva na delovanje adipokinov iz maščevja še dodatno zavirajo razvoj insulinske resistence (37, 38, 39). Zato med terapevtske strategije preventivne in terapije metaboličnega sindroma spada tudi povečanje telesne mišične mase (40). Zdravstvena problematika sarkopenije, krhkosti in sarkopenične debelosti torej presega obravnavo debelosti samo glede na indeks telesne mase in zahteva kompleksno medicinsko obravnavo. Ta drugačen pogled na telesne mase potrjuje tudi razvoj področja t.i. »reverzne epidemiologije« in pogled na debelost s stališča takoimenovanega »paradoksa debelosti« (41). Zato obravnava debelosti in tudi posledična preventiva metaboličnega sindroma spada v roke pacientovega osebnega zdravnika, ki ima na voljo tim strokovnih sodelavcev (dietetik, kineziolog ali fizioterapevt, medicinska sestra, psiholog). Dober primer obravnave debelosti v okviru zdravstvenega varstva predstavlja primer družinske obravnave debelosti, kaj je v svoje doktorskem delu opredelila Milena Kovač Blaž (41). Način družinske obravnave debelosti v ambulanti osebnega zdravnika verjetno trenutno predstavlja tudi optimalen model za preventivo in terapijo posledic metaboličnega sindroma v Sloveniji.

6 SKLEP

Nefarmakološki ukrepi so v prvi vrsti namenjeni vzdrževanju zdrave sestave telesa, preprečujejo kopičenje maščobnega tkiva in zavirajo propadanje funkcionalne mase telesa. Predstavljajo tako preventivo pred razvojem metaboličnega sindroma, kot tudi paralelno terapevtsko pot pri njegovem obvladovanju.



7 LITERATURA

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-36.
- Lovre D, Mauvais-Jarvis F. Trends in Prevalence of the Metabolic Syndrome. *JAMA* 2015; 314: 950.
- Hoang KC, Le TV, Wong ND. The metabolic syndrome in East Asians. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2: 276-82.
- Mlekuš Kozamernik K., Kroker Kogoj T. s sod. Metabolični sindrom – od patofiziologije do klinične prepoznave. *Farm vestn* 2014; 65: 207–220.
- Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk in PCOS. *Curr Diab Rep* 2007; 1: 66-73.
- Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 697-706.
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-1049.
- Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94: 206-218.
- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, et al. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276-2283.
- Abernethy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood : distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with c polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941; 73: 173-182.
- Delano MJ, Moldawer LL. The Origins of Cachexia in Acute and Chronic Inflammatory Diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 69–81.
- Inui A, Meguid MM. Cachexia and obesity: two sides of one coin? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 395-399.
- Lee J, Hong Y, Shin HJ et al. Association of sarcopenia and sarcopenic obesity with metabolic syndrome considering both muscle mass and muscle strength. *J Prev Med Public Health* 2016; 49: 35-44.
- Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693-700.
- How Can Metabolic Syndrome Be Prevented? <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ms/prevention>. Dostop: 19-04-2016.
- Yoneda M, Yamane K, Jitsuiki K, et al. Prevalence of metabolic syndrome compared between native Japanese and Japanese-Americans. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 518-522.
- Mattei J, Bhupathiraju S, Tucker KL. Higher adherence to a diet score based on American Heart Association recommendations is associated with lower odds of allostatic load and metabolic syndrome in Puerto Rican adults. *J Nutr* 2013; 14: 1753-1759.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1268-1274.
- Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 343: d4488.
- Liu L, Wang Y, Lam KS, et al. Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; 8: 89-98.
- Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 204-9.
- Rotovnik Kozjek N, Knap B, Mlakar-Mastnak D. Priročnik športne klinične prehrane. Olimpijski komite Slovenije, Ljubljana 2015.
- Best Diets - US News Health - US News & World Report. <http://health.usnews.com/best-diet>. Dostop: 09-04-2016.
- Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56: 2655-67.
- Physical Activity and Health. <http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/health/index.html>. Dostop: 9.4.2016.
- Broekhuizen LN, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Physical activity, metabolic syndrome, and coronary risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 209-217.
- Lee J, Hong Y, Shin HJ et al. Association of sarcopenia and sarcopenic obesity with metabolic syndrome considering both muscle mass and muscle strength. *J Prev Med Public Health* 2016; 49: 35 -44.
- Press V1, Freestone I, George CF. Physical activity: the evidence of benefit in the prevention of coronary heart disease. *VQJM* 2003; 96: 245-51.
- Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Physical activity and health: the benefits of physical activity. <http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/pa-health/index.htm>. Dostop: 09-04- 2016.
- Ardies CM. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 2002; 42: 143-157.
- Shuval K, Finley CE, Chartier KG, et al. Cardiorespiratory Fitness, Alcohol Intake, and Metabolic Syndrome Incidence in Men. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 2125–2131.
- Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med* 2007; 34: 240-252.
- Kawada T, Otsuka T. Effect of shift work on the development of metabolic syndrome after 3 years in Japanese male workers. *Arch Environ Occup Health* 2014; 69: 55-61.
- Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, et al. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep*. 2008; 31: 635-643.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412–423.
- Klip A, Pâquet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care* 1990; 13: 228-243.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 13-18.
- Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 69E-77E.
- Soeters PB, Sobotka L. The pathophysiology underlying the obesity paradox. *Comment on Nutrition*. *Nutrition* 2012; 28: 613-5.
- Kovač Blaž M, Švab I. A Multidisciplinary Approach to Treating Obesity in a Community Health Centre. *Slovenian Journal of Public Health*; 54: 252–258.

Dobro počutje za srce in dušo

VISOKI
ODMERKI

Identično
učinkovanje –
manj neželenih
učinkov*



Prehransko dopolnilo



Zdravilo rastlinskega izvora

Omega-3 za srce in možgane

Poseben prispevek za srce, možgane in normalne vrednosti maščob v krvi

- ✔ Vsebuje 800 mg maščobnih kislin omega-3 iz visoko prečiščenega olja hladnovodnih rib, preizkušenega glede škodljivih snovi
- ✔ S 30 mg koencima Q10 in vitaminom D in E
- ✔ Brez vonja in okusa zaradi kasnejšega sproščanja

Naravno do več veselja do življenja

Pomaga pri blagih depresivnih stanjih, kot so slaba volja, izguba interesa, pomanjkanje zagona ali živčni nemir

- ✔ Veliki odmerki najvišje kakovosti
- ✔ Dobro prenašanje
- ✔ Ne povzroča odvisnosti
- ✔ Hitro učinkovanje

www.dr-boehm.si

Dr. Böhm®: Kakovost iz Avstrije – proizvedeno v skladu z najvišjimi farmacevtskimi standardi

Samo za strokovno javnost

*Učinkovitost šentjánzveke in antidepresivov v primerjavi s placebom. Vir: Linde K et al.; Ann Fam Med 2015; 13: 69–79.

Sestava: 1 kapsula vsebuje 425 mg suhega kvantit. ekstrakta zeli šentjánzveke (*Hypericum perforatum* L., herba), (3,5-6:1), ki ustreza 400-1300 µg celokupnih derivatov hipericina. Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo rastlinskega izvora za kratkotrajno zdravljenje simptomov blagih depresivnih stanj pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Odrasli: 1-2 kapsuli/dan v dveh odmerkih (1 zjutraj in 1 zvečer). Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Kapsulo se vzame med jedjo, pogotne celo, brez žvečenja in z obilo tekočine. Tajanje uporabe: redno, 6 tednov. Učinek nastopi postopoma po 4 tednih uporabe. Če se simptomi poslabšajo ali po 6 tednih jemanja ne izboljšajo, je nujen posvet z zdravnikom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na šentjánzveko ali katerokoli pomožno snov. Sočasna uporaba ciklosporina, takrolimusa za sistemsko uporabo, amprenavira, indinavira in drugih zaviralcev proteaz, irinotekana ter varfarina in drugih kumarinov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Med uporabo se je treba izogibati intenzivnemu izpostavljanju UV svetlobi. **Interakcije:** • Učinkovine s presnovo preko CYP3A4/2C9/2C19 ali glikoproteina P (npr. amitriptilin, feksofenadin, benzodiazepini, metadon, simvastatin, digoksin, ivabradin, verapamil, finasterid): previdnost zaradi znižanja njihovih plazemskih koncentracij. • Peroralni kontraceptivi: uporabiti dodatno kontracepcijo, ker pride do znižanja plazemskih koncentracij, kar povzroči pogostejše vmesne krvavitve in zmanjšano zanesljivost zaščite. • Pred kirurškimi posegi: prveriti možnost interakcij s splošnimi ali lokalnimi anestetiki. • Povečana dejavnost encimov se normalizira v enem tednu po prenehanju jemanja zdravila. • Antidepresivi, npr. z zaviralci ponovnega prevzema serotonina (npr. sertralin, paroksetin, nefazodon), buspiron ali triptani: lahko se okrepijo serotoninski učinki. **Neželeni učinki:** neznan pogostnost: nemir, alergijske kožne reakcije, prebavne težave, fototoksične reakcije, utrujenost. **Imetnik dovoljenja za promet:** Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH, Avstrija. Način izdaje zdravila: BRP. Datum zadnje revizije besedila: 8. 8. 2014

MULTIPLA SKLEROZA

MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Saša Šega Jazbec, dr. med.,

*UKC Ljubljana, Nevrološka klinika
Klinični oddelek za bolezni živčevja
Zaloška 2, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

sasa.sega@kclj.si

1 EPIDEMIOLOGIJA IN PATOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša avtoimunska in demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja. Prvi simptomi MS se najpogosteje pojavijo med 20. in 40. letom (1). Ženske zbolijo za MS pogosteje kot moški, razmerje med spoloma je 2:1 (2). Na svetu je približno 2,5 milijona obolelih za MS (3). V Sloveniji ocenjujemo, da je obolelih za MS približno 2500.

Vzrok MS še vedno ni znan. Vemo pa, da so za nastanek MS pomembni vplivi iz okolja in dedni dejavniki. Pri genetsko predisponiranem osebkju najverjetneje vpliv iz okolja (virus ali drug agens) sproži avtoimunski odziv proti mielinu in posledično okvaro mielinskih ovojnica, oligodendrocitov in aksonov. Pogostnost obolevanja za multiplo sklerozo narašča z oddaljenostjo od ekvatorja in je pogostejša v severnih deželah. Zadnja leta si raziskovalci ta pojav razlagajo z manjšo izpostavljenostjo soncu na severu in posledično nižjimi serumskimi nivoji vitamina D, ki naj bi imel zaščitno vlogo pri nastanku MS (4, 5)

Patološka značilnost MS so demielinizacijski plaki, ki so razsejani po vsem osrednjem živčevju (6). Mielinske ovojnice skrbijo za hitro prevajanje živčnih impulzov po živčnih vlaknih. V demielinizacijskih plakih so poleg okvarjenih mie-

POVZETEK

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša avtoimunska bolezen osrednjega živčevja. Bolezen ponavadi začne med 20. in 40. letom starosti. Glede na potek bolezni delimo MS v recidivno-remitentno, sekundarno in primarno progresivno MS. Ker so pri MS demielinizacijski plaki razsejani po vsem osrednjem živčevju, so bolezenski znaki in simptomi številni in variabilni. Najpogostejši so senzorični simptomi, pareze, motnje vida, motnje ravnotežja in hoje, motnje mokrenja. Zdravljenje multiple skleroze delimo na simptomatsko, zdravljenje zagonov bolezni in na imunomodulatorno zdravljenje. S simptomatskim zdravljenjem lajšamo spastičnost, utrudljivost, motnje mokrenja, bolečine, depresijo. S kortikosteroidi skrajšamo trajanje zagonov bolezni. Recidivno-remitentno MS upočasnimo z imunomodulatornimi zdravili, ki zmanjšajo število zagonov bolezni in demielinizacijskih lezij v možganih ter s tem upočasnijo napredovanje invalidnosti.

KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, imunomodulatorna zdravila

ABSTRACT

Multiple sclerosis is the most common autoimmune disease of the central nervous system (CNS). Disease usually begins between the ages of 20 and 40. The clinical course can be relapsing-remitting, secondary progressive or primary progressive. Because areas of focal demyelination are disseminated throughout the CNS, the symptoms and signs of multiple sclerosis vary and are numerous. Most common symptoms are paraesthesiae, weakness, blurred vision, bladder symptoms, gait and balance disorders. Treatment of multiple sclerosis can be divided into symptomatic treatment, treatment of relapses and immunomodulatory treatment. Symptomatic treatment relieves spasticity, fatigue, bladder dysfunction, pain, depression. Corticosteroids are used for treatment of relapses. Immunomodulatory drugs by decreasing the number of relapses and brain lesions, slow down the disability progression in relapsing-remmiting MS.

KEYWORDS:

multiple sclerosis, immunomodulatory drugs

ALI STE VEDELI?

- Bolniki z multiplo sklerozo imajo nižje serumske nivoje vitamina D kot zdravi ljudje.
- Ženske obolevajo za multiplo sklerozo pogosteje kot moški.
- Leta 1993 je FDA odobrila prvo zdravilo, ki upočasni potek multiple skleroze, interferon beta-1b.
- Ocrelizumab je prvo zdravilo, ki je v kliničnih študijah upočasnilo napredovanje napredujoče multiple skleroze.

linskih ovojníc vidni tudi vnetni infiltrati in okvara aksonov. V začetku bolezni v možganih prevladuje predvsem vnetni proces, z leti trajanja bolezni pa začne prevladovati degenerativni proces, kjer je v ospredju propad aksonov in napredovanje možganske atrofije.

2 KLINIČNA SLIKA MULTIPLE SKLEROZE

Glede na potek bolezni delimo MS na recidivno-remitentno MS, sekundarno napredujočo MS in primarno napredujočo MS.

Recidivno-remitentna MS je najpogostejša oblika MS, na začetku bolezni jo ima 80-85 % vseh obolelih (7, 8). Bolezen poteka v zagonih, ki so definirani kot pojav novih ali poslabšanje že prisotnih starih simptomov, ki traja vsaj 24 ur (9). Najpogostejši znaki in simptomi v času prvega zagona so: pareza enega ali več udov, vnetje vidnega živca, parestezije, dvojne slike, motnje ravnotežja in motnje mokrenja (8). Ko se pri nekem bolniku prvič pojavijo simptomi sumljivi za zagon MS, govorimo o **klinično izoliranem sindromu**. Po zagonu lahko pride do popolnega ali delnega izboljšanja stanja. Med posameznimi zagoni je bolnikovo stanje stabilno. Bolniki imajo povprečno 1.5 zagonov letno (9). Z leti trajanja bolezni se pogostnost zagonov zmanjšuje, po zagonih pa pogosteje ostanejo trajne okvare, ki prispevajo k vse večji invalidnosti.

Sekundarno-napredujočo MS razvije 50-70 % bolnikov z recidivno-remitentno MS po več letih trajanja bolezni (7). Pri bolnikih se stanje počasi slabša tudi med zagoni bolezni.

Primarno-napredujočo MS ima 10-20 % bolnikov (7, 10). Bolezen ne poteka v zagonih, ampak se bolnikom stanje počasi slabša od samega začetka bolezni. Ti bolniki najprej opazijo motnje hoje, hoja se počasi slabša.

Glede na to, da so demielinizacijski plaki pri MS lahko razsejani po vsem osrednjem živčevju, so znaki in simptomi MS številni in zelo različni. Na začetku bolezni so nevrološki simptomi in znaki prisotni lahko le v času zagona, med zagoni so bolniki asimptomatski ali pa navajajo le povečano utrudljivost. Po več letih trajanja bolezni ima večina bolnikov istočasno prisoten cel spekter znakov in simptomov: motorične in senzorične simptome, motnje vida, motnje koordinacije, sfinkterske in kognitivne motnje, motnje razpoloženja, povečano utrudljivost.

Po 10 letih trajanja bolezni približno ena tretjina vseh bolnikov z MS pri hoji potrebuje enostransko podporo, po 30 letih je takih bolnikov 83 % (12).

Z leti trajanja bolezni je pri bolnikih invalidnost vse večja. Za oceno stopnje prizadetosti uporabljamo lestvico EDSS (**Expanded Disability Status Scale**) (13), kjer ocena 0 pomeni odsotnost nevroloških izpadov oz. normalen nevrološki status, ocene do 5,5 samostojno pokretnost brez pripomočkov ali podpore, ocena 6,0 pokretnost s pomočjo enostranske podpore, ocena 6,5 pokretnost s pomočjo obojestranske podpore, pri oceni EDSS $\geq 7,0$ pa so bolniki vezani na invalidski voziček. Ocena 10 pomeni smrt zaradi bolezni.

3 DIAGNOZA MULTIPLE SKLEROZE

Diagnozo multiple skleroze postavimo na podlagi dokaza razsoja lezij v osrednjem živčevju v času in prostoru. Če je imel bolnik 2 zagona bolezni, v času katerih je imel znake okvare 2 različnih delov osrednjega živčevja, to pomeni razsoj lezij v času in prostoru in lahko diagnozo MS postavimo zgolj na podlagi klinične slike, če so druga verjetnejša bolezenska stanja izključena. Da lahko začnemo bolnike zdraviti že ob pojavu prvih simptomov, si pri postavitvi diagnoze pomagamo z McDonaldovi kriteriji (9), še bolj pa z revidiranimi McDonaltonovi kriteriji (14, 15), ki omogočajo dokaz razsoja lezij v času in prostoru z magnetno resonančnim slikanjem (MR) glave. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo še s pregledom likvorja in vidnimi



evociranimi potenciali. Pri preiskavi vidnih evociranih potencialov lahko najdemo upočasnjeno prevajanja živčnih impulzov po demieliniziranih živčnih vlaknih vidnih poti. Pri pregledu likvorja, ki ga dobimo z lumbalno punkcijo, lahko najdemo vnetne spremembe: zvečano število celic in oligoklonalne trakove, ki so pozitivni pri 75-85 % bolnikov z MS (16).

4 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza je še vedno neozdravljiva bolezen, lahko pa lajšamo simptome bolezni, s kortikosteroidi skrajšamo trajanje zagona bolezni in z imunomodulatornimi zdravili upočasnimo njen potek.

4.1 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

S simptomatskim zdravljenjem lahko bolnikom z MS in njihovim svojcem pomembno izboljšamo kvaliteto življenja. **Spastičnost** zdravimo s fizioterapijo in zdravili baklofenom in tizanidinom. **Utrudljivost** je eden najpogostejših in za bolnike eden najbolj motečih simptomov. Farmakološko jo zdravimo z amantadinom. **Motnje mokrenja** so posledica motenega praznenja mehurja ali motenega zadrževanja seča. Pri motnjah praznenja mehurja so indicirane čiste intermitentne samokateterizacije. Motnje zadrževanja seča so posledica hiperrefleksije detruzorja in jih zdravimo z antimuskariniki: tolterodinom, propiverinom ali z β -3 adrenergičnim agonistom mirabegronom. **Erekttilno disfunkcijo** zdravimo z inhibitorji fosfodiesteraze. **Paroksizmalne simptome** MS zdravimo s karbamazepinom, **nekontrolirane napade joka in smeha** z amitriptilinom. **Depresijo** zdravimo predvsem s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina, **nevropatsko bolečino** zdravimo s pregabalinom, s karbamazepinom in gabapentinom.

4.2 ZDRAVLJENJE ZAGONOV BOLEZNI

Zagone zdravimo z infuzijami kortikosteroidov (metilprednizolonom), ki nekoliko pospešijo popraviljanje simptomov v času zagona bolezni in tako skrajšajo trajanje zagona, nimajo pa dolgoročnega vpliva na sam potek bolezni (17). Shema, ki se najpogosteje uporablja za zdravljenje zagonov, je metilprednizolon 1 g dnevno v intravenski infuziji 3 do 5 dni.

4.3 IMUNOMODULATORNO ZDRAVLJENJE

Z imunomodulatornimi zdravili zdravimo klinično izoliran sindrom in recidivno-remitentno MS. Imunomodulatorna zdravila zmanjšajo pogostnost zagonov bolezni, zmanjšajo število lezij vidnih na MR slikah možganov in s tem upočasnijo napredovanje invalidnosti. Zagoni bolezni so odraz vnetnega procesa v možganih. Na začetku bolezni prevladuje vnetni proces z demielinizacijo, s trajanjem bolezni pa vse bolj prevladuje degenerativni proces s propadom nevronov in napredovanjem možganske atrofije. Degenerativnega procesa še ne znamo ustaviti.

Imunomodulatorna zdravila za zdravljenje recidivno-remitentne MS prvega izbora so interferon β , glatiramer acetat, teriflunomid in dimetil fumarat. Z izjemo dimetil fumarata z vsemi naštetimi zdravili zdravimo tudi klinično izoliran sindrom.

Interferon β in **glatiramer acetat** si morajo bolniki injicirati v podkožje ali v mišico enkrat ali večkrat tedensko. Glavni neželeni učinki interferona β so gripozni simptomi v prvih tednih zdravljenja in reakcije na mestu injiciranja, porastejo lahko tudi jetrni encimi. Glatiramer acetat je najbolj varno od vseh imunomodulatornih zdravil in razen reakcije na mestu injiciranja in distrofije podkožnega maščevja skoraj nima drugih neželenih učinkov. Obe zdravili zmanjšata število zagonov za približno 30 % (18, 19).

Teriflunomid in dimetil fumarat sta novi peroralni zdravili prvega izbora. Teriflunomid blokira encim dihidroorotatno dehidrogenazo, ki je ključen za zorenje limfocitov. V kliničnih študijah je teriflunomid v dnevnem odmerku 14 mg zmanjšal število zagonov za 31 %, napredovanje invalidnosti za 30 % in zmanjšal število aktivnih lezij in vseh lezij na MR slikah možganov (20). Najpogostejši neželeni učinki teriflunomida so diareja, blag porast koncentracije jetrnih encimov in blago izpadanje in stanjšanje las (20).

Dimetil fumarat deluje na imunski sistem s tem, da vzpodbuja izločanje protivnetnih mediatorjev in zmanjša oksidativni stres ter s tem zaščiti živčne celice pred trajno okvaro. Klinične študije so pokazale, da fumarat v odmerku 240 mg dvakrat dnevno v primerjavi s placebom zmanjša število zagonov za več kot 40 %, zmanjša število aktivnih lezij, vidnih na MR slikah možganov in upočasnjuje napredovanje invalidnosti (21). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s fumaratom so gastrointestinalni simptomi (driska, slabost, bolečine v trebuhu) in rdečica z občutkom vročine, ki se pojavi pri 40 % bolnikov. Ti simptomi so najizrazitejši v prvem mesecu zdravljenja, nato pa se njihova intenziteta

zmanjšuje. Zmanjša se lahko tudi število limfocitov, porastejo lahko koncentracije jetrnih encimov.

Če imajo bolniki kljub zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili prvega izbora znake aktivnosti bolezenskega procesa (zagone bolezni in/ali aktivne lezije na MR slikah možganov) ali v primeru malignega poteka bolezni, so indicirana imunomodulatorna zdravila drugega izbora. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora so natalizumab, fingolimod in alemtuzumab.

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti adhezivni molekuli α 4-integrinu, ki se nahaja na endoteliju krvnih žil in omogoča prehod vnetnim celicam preko možgansko-krvne pregrade v osrednje živčevje. V klinični študiji je natalizumab zmanjšal število zagonov bolezni v primerjavi s placebom za 68 % in tveganje za napredovanje invalidnosti za 42 % (22). Zdravilo se daje v intravenskih infuzijah vsake 4 tedne. Glavni neželeni učinek je povečano tveganje za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, ki je oportunistična okužba možganov z JC virusom in ki lahko povzroči hudo trajno prizadetost ali celo smrt.

Fingolimod je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P1) na limfocitih. Fingolimod z vezavo na S1P1 receptor inhibira migracijo limfocitov iz limfatičnih tkiv v periferno cirkulacijo in osrednje živčevje. V klinični študiji je fingolimod v odmerku 0,5 mg dnevno per os znižal število zagonov bolezni v primerjavi s placebom za 54 %, upočasnil napredovanje invalidnosti in zmanjšal število novih lezij T2 in s kontrastom obarvanih lezij na MR (23). Glavni neželeni učinki fingolimoda so prehodni padec srčne frekvenca po prvem odmerku, prehodne motnje srčnega prevajanja, pogostejše okužbe, porast jetrnih encimov, porast krvnega tlaka, limfopenija in možen pojav makularnega edema. Zaradi padca srčne frekvenca po prvem odmerku je potrebno bolnika po prvem odmerku 6 ur monitorirati.

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD52, ki se nahaja na limfocitih in monocitih. V klinični študiji je alemtuzumab za 71 % zmanjšal napredovanje invalidnosti in za 74% zmanjšal število zagonov bolezni v primerjavi z interferonom β (24). Zdravilo se daje v obliki intravenskih infuzij 5 dni zapored prvo leto in v drugem letu 3 dni zapored. Alemtuzumab je doslej najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje MS, ki pa ima lahko zelo resne neželene učinke. Pri približno 20 % bolnikov se po nekaj mesecih ali celo več letih pojavijo sekundarne avtoimunske bolezni, ki so verjetno posledica postopne imunske rekon-

stitucije oz. okrevanja limfocitov B pred regulatornimi limfociti T. Najpogostejša je bazedovka, ki se pojavi pri 20 % bolnikov, imunska trombocitopenična purpura pri 3 % in glomerulopatija pri 0,4 % (25). Pogoste so tudi z infuzijo povezane reakcije: urtikarija, glavobol, gripozni simptomi. Pojav teh reakcij lahko zmanjšamo z uporabo kortikosteroidov, antihistaminikov in paracetamola pred infuzijo alemtuzumaba. Pogostejši so tudi infekti.

5 SKLEP

V zadnjih letih smo dobili veliko novih zdravil, ki upočasnijo recidivno-remitentno MS. Veliko zdravil omogoča individualen pristop k zdravljenju. Vsako zdravilo ni primerno za vsakega bolnika. Za napredujoče oblike MS kot sta primarno napredujoča MS in sekundarno napredujoča MS zaenkrat še nimamo zdravil, ki bi upočasnila napredovanje bolezni, je pa v teku vedno več kliničnih študij, v katerih preskušajo vpliv zdravil tudi na te oblike bolezni.

6 LITERATURA

1. Whitaker JN, Mitchell W. *Clinical features of multiple sclerosis*. V: Raine CS, McFarland HF, Tourtelotte WW, ed. *Multiple sclerosis. Clinical and pathogenetic basis*. London: Chapman & Hall, 1997; str.3-19.
2. Sadovnick AD, Ebers GC. *Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview*. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 17-29.
3. *Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators*. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet* 2015; 386(9995):743-800.
4. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. *Vitamin D and multiple sclerosis*. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 599-612.
5. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM et al. *Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci* 2013; 324(1-2): 10-16.
6. Lassmann H. *Pathology of multiple sclerosis*. V: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, ur. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1999. str. 323-58.
7. Matthews B. *Symptoms and signs of multiple sclerosis*. V: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H ur. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998. str. 145-190.



8. McAlpine D, Lumsden CE, Acheso ED. *Multiple sclerosis: A reappraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121–127.
10. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC, Soelberg-Sorenson P, Abramsky O, Kesselring J, et al. *Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines*. *European Journal of Neurology* 1999; 6 Suppl 1: 1-35.
11. Vollmer TL. *Multiple sclerosis: The disease and its diagnosis*. V: van der Noort S, Holland NJ, ed. *Multiple sclerosis in clinical practice*. New York: Demos Medical Publishing; 1999. str. 1-22.
12. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W., Baskerville J, Ebers GC. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability*. *Brain* 1989; 112 (1): 133–146.
13. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. *Ann. Neurol* 2005; 58 (6): 840–846.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria*. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
16. Link H, Huang YM. *Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness*. *J Neuroimmunol* 2006; 180(1–2): 17–28.
17. Barnes D. *Treatment of acute relapses*. In: Hawkins CP, Wolinsky JS eds. *Principles of Treatment in Multiple Sclerosis*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000: 14-22.
18. *The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group*. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
19. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. *The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*. *Neurology* 1995; 45(7): 1268-1276.
20. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. *A placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: clinical efficacy and safety outcomes*. *Mult Scler* 2010; 16(Suppl 10): S23.
21. Kappos L, Miller DH, MacManus DG et al. *BG00012, a novel oral fumarate, is effective in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2006; 12(Suppl 1): S85.
22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
23. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
24. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829-1839.
25. Coles AJ, Cox E, Vladic A et al. *Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial*. *Neurology* 2012; 78: 1069-78.

MIŠIČNE DISTROFIJE

MUSCULAR DYSTROPHIES

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Janez Zidar, dr. med.

Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

janez.zidar@kclj.si

1 UVOD

Mišične distrofije (MD, distrofija je grška beseda, ki pomeni slabo prehranjenost) so ena od skupin dednih bolezni skeletnih mišic. Klinično, genetsko in biokemično so raznovrstne, skupen pa jim je biopsijski distrofični vzorec – propadanje mišičnine, ki jo nadomeščata maščevje in vezivo (1). Značilna zanje je napredujoča mišična šibkost udov, trupa in obraza. Pri posamičnih boleznih pa so lahko prizadete tudi druge mišice, npr. dihalne, srčna ali požiralne. Zelo redko so zajeti tudi drugi organi ali tkiva – možgani, notranje uho, oči, endokrine žleze in koža. Posamične oblike bolezni se močno razlikujejo glede starosti ob začetku, stopnje prizadetosti, hitrosti napredovanja, vrste zapletov in prognoze. Z razvojem molekularne genetike se je izkazalo, da so posamezne MD mnogo številnejše, kot se je zdelo prej, in da mutacije v istem genu lahko povzročijo povsem različne bolezenske fenotipe. Bolezenski mehanizmi so s tem bolje razumljeni, kar je osnova za razvoj zdravil, katerih delovanje cilja na povsem nove molekulske tarče. Z novimi simptomatskimi načini zdravljenja pa se je izboljšal tudi naravni potek bolezni in izboljšalo preživetje (2–4). Mnoge oz. večino glavnih MD so prepoznali evropski in ameriški zdravniki konec 19. stoletja. Obliko mišične di-

POVZETEK

Mišične distrofije so ena od bolezenskih skupin dednih bolezni skeletnih mišic. Skupen jim je patohistološki vzorec propadanja mišičnine in njenega nadomeščanja z maščevjem in vezivom. Klinično, biokemično in genetsko so raznovrstne. Njihova glavna značilnost je napredujoča mišična šibkost, nekaterim boleznim pa so pridruženi še prizadetost srca ter drugih organov in tkiv. Posamične bolezni razlikujemo na osnovi starosti ob začetku, stopnje prizadetosti, hitrosti napredovanja, vrste zapletov in prognoze. Novejše delitve upoštevajo še celično lokacijo in funkcijo poškodovane beljakovine. Poškodbe beljakovin s podobno lokacijo in funkcijo praviloma povzročijo podobne bolezenske fenotipe. Zdravljenje je v glavnem simptomatsko. Najbolj izboljša kvaliteto življenja in njegovo trajanje zdravljenje dihalnih težav in srčnih bolezni. Specifično oz. vzročno zdravljenje je v glavnem šele v povojih. Edino registrirano zdravilo je zaenkrat ataluren za zdravljenje Duchennove mišične distrofije.

KLJUČNE BESEDE:

mišična distrofija, razvrščanje, klinične značilnosti, zdravljenje

ABSTRACT

Muscular dystrophies are one of several groups of hereditary diseases of skeletal muscles. They share the same pathophysiologic pattern of muscle tissue destruction and its replacement by fat and fibrous tissues. Clinically, biochemically, and genetically they differ substantially. Their main clinical characteristic is progressive muscle weakness. Some of them may also present with the affection of the heart and other organs or tissues. Individual diseases are diagnosed on the basis of age at onset, the degree of affection, rate of progression, type of complications, and prognosis. New classification takes into account also the location and function of the affected protein. Injured proteins with similar cell location and function give rise to similar clinical phenotypes. Treatment is mainly symptomatic. The quality of life and survival are mainly improved by treating respiratory and heart problems. Specific or causal pharmacological treatments are in their very early phase of development. The only registered



drug is currently ataluren for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

KEYWORDS:

muscular dystrophy, classification, clinical characteristics, treatment

strofije, ki nosi ime po Duchennu in jo je le-ta opisal leta 1868, sta v resnici pred njim prepoznala že Gaetano Conte (leta 1836) in Meryon (leta 1851). Celo stoletje za tem pa se, razen kliničnih opisov novih in novih bolezni, ni zgodilo nič pomembno novega. Razvrščanje MD je temeljilo na opisu klinične slike in tipične starosti ob začetku. Pravo revolucijo na tem področju pa je povzročila tehnologija DNA oz. molekularna genetika. Razvrščanje bolezni sedaj ne temelji več zgolj na klinični sliki in starosti ob začetku, ampak tudi na načinu dedovanja in vrsti genetske napake (Preglednica 1); celo področje je s tem v resnici dobilo pravo znanstveno osnovo. Bolezenskih procesov v podrobnostih, kar je gotovo osnova za zdravljenje, kljub temu večinoma še ne razumemo (5).

V prispevku ne opisujem klinične slike posameznih bolezni, omejujem se na nekaj njihovih skupnih značilnosti oz. na nekaj najpogostejših oblik. Na kratko predstavljam njihovo patogenezo oz. hipoteze o njej. Slednje utegne biti za farmacevta zanimivejše od prvega.

ALI STE VEDELI?

- MD so klinično, genetsko in biokemično raznovrstne bolezni. Skupen jim je biopsijski distrofični vzorec: propadanje mišičnine in njeno nadomeščanje z maščevjem in vezivom.
- MD klasično razvrščamo glede na klinično sliko (predvsem starost ob začetku, vzorec mišične šibkosti, vrsta dedovanja) v zadnjih letih pa tudi glede na vrsto genetske napake.
- Kljub velikemu napredku molekularne genetike, zaradi česar bolje razumemo naravo MD, je pomoč bolnikom še vedno v glavnem usmerjena v podporno in fizikalno zdravljenje ter v zdravljenje bolezenskih zapletov.
- Sodobno razvrščanje MD upošteva tudi celično lokacijo in funkcijo poškodovane beljakovine. Glavne vrste slednjih so: beljakovine, ki sestavljajo zunajcelični matriks, in z njimi povezane beljakovine zunanje celične membrane, encimi, s sarkolemo. (membrano mišične celice) povezane beljakovine, beljakovine jedrne membrane in redke druge, ki jih v naštetih skupine ne moremo uvrstiti.

Preglednica 1: Razvrstitev mišičnih distrofij. Naštete so glavne bolezenske skupine ali posamezne bolezni, način dedovanja (AD – avtosomsko dominantno, AR – avtosomsko recesivno, X – vezano na kromosom X; MD – mišična distrofija), število za zdaj poznanih genov in celična lokacija spremenjenih beljakovin.

Table 1: Diagnostic categories of muscular dystrophies. Listed are main disease groups or individual diseases, mode of inheritance (AD – autosomal dominant, AR – autosomal recessive, X – X chromosome linked; MD – muscular dystrophy), number of up to now known genes, and cell location of mutated proteins.

Vrsta mišične distrofije	Način dedovanja	Število znanih prizadetih genov	Celična lokacija okvare in funkcija beljakovine
Medeničnoramenske	AD in AR	več deset različnih genov	sarkolemske beljakovine, beljakovine zunajceličnega matriksa, beljakovine jedrnih ovojnic, beljakovine krčljivostnega aparata
Facioskapulohumeralna	AD	dva gena	beljakovini celičnega jedra
Emery-Dreifuss	AD, AR in X	šest genov	beljakovine jedrnih ovojnic
Kongenitalne	tipično AR	več 10 različnih genov	encimi, beljakovine zunajceličnega matriksa, beljakovina endoplazmatskega retikuluma
Miotonični distrofiji	AD	dva gena	encima
Okulofaringealna	AD in AR	en gen	neznana
Duchennova in Beckerjeva	X	en gen	strukturna beljakovina
Distalne	AD in AR	mnogi geni	beljakovine krčljivostnega aparata, sarkolemske beljakovine

2 EPIDEMIOLOGIJA

Najpogostejša oblika MD v otroštvu je Duchennova MD. Njena pojavnost je približno 8 do 10/100 000 dečkov. Pojavnost alelne oblike te bolezni, Beckerjeve MD, je nekaj manjša in znaša 7/100 000 dečkov. V odrasli dobi je najpogostejša miotonična distrofija (10/100 000 prebivalcev), sledi pa facioskapulohumeralna MD (3/100 000 prebivalcev) (6). Med medeničnoramenskimi MD so avtosomsko recesivno podedovane oblike mnogo pogostejše kot avtosomsko dominantne. Le nekaj od njih v resnici vidimo večkrat (5). Zelo raznolika je tudi skupina kongenitalnih MD, njihova pojavnost pa je odvisna od geografske regije (5) in v splošnem ni velika.

3 KLINIČNA SLIKA

Znake MD ima lahko že novorojenček, zanj pa lahko zboli človek v katerikoli starosti. V splošnem, kar pove že ime, se najbolj zgodaj, ob rojstvu ali v prvih mesecih po njem, pojavijo kongenitalne MD. Duchennova in mnoge oblike medeničnoramenskih MD se pokažejo zgodaj v otroštvu ali v adolescenci. Navadno že po tem, ko otrok shodi. Za blažjimi oblikami medeničnoramenskih MD ter za miotonično in facioskapulohumeralno MD pa večinoma zbolijo odrasli. Najznačilnejši bolezenski znak je mišična šibkost. Vzorec mišične šibkosti lahko pomaga razlikovati med posameznimi MD, lahko pa je tudi bolezensko specifičen (1). Slednje npr. velja za facioskapulohumeralno in okulofaringealno MD. Praviloma je mišični šibkosti pridružena njihova usahllost. Redkeje se zgodi nasprotno, mišice so čezmerno razvite; lahko pa pri posameznem bolniku najdemo oboje. Vzrok čezmerno razvitih mišic je navadno nadomeščanje mišičnine z maščevjem in vezivom. Za miotonično distrofijo je značilna miotonija. Izraz uporabljamo za posebno vrsto mišične otrdelosti, ki nastane zaradi upočasnjenega sproščanja skrčenih mišic, npr. počasno odpiranje pesti po njenem stisku. Pogoste so zatrditve sklepov, ki so največkrat posledica mišične šibkosti. Skolioza (vstran ukrivljena hrbtenica) je pogosta pri otrocih, vezanih na invalidske vozičke, imajo jo pa lahko tudi še hodeči, vendar redkeje. Hitrost napredovanja bolezni se močno razlikuje in je odvisna predvsem od stopnje škodljivosti po-

samezne mutacije v določenem genu. Večina bolnikov s kongenitalno MD nikdar ne shodi. Pri nekaterih drugih oblikah otroci sicer shodijo, pa kasneje to sposobnost izgubijo, navadno v najstniških letih. Bolniki z blažjimi oblikami medeničnoramenskih in npr. facioskapulohumeralno MD lahko hodijo do konca življenja oz. potrebujejo pomoč invalidskega vozička šele kasno v življenju. Šibkost dihalnih mišic (trebušnih polprepon) je pogosta (5). Starost ob začetku in hitrost napredovanja pa je različna. Navadno je povezana s stopnjo splošne gibalne oviranosti in se ne pojavi pri osebah, ki še hodijo. Mišična šibkost lahko prizadene tudi izdihovalne mišice (šibko odkašljevanje), kar je lahko še težje zdraviti kot šibkost vdihovalnih mišic. Znaki dihalne nezadostnosti se največkrat najprej pojavijo ponoči (npr. slab spanec, jutranja zaspanost, glavoboli). MD pogosto zajamejo tudi srčno mišico. Klinično se to kaže z dilatativno kardiomiopatijo ali z motnjami srčnega ritma (7). Lahko so prizadeti tudi možgani. Tipično je to za kongenitalne ter za Duchennovo in miotonično MD (8, 9). Šibkosti mišic sta pri facioskapulohumeralni in kongenitalni MD lahko pridruženi še bolezen mrežnice in/ali kratkovidnost; sivo mreno najdemo pri miotonični distrofiji. Naglušnost je značilna za facioskapulohumeralno zajetost, kože pa za Ullrichovo kongenitalno MD. Prizadetost gladkih mišic, ki povzroči počasno praznjenje želodca, zaprtje in zastajanje seča najdemo pri Duchennovi in miotonični MD. Pri slednji lahko najdemo tudi sladkorno bolezen in hipogonadizem (5).

4 DIAGNOSTICIRANJE

Zelo pomembni so že anamnestični podatki, kot npr. starost ob začetku, vzorec mišične šibkosti, hitrost slabšanja, dednost (konsangvinost, družinsko drevo, pregled sorodnikov). Ti podatki so pomembno vodilo za izbor naslednjih diagnostičnih preiskav. Laboratorijsko testiranje obsega elektromiografsko preiskavo, testiranje krvi (zelo pomembna je npr. serumska aktivnost kreatinske kinaze), slikovne preiskave (računalniška tomografija mišic ter magnetnoresonančno slikanje in ultrasonografska preiskava mišic), biopsija skeletnih mišic, molekularno-genetske preiskave, elektrokardiogram in testi pljučnih funkcij ter požiranja. V posameznih primerih so potrebne še mnoge druge preiskave. Mišična biopsija lahko pomaga pri izključevanju bolezni, ki so podobne MD. Z njo se lahko določi količina in lokacija različnih specifičnih beljakovin.



5 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Za veliko večino MD vzročnega zdravljenja ni. Posamične bolezni, proti katerim imamo kakšno zdravilo, lahko preštejemo na prste ene roke. Zato je v tem času vloga kliničnega farmacevta v timu za zdravljenje MD žal majhna. Z mnogimi drugimi medicinskimi posegi pa je vseeno mogoče izboljšati preživetje bolnikov in kakovost njihovega življenja. Ti posegi so usmerjeni v zakasnitev začetka bolezenskih simptomov, izboljšanje gibljivosti in socialnih stikov ter v preventivo srčnih in pljučnih zapletov (10, 11). Pogo- stejši posegi so:

Podporna oprema

- Prireditev orodij za vsakodnevno rabo, npr. jedilnih pripomočkov, kozarcev, priprav za vrtenje ključev.
- Stojka bolnikom, ki ne morejo stati, omogoči, da se še nekoliko oprejo na noge, kar je dobro za preprečevanje osteoporoze in krivljenja hrbtenice ter izboljša prekrvitev udov.
- Deske in dvigala za prestavljanje hudo ohromelih.
- Hodulje, invalidski vozički opornice za razne sklepe, ki omogočijo gibljivost in s tem ohranjanje socialnih stikov.
- Priprave za nadomestno sporazumevanje, kar vključuje tudi prirejeno računalniško opremo.

Fizikalno zdravljenje

Z njim je mogoče preprečiti nekatere bolezenske zaplete, z boljšo fizično kondicijo pa tudi krepiti zdravje. Fizikalno zdravljenje obsega vzdrževanje gibljivosti v sklepih. Posebej primerno je za ta namen plavanje, ker je gibanje v vodi lažje. Z opornicami za roko se lahko popravi položaj zapestja in prstov. Bolnike naučijo tudi, kako jih varno premeščati, npr. v invalidski voziček ali v posteljo.

Kirurško zdravljenje

Kirurško se lahko zdravi skrajšane mišice ali kite in zatrditve sklepov. S tem se lahko podaljša sposobnost samostojne hoje. Tako je mogoče popraviti tudi skoliozo, ki ob šibkosti dihalnih mišic sposobnost dihanja še dodatno zmanjša.

Zdravljenje srčnih bolezni

Srčno popuščanje zdravimo bodisi z zdravili (zaviralci angiotenzinske konvertaze, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta) lahko pa tudi s presaditvijo srca. Zaradi motenj srčnega ritma nekateri potrebujejo ustrezna zdravila ali srčni spodbujevalnik oz. defibrilator.

Skrb za dihala

Nezadostna predihanost lahko zveča dovzetnost za pljučnico. Bolnikom pomagamo z neinvazivnim (skozi obrazno masko) in invazivnim (skozi cevko v sapniku) umetnim predihavanjem. Oboje močno zveča preživetje bolnikov. Če je oteženo izkašljevanje, pomaga aspirator ali še bolje izkašljevalnik.

Zdravljenje osteoporoze

Pri dečkih z Duchennovo MD, zdravljenih s kortikosteroidi, pri drugi bolnikih pa zaradi negibljivosti, se zmanjša kostna gostota in zveča verjetnost zlomov. Potrebna je prilagojena telesna vadba, zadosten vnos kalcija in beljakovin, nado- meščanje vitamina D in včasih jemanje bifosfonatov.

Zdravilsko zdravljenje drugih simptomov

Miotonija (upočasnjeno sproščanje mišice po skrčenju), ki jo najdemo pri miotoničnih distrofijah, lahko zdravimo z meksiletinom ali fenitoinom. *Bolečina* je pri bolnikih z MD sekundarna, npr. posledica slabo pregibanih sklepov. Zdravimo jo z nesteroidnimi antirevmatikami, včasih tudi morfinskimi preparati. Redko je zaradi motenj požiranja problem *čezmerno slinjenje*. Zdravimo ga z antiholinergiki (npr. z glikopirilatolom, atropinom in skopolaminom) ali amitriptilinom. Včasih pa uporabimo tudi injekcije botulina v žleze slinavke ali njihovo obsevanje. *Motnje spanja* lahko nastanejo zaradi bolečin, obstruktivnih apnej ali dihalne nezadostnosti. Vedno zdravimo vzrok. Problem so lahko še *zaprtje*, *depresija* in/ali *anksioznost*; uporabimo ustrezna zdravila.

6 PATOGENEZA IN Z NJO POVEZANO ZDRAVLJENJE

Tako razvrščanje MD, ki upošteva celično lokacijo in funkcijo poškodovane beljakovine, je za zdaj najboljša rešitev. Glavne vrste poškodovanih beljakovin so: beljakovine, ki sestavljajo zunajcelični matriks, in z njimi povezane beljakovine zunanje celične membrane, encimi, s sarkolemo (membrano mišične celice) povezane beljakovine, beljakovine jedrne membrane in druge, ki jih v naštetih skupine ne moremo uvrstiti (Slika 1).

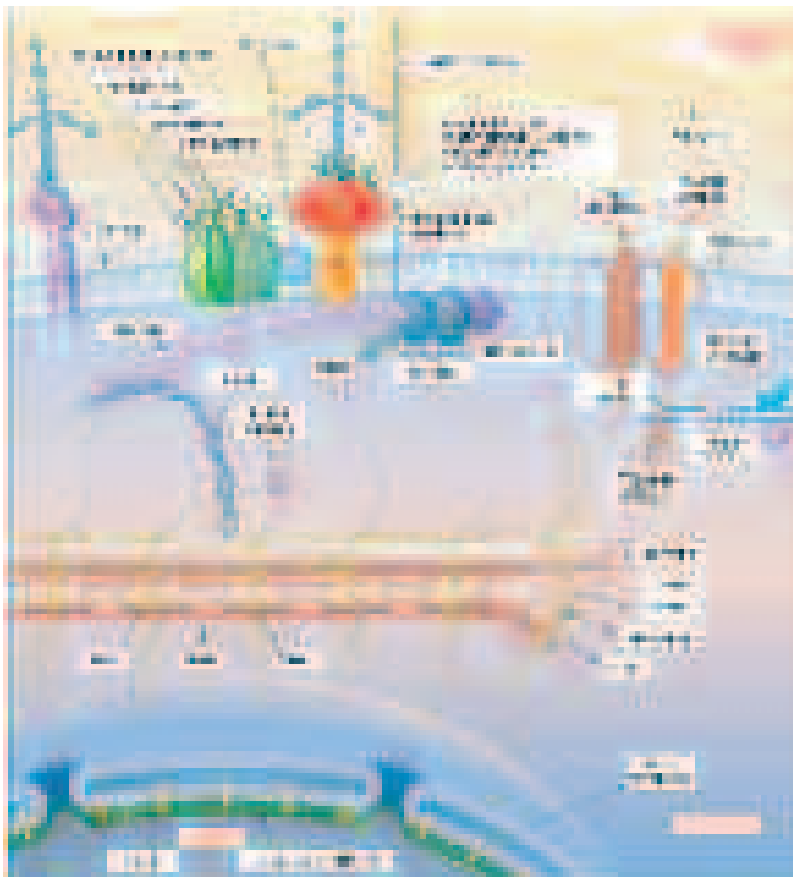
Beljakovine, ki sestavljajo zunajcelični matriks in z njimi povezane beljakovine zunanje celične membrane

Poškodbe beljakovin iz te skupine najpogosteje povzročijo težave že ob rojstvu. To kaže na njihov velik pomen za

prenatalni razvoj in funkcijo skeletnih mišic. Mutacije v genu kolagena VI se lahko dedujejo na avtosomsko recesiven ali dominanten način. Poznani sta Ullrichova kongenitalna MD in kasneje nastala Bethlehemova oblika bolezni. Ugotovili so povezavo med poškodbo kolagena VI, degeneracijo mišičnih vlaken, poškodbo mitohondrijev ter avtofagijo in apoptozo (12). Zato na poskusnih živalih poskušajo zdravljenje s snovmi, ki delujejo na mitohondrijske prevodnostne prehodne pore, na avtofagijo in na apoptozo (13, 14). Pomanjkanje laminina $\alpha 2$ povzroči hudo obliko kongenitalne MD. Beljakovina deluje v povezavi z drugimi iz zunajceličnega matriksa. Glavni vzrok distrofičnega procesa naj bi bila apoptoza. Poskusi zdravljenja so usmerjeni v nadomeščanje mutiranega laminina $\alpha 2$ z divjim (15) in v zmanjšanje fibroze in apoptoze (16).

Encimi in beljakovine z domnevno encimsko funkcijo

Te beljakovine lahko razdelimo v dve skupini; ene sodelujejo pri glikozilaciji distroglikana α druge pa ne. Spremembe prvih so glavni vzrok kongenitalnih in medeničnoramenskih MD, ki jih imenujemo tudi distroglikanopatije. Distroglikan je pomemben del z distrofinom povezanega glikoproteinskega kompleksa. Distroglikan α je močno glikozilirana beljakovina, kar postane v procesu tako imenovane manozilacije O, sestavljene iz mnogih encimskih stopenj tipičnih za določena tkiva. Posledice mutacij v genih različnih encimov dajejo podobno klinično sliko. Nekatere povzročijo medeničnoramensko MD z začetkom v odrasli dobi, druge kongenitalno MD s strukturno poškodbo možganov ali brez nje (npr. bolezen *mišic-oči-možganov*, Fukuyamovo



Slika 1: Lokacija beljakovin, vpletenih v mišino distrofijo in nekatere druge miopatije, v različnih celičnih in zunajceličnih delih mišičnega vlakna. Legenda: MRD – medeničnoramenska distrofija, KMD – kongenitalna mišična distrofija

Prirjeno po: <http://what-when-how.com/acp-medicine/diseases-of-muscle-and-the-neuromuscular-junction-part-1/>

Figure 1: Proteins involved in muscular dystrophies and some other myopathies and their location inside or outside of the muscle fibre.

Legend: MRD – limb-girdle muscular dystrophy, KMD –congenital muscular dystrophy

Adapted after: <http://what-when-how.com/acp-medicine/diseases-of-muscle-and-the-neuromuscular-junction-part-1/>



MD), tretje pa zelo hudo kongenitalno in smrtno obliko MD s hudimi poškodbami možganov in oči (17). Preskušajo gensko zdravljenje teh bolezni, posebej z eno od glikozil-transferaz z imenom LARGE (18).

Od encimov, ki ne sodelujejo pri glikozilaciji distroglikana α , je najpomembnejši povzročitelj MD kalpain 3. Spada v skupino proteaz, nepovezanih s kalcijem. Sodeluje še z drugimi beljakovinami, ključnimi za mišično funkcijo, npr. s titinom. Njegova okvara povzroči medeničnoramensko MD. Njena patofiziologija še ni poznana.

S sarkolemo povezane beljakovine

Največjo skupino teh beljakovin tvorijo distrofin in z njim povezani sarkoglikani ter distroglikan. Njihove poškodbe povzročijo najpogostejše MD otroštva: Duchennovo in Beckerjevo MD ter 4 vrste sarkoglikonopatij. Kompleks varuje mišično vlakno pred mehanskimi poškodbami med krčenjem, tako da s povezavo celičnega ogrodja z zunajceličnim matriksom sile raztezanja in krčenja kompenzira. Okvare napravijo mišično membrano občutljivejšo za mehanske poškodbe, kar povzroči nekrozo mišičnih vlaken. Natančen patogenetski mehanizem ni znan.

Druga sarkolemska beljakovina, ki mutirana povzroči MD odraslih, je disferlin. Povezana je s kaveolinom, katerega poškodba tudi povzroči MD. Disferlin je pomemben za popraviljanje poškodb mišične membrane (19). Za MD zbolijo tudi osebe z mutacijo sarkolemske beljakovine anoktamin 5. Njena funkcija ni znana, menijo pa, da tudi sodeluje pri popraviljanju membranskih poškodb (20).

Bolezni iz te skupine poskušajo zdraviti z vnosom zdravih genov in z izvornimi celicami. Prvo je težko zaradi velikosti genov in zaradi zapletenosti njihovega vnosa v vsako od mišičnih celic telesa. Lažje je v načelu to doseči s sistemskim vnosom izvornih celic (21). Duchennovo MD standardno zdravimo s kortikosteroidi. Ataluren je protismerni oligonukleotid, ki s preskokom eksona 51 distrofinskega gena omogoči, da se v beljakovino preprišejo eksoni distalno od njega. Distrofinska molekula je zato manjša, delno pa še deluje. Dokazali so, da zdravljenje z atalurenom (40 mg/kg/dan) upočasni napredovanje bolezni (22). Zdravilo je v Evropi že registrirano z imenom Translarna in je na voljo tudi pri nas. Na podoben način načrtujejo tudi zdravljenje miotonične distrofije in disferlinopatije (23).

Beljakovine jedrne membrane

Jedrna ovojnica ima dve membrani. Zunanja je v kontinuiteti z endoplazmatskim retikulumom, v notranjo pa so vgrajene membranske beljakovine. Slednje imajo vlogo pri vzpostavljanju in vzdrževanju jedrne strukture. Mednje sodijo laminA/C, emerin, nesprin 1 in 2 in LUMA. Njihove poškodbe se vse izrazijo s podobnim fenotipom, ki sta ga prva opisala Emery in Drefuss (24). Zanimivo je, da alelne mutacije v istih genih lahko povzročijo povsem drugačno klinično sliko: lipodistrofijo z MD, lipodistrofijo z displazijo čeljusti, polinevropatijo, smrtno dermopatijo in Hutchinson-Gilfordovo progerijo. Razvoj zdravil proti tem boleznim je še v najzgodnejši fazi.

Gre za beljakovine krčljivostnega aparata. Njihove spremembe privedejo do MD, pri katerih so tipično prizadete le distalne mišice udov (npr. titinopatija, Welandrova distalna miopatija, distalna miozinopatija) (25).

Sarkomerne beljakovine

Gre za beljakovine krčljivostnega aparata. Njihove spremembe privedejo do MD, pri katerih so tipično prizadete le distalne mišice udov (npr. titinopatija, Welandrova distalna miopatija, distalna miozinopatija) (25).

Druge beljakovine

Za nekatere beljakovine, ki bolezensko spremenjene povzročijo MD, velja, da jih ni mogoče uvrstiti v predlagano razvrstitveno shemo. Tako je npr. v primeru facioskapulohumeralne MD, ki jo povzroči telomerna delecija v kromosomu 4q (26).

7 SKLEP

MD so skupina dednih bolezni skeletnih mišic, ki jih zaradi napredka molekularne genetike v zadnjih letih mnogo bolje razumemo in racionalneje razvrščamo. Prepoznane so bile številne nove bolezenske enote. Za enkrat pa se to znanje še ni v zadostni meri izrazilo v njihovem zdravljenju. V glavnem na živalskih modelih se preskuša z restavracijo izražanja mutiranih genov (npr. zdravljenje s preskakovanjem eksonov s pomočjo protismernih oligonukleotidov), z vnosom rekombinantnih genov s pomočjo adenovirusnih vektorjev in z vnosom izvornih celic. V preskušnji je tudi nekaj molekul, ki npr. izničijo signal stop ali preprečujejo razpad mišičnine z delovanjem na mitohondrije. Počakati bo treba, kaj od tega se bo zares uveljavilo v klinični praksi.

8 LITERATURA

1. Emery AE. *The muscular dystrophies*. *Lancet* 2002; 359: 687-95.
2. Mercuri E, Muntoni F. *The ever expanding spectrum of congenital muscular dystrophies*. *Ann Neurol* 2012; 72: 9-17.

3. Guglieri M, Straub V, Bushby K, Lochmuller H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 576-584.
4. Muntoni F. The development of antisense oligonucleotide for Duchenne muscular dystrophy: report on a TREAT-NMD workshop hosted by the European Medicines Agency (EMA), on September 25th 2009. *Neuromuscul Disord* 2004; 20: 355-362.
5. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; 381: 845-860.
6. Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW et al. 171st ENMC international workshop: standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007; 20:471-475.
7. Finstere J, Ramaciotti C, Wang CH et. al. Cardiac findings in congenital muscular dystrophies. *Pediatrics* 2010; 126: 538-545.
8. Clement E, Mercuri E, Godfrey C et al. Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation. *Ann Neurol* 2008; 64: 573-582.
9. Cyruklik SE, Fee RJ, Batchelder A et al. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 853-861.
10. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et. al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-189.
11. Wang CH, Bonnermann CG, Rutkowski A et. al. Consensus statement on standards of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010; 25: 1559-1581.
12. Irwin WA, Bergamin N, Sabatelli P et. al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nat Genet* 2003; 35: 367-371.
13. Tiepolo T, Angelin A, Palma E et. al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 normalizes mitochondrial function, muscle apoptosis and ultrastructural deficits in Col6a1^{-/-}myopathic mice. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1045-1052.
14. Grumati P, Coletto L, Sandri M et al. Autophagy induction rescues muscular dystrophy. *Autophagy* 2011; 7: 426-428.
15. Moll J, Berzaghi P, Lin S et al. An agrin minigene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. *Nature* 2001; 413: 302-307.
16. Erb M, Meinen S, Barzaghi P et. al. Omigapil ameliorates the pathology of muscle dystrophy caused by laminin-alpha2 deficiency. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 787-795.
17. Jimenez-Mallebrera C, Torelli S, Feng L et. al. A comparative study of alpha-dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggests that hypoglycosylation of alpha-dystroglycan does not consistently correlate with clinical severity. *Brain Pathol* 2009; 19: 596-611.
18. Brockington M, Torerli S, Sharp PS et al. Transgenic overexpression of LARGE induces alpha-dystroglycan hyperglycosylation in skeletal and cardiac muscle. *PLoS One* 2010; 5: e14434.
19. Han R. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy. *Skelet Muscle* 2011; 1: 10.
20. Bolduc V, Marlow G, Boycott KM et. al. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* 2015; 86: 213-221.
21. Odom GL, Gregorevic P, Allen JM et al. Gene therapy of MDX mice with large truncated dystrophins generated by recombination using rAAV6. *Mol Ther* 2011; 19: 36-45.
22. Bushby K, Finkel R, Wong B et al.; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50(4): 477-487.
23. Weisleder N, Takizawa N, Lin P et al. Recombinant MG53 protein modulates therapeutic cell membrane repair in treatment of muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2012; 4: 139ra85.
24. Emery AEH, Dreifuss FE. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1966; 29: 338-342.
25. Udd B. Distal myopathies – new genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disorder* 2012; 22: 5-12.
26. Dixit M, Ansseau E, Tassin A et al. DUX4, a candidate gene of facioscapulohumeral muscular dystrophy, encodes a transcriptional activator of PITX1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 27: 2766-2779.



PLJUČNA HIPERTENZIJA

PULMONARY HYPERTENSION

AVTOR / AUTHOR:

prim. asist. dr. Robert Marčun, dr. med., spec.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

robert.marcun@klinika-golnik.si

1 UVOD

Pljučna hipertenzija je stanje z zvišanim krvnim tlakom v pljučnem krvnem obtoku. Povzroča obremenitev desnega srca, kar vodi najprej v funkcionalne, nato pa še morfološke spremembe desnega srca. Klinično se kaže kot desnostransko srčno popuščanje. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu.

Zaradi raznovrstne etiologije in patogeneze pljučne hipertenzije bolnike s pljučno hipertenzijo obravnavajo v medsebojnem sodelovanju različne medicinske specialnosti, kot so pnevmologija, kardiologija, revmatologija, hematologija, infektologija, pediatrija in radiologija.

Nezdravljena pljučna hipertenzija je povezana s slabo prognozo. Do nedavnega je bilo zdravljenje samo podporno. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka v zdravljenju nekaterih oblik pljučne hipertenzije, tako z zdravili kakor tudi operativno. Zaradi raznolikosti razlogov za nastanek pljučne hipertenzije, je pred odločitvijo za uvedbo zdravljenja nujno potrebno opredeliti vzrok nastanka, pristop k obravnavi pa je običajno multidisciplinaren.

POVZETEK

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom ≥ 25 mmHg izmerjenim z desnostransko srčno katetrizacijo v mirovanju. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu. Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Pri zdravljenju pljučne hipertenzije je prišlo v zadnjih desetletjih do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto ampak tudi preživetje bolnikov. Za zdravljenje kronične pljučne tromboembolične hipertenzije je pomemben razvoj kirurških tehnik, ob odpovedi terapij pride v poštev tudi transplantacija pljuč.

KLJUČNE BESEDE:

pljučna hipertenzija, diagnostika, terapija

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is defined as mean pulmonary arterial pressure equal to or greater than 25 mmHg, measured via right heart catheterisation in a relaxed patient. An alteration in the right heart associated with pulmonary hypertension in diseased lungs is called cor pulmonale. The diagnosis of the disease is gradual and the causes are sought. Echocardiogram is the main non-invasive investigation when there pulmonary hypertension is highly suspected. A lot of progress has been made recently in the treatment of pulmonary hypertension with some types of pulmonary hypertension being treated with newer drugs that not only increase the quality of life of patients but also their survival. Surgical advancements remain important for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, while lung transplantation is the last resort when treatment fails

KEYWORDS:

pulmonary hypertension, diagnostics, treatment

Ker se področje razumevanja etiopatogeneze, diagnostike in zdravljenja različnih oblik pljučne hipertenzije v zadnjih desetletjih hitro razvija, je potrebno stalno spremljati novosti

ALI STE VEDELI?

- Od začetka simptomov do končne diagnoze pljučne hipertenzije traja dve leti
- Osnovna presejalna preiskavna metoda je ultrazvok srca
- Zdravljenje s specifičnimi zdravili se uvaja le pri pljučni hipertenziji skupine 1 in 4
- Nove smernice priporočajo zdravljenje z več zdravili pri določeni skupini bolnikov
- Zdravljenje in vodenje bolnikov se izvaja v referenčnih centrih
- Prognoza bolnikov se izboljša če zdravljenje pričnemo ko je bolnik v dobri kondiciji
- Najboljši rezultati so v skupini 4 če je izvedljiva kirurška terapija
- Ob poslabševanju kliničnega stanja bolnika kljub kombinirani terapiji je izhod transplantacija pljuč

tako glede obravnave kot zdravljenja. Konsenze o tem se sprejema na Svetovnem simpoziju o pljučni hipertenziji, ki poteka neodvisno od farmacevtskih podjetij pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije vsakih nekaj let. Četrti po vrsti je bil v Dana Pointu v Kaliforniji leta 2008, po katerem so bile 2009 izdane smernice, smernice obravnave pa so obnovili 2013 po 5. Simpoziju v Nici (1 - 3). Najnovejše smernice so bile objavljene v European Heart Journal avgusta 2015.

2 DEFINICIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom ≥ 25 mmHg izmerjenim z desnostransko srčno katetrizacijo v mirovanju. Če je pljučni zagozditveni kapilarni tlak izmerjen sočasno pod 15 mmHg, govorimo o prekapilarni ali pljučni arterijski hipertenziji, ki je posledica bolezni pljuč in/ali motene mehanike dihanja zaradi sprememb v prsnem košu in/ali motene regulacije dihanja in/ali

trombembolije in/ali prizadetosti samega pljučnega žilja. Kadar je pljučni zagozditveni kapilarni tlak večji od 15 mmHg, govorimo o pokapilarni pljučni hipertenziji, ki je posledica bolezni levega srca (1 - 4).

Natančnih podatkov o prevalenci pljučne hipertenzije po posameznih skupinah ni na voljo. Najpogostejši vzrok za pljučno hipertenzijo so bolezni levega srca, čeprav je pri teh pljučna hipertenzija redko hude stopnje. Kadar je pljučna hipertenzija huda, pomislimo na možnost kombinirane pre- in pokapilarne pljučne hipertenzije, ki jo definiramo z diastoličnim tlačnim gradientom (DPG, iz angl. dyastolic pulmonary gradient), ki ga dobimo, če od diastoličnega pljučnega arterijskega tlaka odštejemo pljučni zagozditveni tlak (Preglednica 1) (1).

3 ETIOPATOGENEZA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Etiopatogeneza pljučne hipertenzije je raznolika. Doslej je najbolj raziskana etiopatogeneza pljučne arterijske hipertenzije povezane s sistemskimi boleznimi veziva, s perifernimi trombembolizmi in idiopatske ali družinske pljučne hipertenzije. Pri tej obliki pljučne hipertenzije igra najpomembnejšo vlogo endotelijska disfunkcija pljučnih žil, ki vodi do konstrikcije pljučnih žil, *in situ* tromboz in remodelacije celotne žilne stene. Do endotelijske disfunkcije pride zaradi različnih doslej še ne dokončno raziskanih razlogov, tako pridobljenih, kakor tudi genetskih.

Zaradi endotelijske disfunkcije se zniža nastajanje prostaciklina in endogenega dušikovega oksida ob istočasnem povečanem nastajanju endotelina-1. Vse to povzroča vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišic v pljučnih arteriolah. Sočasno so lahko okrnjeni tudi procesi preprečevanja proliferacije in nastajanja *in situ* tromboz, ki sicer normalno potekajo. Okvari žilne stene se pridruži fibrinoidna nekroza in lokalne tromboze. Posledica je povečan upor v arterijskem pljučnem žilju. Ker je pljučno žilje pri zdravem človeku sistem z nizkimi tlaki, povečanje upora pomeni močno obremenitev desnega prekata pri iztisu. Posledici sta hipertrofija in dilatacija desnega srca, ki v napredovalem stanju privede do odpovedi desnega prekata, simptomov in znakov desnostranskega srčnega popuščanja, majhnega minutnega volumna srca in kronične hipoksemije, sprva le ob naporu, kasneje pa tudi v mirovanju (1 - 4).



Preglednica 1: Hemodinamične definicije pljučne hipertenzije (1).

Table 1: Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension (1)

Definicija	Značilnosti	Klinične skupine
Pljučna hipertenzija (PH)	mPAP \geq 25 mm Hg	Vse
Prekapilarna PH	mPAP \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	1. Pljučna arterijska hipertenzija 3. PH zaradi pljučnih boleznih 4. Kronična trombembolična PH 5. PH z nejasnimi ali večvzročnimi mehanizmi
Pokapilarna PH	mPAP \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	2. PH zaradi boleznih levega srca 5. PH z nejasnimi ali večvzročnimi mehanizmi
<ul style="list-style-type: none"> • Izolirana pokapilarna PH 	DPG $<$ 7 mm Hg in/ali PVR \leq 3 WUD	
<ul style="list-style-type: none"> • Kombinirana pokapilarna in prekapilarna PH 	PG \geq 7 mm Hg in/ali PVR $>$ 3 WU	

4 KLASIFIKACIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija se pojavlja pri različnih boleznih. Zadnja veljavna klasifikacija nam omogoča lažje odločanje o obravnavi in zdravljenju bolnikov z različnimi oblikami pljučne hipertenzije (Preglednica 2) (1).

5 KLINIČNA SLIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Klinična slika pljučne hipertenzije je posledica majhnega minutnega volumna, obremenitve desnega prekata, ki lahko postane tudi ishemičen, kronične hipoksemije ter lokalnih težav zaradi raztezanja pljučnih arterij in pritiska razširjenih pljučnih arterij na okolne strukture.

Vodilni simptom pljučne hipertenzije je, ne glede na njeno etiologijo, dispneja. Sprva se pojavlja samo ob naporih, kasneje pa že v mirovanju. Običajno se poveča leže (ortopneja) in kadar se bolniki sklonijo. Glede na stopnjo dispneje bolnike uvrstimo po WHO klasifikaciji v štiri funkcijske razrede, od česar je odvisna tudi odločitev o nadaljnjih

diagnostičnih postopkih in zdravljenju. Pomembna je tudi hitrost nastanka dispneje. Pri akutni dispneji je vedno v igri možnost akutne pljučne embolije. Že od zgodnje faze boleznih naprej se pojavlja tudi utrujenost.

Z napredovanjem bolezni se pričnejo pojavljati bolečine v prsnem košu podobne angini pectoris (posledica raztezanja pljučnih arterij in/ali ishemije preobremenjenega desnega prekata), simptomi in znaki desnostranskega srčnega popuščanja, med katerimi je najbolj očitno otekanje nog ter sinkope in presinkope ob naporu zaradi premajhnega minutnega volumna srca. V napredovalem obdobju se lahko pojavijo tudi hemoptize in redko hripavost (Ortnerjev sindrom) zaradi pareze leve glasilke ob kompresiji levega povratnega laringealnega živca z razširjeno levo pulmonalno arterijo.

6 DIAGNOSTIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok njenega nastanka. Ko na osnovi kliničnega pregleda postavimo sum na pljučno hipertenzijo, opravimo najprej osnovne preiskave, EKG, RTG prsnega koša v dveh projekcijah in pri bolnikih, ki jim stanje dopušča

Preglednica 2: Klinična klasifikacija pljučne hipertenzije (1).

Table 2: Clinical classification of pulmonary hypertension (1)

1. Pljučna arterijska hipertenzija
1.1. idiopatska
1.2. hereditarne
1.3. zdravila in toksini
1.4. povezana z:
1.4.1. boleznimi veziva
1.4.2. infekcijo s HIV
1.4.3. portalno hipertenzijo
1.4.4. prorojene srčne napake z shunti
1.4.5. shistosomijaza
1' Pljučna venookluzivno bolezen in/ali pljučno kapilarna hemangiomatoza
1" Perzistentna pljučna arterijska hipertenzija novorojenčka
2. Pljučna hipertenzija zaradi prizadetosti levega srca
2.1. sistolična disfunkcija
2.2. diastolična disfunkcija
2.3. boleznimi zaklopki
3. Pljučna hipertenzija zaradi pljučnih boleznimi in/ali hipoksemije
3.1. pri obstruktivnih boleznimi pljuč
3.2. pri boleznimi pljučnega intersticija
3.3. pri drugih pljučnih boleznimi
3.4. pri motnjah dihanja v spanju
3.5. pri alveolnih hipoventilacijah
3.6. pri življenju v višavju
3.7. pri motnjah v razvoju in rasti pljuč
4. Kronična trombembolična pljučna hipertenzija in druge pljučne arterijske obstrukcije
4.1. Kronična trombembolična pljučna hipertenzija
4.2. Druge pljučne arterijske obstrukcije: angiosarkom, drugi intravaskularni tumorji, arteritis, kongenitalna stenoza pljučne arterije, paraziti
5. Pljučna hipertenzija nepojasnjene ali kombinirane mehanizma
5.1. hematološke boleznimi
5.2. sistemske boleznimi, sarkoidoza, histiocitoza, limfangioleiomyomatoza
5.3. metabolične motnje
5.4. ostalo



spirometrijo z difuzijsko kapaciteto pljuč za CO. V EKG lahko najdemo p-pulmonale, znake obremenitve in hipertrofije desnega prekata, v napredovali fazi bolezni je pogosta atrijska fibrilacija. Na RTG pc v dveh projekcijah so lahko vidne široke centralne pljučne arterije, žilje proti periferiji je reducirano, povečana sta lahko desni atrij (izbočena desna kontura srca na PA projekciji) in desni ventrikel (povečana kontura srca zapolni restrosternalni prostor – vidno na stranski projekciji). Na RTG pc vidimo tudi morebitno osnovno pljučno bolezen (npr. intersticijske spremembe pljuč). V pljučni funkciji je že samo zaradi pljučne hipertenzije običajno znižana difuzijska kapaciteta pljuč za CO, pokaže pa tudi spremembe zaradi morebitne osnovne pljučne bolezni. Če je bolnik v respiracijski insuficienci, je nujna seveda tudi plinska analiza arterijske krvi.

Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Z ehokardiografijo ocenimo verjetnost pljučne hipertenzije glede na različne ultrazvočne meritve (Preglednica 3 in 4), določimo funkcijo in morfologijo levega in desnega ventrikla ter spremljamo odziv na terapijo pri bolnikih s pljučno hipertenzijo.

Pogoj za dopplersko oceno sistolnega tlaka v pljučni arteriji je trikuspidalna insuficienca in ustrezna vidljivost. Pri sistolnem tlaku v pljučni arteriji nad 35 mmHg je prevalenca trikuspidalne insuficience 80 %, pri tlaku nad 50 mmHg pa v več kot 95 %. Pri bolnikih s KOPB pa je problem vidljivost, saj je le v 44 % zadovoljiva za ustrezne meritve. Dopplersko izmerimo ob ustrezni vidljivosti in signalu trikuspidalne insuficience maksimalno hitrost trikuspidalne insuficience, iz katere potem z Bernulijevo enačbo izračunamo maksimalni gradient tlaka med desnim atrijem (DA) in desnim prekatom (DP). Tlak v desnem atriju lahko ocenimo klinično ali ultrazvočno in ga prištejemo maksimalnemu gradientu tlaka med DA in DP. Tlak, ki ga s tem dobimo, je sistolni tlak v pljučni arteriji (PASP). Pogoj za to je prisotnost signala trikuspidalne insuficience in odsotnost pulmonalne stenoze. S srčno katetrizacijo izmerimo srednji tlak v pljučni arteriji (srednji PAP). Ultrazvočno ga lahko izračunamo s pomočjo formule: $0,65 \times \text{PASP} + 2$ mmHg. Ocena morfologije in funkcije desnega prekata je otežena zaradi nenavadne stožčaste oblike, lege in trabekulacije. Pri oceni zato upoštevamo rezultate več ehokardiografskih presekov, kjer ocenimo velikost in obliko desnega prekata,

Preglednica 3: Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo pri simptomatskih bolnikih s sumom na pljučno hipertenzijo (1).

Table 3: Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension (1)

Maksimalna hitrost trikuspidalne regurgitacije (m/s)	Prisotnost ostalih eho znakov pljučne hipertenzije	Ehokardiografska verjetnost za pljučno hipertenzijo
≤ 2,8 ali nemerljiva	Ne	Majhna
≤ 2,8 ali nemerljiva	Da	Zmerna
2,9 – 3,4	Ne	
2,9 – 3,4	Da	Velika
> 3,4	Ni potrebno	

Preglednica 4: Ehokardiografski znaki, ki kažejo na pljučno hipertenzijo in se uporabljajo za oceno verjetnosti za pljučno hipertenzijo poleg hitrosti trikuspidalne regurgitacije (1).

Table 4: Echocardiographic signs suggesting pulmonary hypertension used to assess the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement (1)

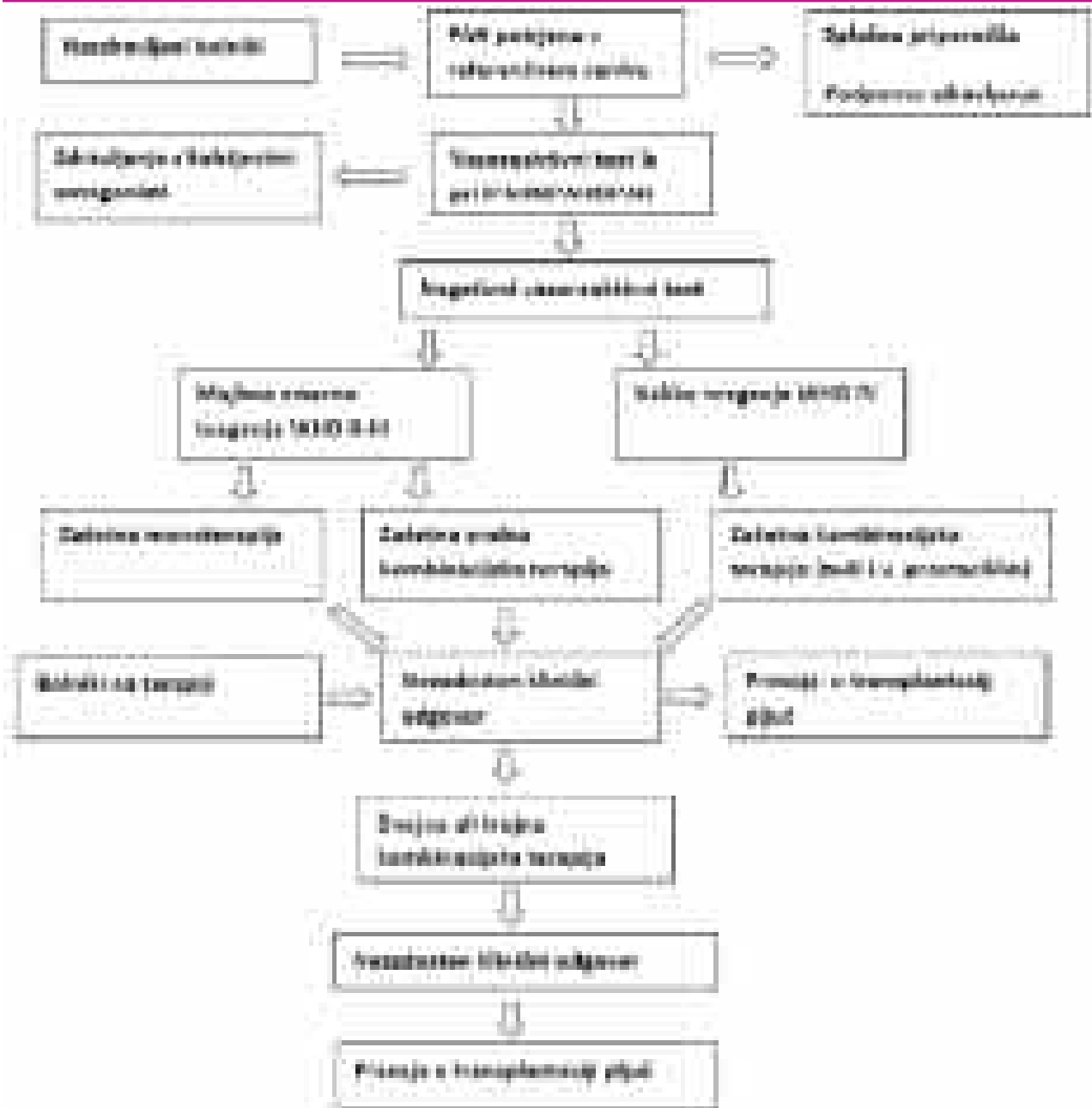
Desni in levi prekat	Pljučna arterija	Spodnja votla vena in desni atrij
Razmerje premera DV/LV > 1,0	RVOT akceleracijski čas < 105 in/ali sistolična zarez	SVV > 21 mm in zmanjšan kolaps med vdihom
Sploščen IVS (ekscentrični indeks LV > 1,1)	Zgodnja diastolična hitrost PR > 2,2 m/s	Površina desnega preddvora > 18 cm ²
	Premer pljučne arterije > 25 mm	

debelino in gibanje proste stene, interventrikularnega septuma in trikuspidalnega obroča (*ang.* tricuspid annular plane systolic excursion=TAPSE) (5).

Za natančnejšo opredelitev funkcije in morfologije desnega srca bo v prihodnosti verjetno metoda izbora magnetna resonanca srca in tridimenzionalna ehokardiografija.

Funkcionalno stanje bolnika ocenimo s šestminutnim testom hoje (prehojena razdalja manj kot 200 m napoveduje slabo prognozo, nad 500 m pa dobro) in določanjem serumske vrednosti B-natriuretičnega peptida (BNP).

Pri neinvazivno dokazani pljučni hipertenziji, ki ni povezana z nobeno od drugih bolezni ali je večja, kot bi jo pričakovali



Slika 1: Algoritem zdravljenja pljučne arterijske hipertenzije (skupina 1) (1, 4).

Figure 1: Evidence based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group 1 patients)



glede na osnovno bolezen, vedno opravimo V/P scintigrafijo pljuč in/ali CT angiografijo pljučnih arterij za izključitev pljučnih tromboembolizmov. Zaenkrat je pri akutni pljučni emboliji metoda izbora CT angiografija, pri kroničnih tromboembolizmih pa V/P scintigrafija pljuč (s CT angiografijo pljučnih arterij se namreč lahko spregleda delno rekanalizirane pljučne arterije), prednost ima le pri bolnikih s pomembno pljučno boleznijo.

Za postavitev končne diagnoze pljučne hipertenzije in njeno dokončno opredelitev je potrebno invazivno merjenje tlakov v pljučni cirkulaciji z desnostransko kateterizacijo srca, ob sumu na levostransko prizadetost srca se sočasno opravi tudi levostranska kateterizacija srca. V primeru, da gre za pljučno arterijsko hipertenzijo, se opravi še test reverzibilnosti pljučne arterijske hipertenzije z vazodilatacijskim testom z dušikovim oksidom, redkeje z drugimi vazodilatatorji. Pozitiven vazoreaktivni test je opredeljen kot vsaj 10 mm Hg padec srednjega pljučnega arterijskega tlaka, ki mora pasti vsaj do 40 mmHg ob nespremenjenem minutnem volumnu srca. Nekateri opredeljujejo pljučno vazodilatacijo kot vsaj 20 % padec pljučnega žilnega upora, saj zmanjšanje pljučnega arterijskega tlaka zaradi povečanja minutnega volumna srca ne pomeni zmanjšanja upora in s tem ne vazodilatacije pljučnega žilja (3). Ocena reverzibilnosti je pomembna zaradi odločitve o načinu zdravljenja in postavitvi prognoze bolezni.

7 ZDRAVLJENJE PLJUČNE HIPERTENZIJE

Še nedavno nazaj je bilo zdravljenje pljučne hipertenzije samo simptomatsko, prognoza pa slaba. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto, ampak tudi preživetje bolnikov. Pljučno arterijsko hipertenzijo zdravimo s specifičnimi zdravili, ki spadajo v tri skupine:

- antagonisti endotelinskih receptorjev (ambrisentan, bosentan, macitentan),
- inhibitorji 5-fosfodiesteraze (sildenafil, tadalafil) in stimulator gvanilatne ciklaze (riociguat)
- prostanidi (epoprostenol, iloprost, treprostinil) in agonist prostaciklinskih receptorjev (seleksipag) (1).

Priporoča se, da se bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo vodijo v referenčnih centrih po algoritmu zdravljenja na sliki 1 (1, 4).

Novo smernice prinašajo novosti v zdravljenju bolnikov s KTEPH (skupina 4), pri katerih je temeljno zdravljenje kirurško, t.j. pljučna endarterektomija. Glede na izsledke zadnjih raziskav nove smernice pri neoperabilnih bolnikih s KTEPH priporočajo zdravljenje s specifičnimi zdravili, pri izbranih bolnikih je na voljo tudi nov postopek balonske pljučne angioplastike (BPA).

Ob odpovedi medikamentoznega zdravljenja je pri nekaterih oblikah pljučne hipertenzije zadnji izhod transplantacija pljuč.

8 ZAKLJUČEK

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Zdravila uporabljamo pri ozki skupini bolnikov NYHA 2 do 4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in pri pljučni hipertenziji zaradi kroničnih pljučnih tromboembolizmov, če ti niso operabilni. Nove smernice prinašajo novosti v zdravljenju bolnikov s kroničnimi pljučnimi tromboembolizmi (skupina 4), pri katerih je temeljno zdravljenje kirurško, t.j. pljučna endarterektomija.

9 LITERATURA

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016; 37: 67-119.
- Galie N, Simonneau G, et al. *Proceeding of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, JACC 2013*, 62: D1-D126.
- Galie N, Hoeper MM, Torbicki A, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009*; 30: 2493-2537.
- Prokšelj K, Gorjup V, Toplišek J et al. *Priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje pljučne hipertenzije. V: Fras, Z (ur.) et al. Zbornik prispevkov: 57. Tavčarjevi dnevi, Portorož, 5.-7. november 2015. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2015. 31-38.*
- Ruxandra Jurcut R, Sorin Giusca S, La Gerche A et al. *The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? Eur Heart J 2010*; 11: 81-96.

CELIAKIJA IN LAKTOZNA INTOLERANCA

CELIAC DISEASE AND LACTOSE INTOLERANCE

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
mojca.lunder@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Na prvi pogled deluje nenavadno, da določen delež populacije slabo prenaša tako razširjeni živila, kot sta pšenica in mleko, vendar je to z evolucijskega vidika razumljivo. Obe živila človek uživa šele približno 10 tisoč let, od prehoda z lovsko-nabiralniškega načina življenja na živinorejo in poljedelstvo. V kontekstu evolucije je to zelo kratko obdobje, v katerem se vrsta še ni popolnoma prilagodila na hrano in geni, ki so vzrok za različne težave, se niso popolnoma izločili iz populacije (1).

Z žitaricami povezujemo trenutno tri bolezni: celiakijo, alergijo na pšenico in neceliakalno preobčutljivost na gluten ali preobčutljivost na žita. Čeprav si delijo nekatere skupne simptome, so po mehanizmu nastanka zelo različne. Mleko najpogosteje povezujemo z laktozno intoleranco pri odraslih ljudeh in z alergijami na proteine v kravjem mleku pri dojenčkih in otrocih.

POVZETEK

Celiakija in laktozna intoleranca sta povezani z žiti in mlekom, razširjenimi živila, ki jih iz evolucijskega vidika uživamo šele kratak čas, od pojava kmetijstva in živinoreje. Celiakija je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki nastane pri osebah z genetsko predispozicijo, v kombinaciji z nekaterimi okoljskimi dejavniki in vnosom glutena s hrano. Uspešno in smiselno zdravljenje celiakije je odvisno od pravilne diagnoze, pred katero vnosa glutena ne smemo omejiti. Glavni način zdravljenja celiakije je brezglutenska dieta. Navkljub iskanju novih načinov zdravljenja in velikemu napredku pri poznavanju mehanizmov celiakije farmakoterapije v klinični praksi še ni. Laktozna intoleranca je posledica nezadostne razgradnje laktoze v prebavnem traktu, zaradi zmanjšanega delovanja laktaze. Primarna laktozna intoleranca je normalno stanje, do katerega pride pri 65-odstotkih odraslih. Pri odpravljanju prebavnih težav priporočajo zmanjšanje vnosa laktoze. Popolno izogibanje ni potrebno, saj lahko večina ljudi z laktozno intoleranco prebavi manjše količine laktoze. Na voljo so tudi mlečni izdelki brez laktoze in prehranska dopolnila z laktazo.

KLJUČNE BESEDE:

celiakija, gluten, brezglutenska dieta, laktozna intoleranca, laktazna persistenca

ABSTRACT

Celiac disease and lactose intolerance are closely related to wheat and milk, the two fundamental foods that entered human diet since the beginning of agriculture and animal husbandry ten thousand years ago. Celiac disease is chronic systemic autoimmune disorder that occurs among genetically predisposed subjects who are exposed to gluten-containing foods and other environmental factors. Correct diagnosis is essential for efficient and rational treatment and depends on non-avoidance of gluten containing foods beforehand. Despite novel treatment investigations and progress in understanding mechanisms of celiac disease, there is no pharmacotherapy in clinical practice yet. Lactose intolerance is a consequence of lactose malabsorption, due to reduced action of lactase. Primary lactose intolerance is a normal condition, present in



65 percent of adult population. To relieve gastrointestinal symptoms reduction of lactose intake is recommended. Complete restriction is unnecessary, since most lactose intolerant individuals can ingest small amounts of lactose. Lactose free milk products and supplements containing lactase are also available.

KEYWORDS:

celiac disease, gluten, gluten free diet, lactose intolerance, lactase persistence

Žita in mleko so se znašli v nenavadnem položaju. Živila, ki so prinesla človeštvu preživitvene prednosti in pomagala graditi civilizacije, vse več ljudi vidi kot nevarnost, kot vzrok za svoje zdravstvene težave. Pomembno je prepoznati, koga res ogrožajo in pri kom gre samo za nove prehranske kaprice.

2 CELIAKIJA

2.1 PATOGENEZA

Celiakija je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki nastane pri osebah z genetsko predispozicijo, v kombinaciji z nekaterimi okoljskimi dejavniki in vnosom glutena s hrano. Najpomembnejša gena, ki določata predispozicijo za razvoj celiakije sta HLA-DQ2 in HLA-DQ8, ki kodirata dva izmed proteinov poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda II, ki se nahajajo na površini antigen predstavitevni celic. Čeprav prisotnost katerega od teh dveh genov ni dovolj za diagnozo, saj je vsaj eden od njih prisoten pri 30 do 40-odstotkih splošne populacije, sta pomembna pri izključevanju diagnoze. Ob odsotnosti obeh alelov lahko 100-odstotno izključimo celiakijo (2).

Za razvoj bolezenskih znakov je ob genski predispoziciji nujen še vnos glutena s hrano. Gluten je skupno ime za monomerne proteine gliadine in polimerne agregirane proteine glutenine (3), ki se nahajajo v nekaterih žitih (v pšenici, ječmenu, rži) in prispevajo k raztegljivosti testa (4). Ti proteini so sestavljeni iz regij, bogatih z aminokislinama prolin in glutamin, ki se v prebavnem traktu ne razgradijo popolnoma. Če nastalim gliadinskim fragmentom uspe preiti epiteljsko bariero sluznice v prebavilih, jih tkivna transglutaminaza spremeni v imunogene molekule, ki aktivirajo

specifični imunski odziv. Gliadin aktivira tudi nespecifični imunski odziv, ki se kaže s povečanim izločanjem vnetnih citokinov. Kaskada vnetnih mediatorjev privede do atrofije črevesnih resic in značilne histološke slike pri celiakiji (2). Velik vpliv okoljskih dejavnikov na razvoj celiakije je razviden iz dejstva, da navkljub velikemu deležu nosilcev gena za HLA-DQ2 in/ali HLA-DQ8, pride do razvoja bolezni pri le 1-odstotku celotne populacije. V literaturi so omenjeni številni dejavniki, še posebej tisti, ki v zgodnji fazi razvoja otroka vplivajo na prebavila. Največ pozornosti so pritegnili vpliv dojenja (5) vpliv infekcij (6) in vpliv črevesne mikrobiote (7). Rezultati študij niso enotni in jasnega odgovora o vplivu omenjenih dejavnikov še nimamo.

Celiakija se lahko pojavi že v otroštvu ali pa šele v odrasli dobi. Prevladuje mnenje, da je bolezen pri tistih, pri katerih se pojavi šele v odrasli dobi, vse do izbruha v latentni obliki. Domnevajo, da jo sproži močna obremenitev z glutenom in povečana prepustnost sluznice, ki se pojavlja ob vnetjih prebavil (8).

ALI STE VEDELI?

- Za pravilno diagnozo pri sumu na celiakijo ne smemo spremeniti prehranjevalnih navad pred testiranjem, saj že po nekaj tednih brezglutenske diete značilnih protiteles v krvi ne zaznamo več.

2.2 DIAGNOZA IN KLINIČNA SLIKA

Zaradi atrofije resic sluznice ozkega črevesa pride do zmanjšanja funkcije črevesa in motnje v absorpciji hrane. Bolniki imajo zaradi tega prebavne motnje, velikokrat pa pride tudi do pomanjkanja osnovnih sestavin hrane, do pomanjkanja mineralov in vitaminov, kar prizadene tudi druge organske sisteme. Pojavijo se lahko zaostanek v razvoju in rasti, zapoznela puberteta in amenoreja, anemija zaradi pomanjkanja železa, zgodnja osteoporoza, nevrološke motnje, povišani jetrni encimi, artritis, dermatološke težave. Navkljub vedno večji ozaveščenosti o celiakiji in glutenu ocenjujejo, da veliko primerov celiakije ostaja neodkritih tudi zaradi znakov, ki pogosto niso očitno povezani s prebavnim traktom (9). Na te znake moramo biti še posebej pozorni, saj se pri 50-odstotkih odraslih s celiakijo prebavne motnje ne pojavijo. Relativno pogosto se pri odraslih pojavi anemija (12-20 %) in osteoporoza (40-50 %) (2). Za zanesljivo postavitve diagnoze preiskovanec pred tem ne sme omejiti vnosa glutena, saj lahko dobimo lažno negativne rezultate (10).

Pri izraženih znakih in sumu na bolezen najprej v krvi določijo prisotnost protiteles, ki so značilna za celiakijo. Test za

dokazovanje antiendomizijskih protiteles velja za najzanesljivejši serološki test, vendar zahteva usposobljene strokovnjake, saj je končni rezultat treba oceniti pod mikroskopom in diagnostični postopek ni avtomatiziran, kot je to pri testu za določanje protiteles proti tkivni transglutaminazi. Uporaba testov za dokazovanje prisotnosti klasičnih antigliadinskih protiteles se danes ne priporoča več, so pa na voljo zanesljivi testi za dokazovanje protiteles proti deamidiranim gliadinskim peptidom. Pri določanju prisotnosti značilnih protiteles vedno določijo tudi koncentracijo celokupnih imunoglobulinov razreda A, saj se njihovo pomanjkanje pojavi pri enem od štiridesetih pacientov in lahko vodi v lažno negativne rezultate testov in napačno oceno stanja (10). Na voljo tudi hitri testi za dokazovanje protiteles v kapilarni krvi, ki se dobijo v lekarnah in specializiranih trgovinah. Uporabnike teh testov je potrebno opozoriti, da test po nekaj tednih brezglutenske diete protiteles v krvi ne zazna več in da mora dokončno diagnozo potrditi zdravnik na podlagi dodatnih laboratorijskih preiskav.

Klinični pomen krvnih testov je treba potrditi s pregledom vzorcev sluznice ozkega črevesa. Značilne spremembe sluznice ozkega črevesa se kažejo z atrofijo črevesnih resic, poglobitvijo kript v sluznici in pomnožitvijo limfocitov med epitelnimi celicami. Le v redkih primerih lahko biopsijo opustijo in uporabijo dodatne laboratorijske teste. Takrat določijo še prisotnost antiendomizijskih protiteles in z genskim testiranjem določajo zapis za HLA-DQ2 ali HLA-DQ8. Gensko testiranje je tudi prvi test pri asimptomatskih posameznikih, pri katerih je večje tveganje za razvoj celiakije. Sem sodijo na primer otroci s sladkorno boleznijo tipa 1, Downovim sindromom, selektivnim pomanjkanjem imunoglobulinov razreda A in predvsem bližnji sorodniki znanih bolnikov s celiakijo (10).

2.3 ZDRAVLJENJE

ALI STE VEDELI?

- Glavni način zdravljenja celiakije je brezglutenska dieta. Med novimi načini zdravljenja preizkušajo tudi gliste *Necator americanus*, ki zavrejo imunski odziv na gluten.

2.3.1 Brezglutenska dieta

Glavni način zdravljenja celiakije je brezglutenska dieta, pri kateri izločimo vsa žita, ki vsebujejo gluten. Problematičen je lahko gluten ali moka, ki se najdeta kot dodatek v predpripravljenih živilih, ki ju naravno sicer ne vsebujejo.

V določenih postopkih priprave in obdelave žit lahko gluten odstranijo. Nadzorovani poskusi z dodajanjem glutena bolnikom z urejeno celiakijo na dieti so pokazali, da je 10 mg glutena dnevno tista količina, ki večini bolnikov še ne povzroči škode (11). Na tej osnovi je bila v zadnjih letih sprejeta enotna meja za vsebnost glutena v živilih, ki so označena kot »brez glutena«. Takšna živila vsebujejo manj kot 20 mg glutena na kg živila (ali 20 ppm; Uredba Komisije (ES) št. 41/2009 z dne 20. januarja 2009).

V zadnjem času je bolnikom s celiakijo na voljo vse več brezglutenskih živil, ki pa so povezana z višjo ceno in intenzivnim oglaševanjem, ki nekritično daje glutenu negativen prizvok. Tako so brezglutenska živila vse bolj popularna tudi pri ljudeh, ki nimajo celiakije. Velik delež prodaje tovrstnih izdelkov gre na račun ohlapno definirane in samo-diagnosticirane neceliakalne preobčutljivosti na gluten (2).

2.3.2 Novejše strategije zdravljenja

Raziskovanje novih farmakoloških strategij zdravljenja celiakije vodi v različne smeri. Ena izmed strategij zajema razgradnjo in deaktivacijo glutena v prebavilih z uporabo specifičnih endopeptidaz, ki popolnoma razgradijo imunogene peptide, ki nastanejo iz glutena. Za mešanico dveh rekombinantnih endopeptidaz so v randomizirani in placebo kontrolirani študiji pokazali, da prepreči spremembe na sluznici in specifični imunski odziv povezan z glutenom pri pacientih s celiakijo, med obremenitvenim testom z glutenom (12). Podoben pristop, ki se je dobro izkazal na živalskih modelih, prva faza klinične študije pa šele poteka, je uporaba polimerov, ki nase vežejo gluten, onemogočijo njegovo razgradnjo in absorpcijo (13).

Drugačen pristop je ojačanje pregradne funkcije črevesne sluznice in preprečevanje prehajanja gliadinskih peptidov. Larazotid acetat *in vitro* ojača tesne stike in prepreči prehajanje gliadinskih peptidov (14). V kliničnih študijah vpliva na permeabilnost sicer niso dokazali, pokazali pa so zmanjšanje koncentracije protiteles proti tkivni transglutaminazi in izboljšanje kliničnih simptomov (15).

Naslednjo smer raziskovanja združuje skupni cilj, in sicer onemogočiti prestavitev gliadinskih peptidnih antigenov in posledično aktivacijo imunskega odziva. V to skupino med drugim sodijo zaviralci proinflatatornega citokina IL-15 (16), zaviralci tkivne transglutaminaze (17), spojine, ki preprečujejo predstavitev deamidiranih gliadinskih peptidov T limfocitom (18) in vaccine, ki bi dosegle imunsko toleranco na gluten preko delovanja na regulatorne T limfocite. Vakcino NexVax2, ki jo sestavljajo trije glavni T celični epitopi gliadinskih peptidov, so že preizkusili v prvi fazi kliničnih študij (19).

Preizkusili so tudi različne probiotične seve (20, 21), ki bi preoblikovali sestavo mikrobiote in preko tega izboljšali simptome celiakije. Vendar trdnih dokazov o delovanju kakšnega probiotičnega seva še ni. Pokazalo se je, da lahko nekateri probiotični sevi razgradijo gliadinske peptide *in vitro*, vendar istega učinka *in vivo* niso dokazali (22).

Za zdravljenje celiakije preizkušajo tudi gliste. Parazitski helminti so se razvijali skupaj z imunskim sistemom sesalcev in so zato izjemno učinkoviti zaviralci imunskega odziva, saj s tem omogočijo svoje lastno preživetje. Namerna okužba z glisto *Necator americanus* je zavrla imunski odziv na gluten *in vitro* in *in vivo* (23). Klinična študija je pokazala, da terapija z glistami zmanjša vnetje črevesne sluznice. Zmanjšalo se je število intraepiteljskih levkocitov in T limfocitov, ki izločajo interferon γ . Povečalo pa se je število regulatornih T limfocitov (24).

Navkljub različnim pristopom pri iskanju novih načinov zdravljenja in velikemu napredku pri poznavanju mehanizmov celiakije nič od zgoraj naštetega še ni v klinični praksi. Ocenjujejo, da bo naslednje desetletje skupaj z novimi spoznanji o dejavnikih iz okolja, ki vplivajo na razvoj celiakije, prineslo prve odobrene farmakoterapevtike (25).

3 LAKTOZNA INTOLERANCA

ALI STE VEDELI?

- Primarna laktozna intoleranca je normalno stanje, do katerega pride pri 65-odstotkih odraslih.

3.1 LAKTOZA IN LAKTAZA

Laktoza je disaharid, sestavljen iz laktoze in galaktoze, ki se v različnih koncentracijah nahaja v mleku velike večine sesalcev. Izjema so le nekateri morski sesalci (26). Razen v mleku je laktoza zelo redek sladkor v naravi. Sestava mleka je prilagojena prehranskim potrebam posamezne vrste. Pri človeku laktoza v mleku predstavlja kar 30-odstotkov mlečnih kalorij.

Laktaza (ali tudi laktaza-florizin hidrolaza) spada v družino beta-galaktozidaz in je prisotna na luminalni membrani enterocitov v ozkem črevesu (27). Nastajanje laktaze, encima, ki razgradi laktozo na monosaharida in omogoči absorpcijo, je pri večini sesalcev tesno nadzorovan proces. Pri večini ljudi je aktivnost največja ob rojstvu in začne upadati med 2. in 3.

letom, kar potencialno spodbudi prehod na gosto hrano pri dojenčkih. V odrasli dobi aktivnost močno upade kot posledica normalnega zaviranja izražanja gena, ki kodira zapis za laktazo (28). Zmanjšana aktivnost laktaze in posledično nerazgrajena laktoza v prebavnem traku povzročita prebavne težave, ki jih opišemo z izrazom laktozna intoleranca. Vendar določen del populacije, ohrani večje izražanje laktaze tudi v odrasli dobi. Temu pravimo laktazna persistenca.

3.2 LAKTAZNA PERSISTENCA IN LAKTOZNA INTOLERANCA

Laktazna persistenca pomeni povečano izražanje in aktivnost laktaze tudi v obdobju odraslosti. Takšen fenotip omogoči razgradnjo velikih količin laktoze in je pogost pri potomcih populacij, ki so se tradicionalno ukvarjale z živinorejo. Pogost je v severni Evropi (več kot 90-odstotkov Skandinavcev in Nizozemcev) in upada proti južnejšim predelom Evrope (50-odstotkov Špancev, Italijanov). Laktazna persistenca je zelo redka v jugovzhodni Aziji (1-odstotek na Kitajskem) in južni Afriki, po drugi strani pa pogosta v vzhodno afriških pastirskih populacijah (28). Razvoj laktazne peristence je povezan z razvojem živinoreje. Uporaba mleka v prehrani je prinesla preživitvene prednosti. Mleko je postal pomemben vir mikrobiološko nekontaminirane hrane in pijače. Laktazna persistenca je predstavljala veliko selekcijsko prednost. Na področju Evrope je povečana aktivnost laktaze v odraslosti najpogosteje povezana z nastankom polimorfizma posameznih nukleotidov na področju regulatorne DNA približno 14 kb pred genom za laktazo. Fenotip laktazne peristence je dominanten, torej homozigoti -13910 T/T in heterozigoti -13910 C/T ohranijo povečano izražanje laktaze, medtem ko je genotip homozigota -13910 C/C povezan s pomanjkanjem laktaze v odraslosti (29). Na področju zahodne Afrike pa so nastali drugačni polimorfizmi, ki omogočajo isti fenotip. Laktazna persistenca se je med evolucijo razvila večkrat, neodvisno na različnih področjih sveta (30).

Primarna laktozna intoleranca pomeni nezadostno razgradnjo laktoze v prebavnem traktu, zaradi zmanjšane izražanja ali zmanjšane aktivnosti laktaze. Ocenjujejo, da se raven izražanja laktaze zniža pri 65-odstotkih odraslih (31). Nerazgrajena laktoza prehaja v debelo črevo, kjer jo črevesna mikrobiota delno spremeni v kratkoverižne maščobne kisline in pline. Sama laktoza sproži osmotsko diarejo, produkti bakterijske razgradnje pa sekrecijsko diarejo in raztezanje črevesja zaradi plinov. Vse to sproži nastanek značilnih kliničnih znakov, kot so diareja, slabost, napihnjenost, flatulenca in bolečine v abdomnu. Na nastanek kliničnih znakov poleg manjšega izražanja laktoze pomembno vplivajo tudi način prehrane, količina laktoze, ki jo zau-

žijemo, hitrost prehoda hrane skozi prebavila, sestava in distribucija mikrobiote in psihološki dejavniki (28).

Znaki laktozne intolerance se ne pojavijo, dokler je vsaj še 50-odstotna aktivnost laktaze. Večina ljudi z laktazno nepersistenco lahko prenese majhne količine laktoze (manj kot 12 g ali 250 ml mleka), še posebej porazdeljene tekom dneva in v kombinaciji z drugo hrano (32). Laktozna intoleranca je lahko tudi posledica raznih bolezni črevesja, strupov, operacij na črevesju in drugih dejavnikov, ki prizadenejo epiteljske celice črevesja in s tem normalno izločanje in delovanje encima laktaze. Tej obliki pravimo sekundarna laktozna intoleranca in izzveni, ko odstranimo primarne vzroke. Primarno in sekundarno laktozno intoleranco je treba ločiti od prirojene nesposobnosti razgradnje laktoze, ki je zelo redka avtosomna recesivna genska nepravilnost. Poročajo o okoli 40 primerov te bolezni, večinoma na Finskem (33). Preživetje od rojstva do uvedbe goste hrane omogočijo prehranske formule brez laktoze.

3.3 DIAGNOSTIKA

Diagnozo je težko postaviti le na podlagi kliničnih znakov, saj so dvojno slepe klinične študije pokazale, da je prekrivanje med samo-diagnozo laktozne intolerance in dejanskim odzivom na obremenitvijo z laktozo slabo (34). Za referenčno metodo velja testiranje aktivnosti laktaze v bioptih sluznice ozkega črevesa. Njena glavna omejitev je invazivnost, problematično je tudi neenakomerno izražanje laktaze v sluznici. Genski testi so uporabni pri evropski populaciji, saj je T -13910 alel v 86 do 98-odstotkih povezan z laktozno persistenco. Najpogosteje se uporablja dihalni test na obremenitev z laktozo, kjer preiskovanec zaužije laktozo, ki jo ob morebitnem pomanjkanju laktaze presnovijo bakterije. Ob tem se sprošča vodik, ki ga prek pljuč izdihamo. Večja, kot je količina izdihanega vodika, manjša je sposobnost prebavljanja laktoze. Krvni test na obremenitev z laktozo je manj zanesljiv. Merijo zvišanje vrednosti glukoze v krvi po zaužitju laktoze, do česar v primeru pomanjkanja laktaze ne pride. Pri obeh testih, kjer posameznika obremenimo z laktozo, lahko spremljamo tudi vse prebavne simptome (28, 32).

3.4 ZDRAVLJENJE

ALI STE VEDELI?

- Večina ljudi s primarno laktozno intoleranco prenese manjše količine laktoze, zato popolno izogibanje mlečnim izdelkom ni potrebno.

3.4.1 Zmanjšanje vnosa laktoze

Pri odpravljanju prebavnih simptomov priporočajo zmanjšanje vnosa laktoze. Popolno izogibanje ni potrebno, saj večina ljudi z laktozno intoleranco prenese manjše količine laktoze. Majhne količine laktoze (manj kot 0,5 g) v nekaterih farmacevtskih oblikah ne povzročajo prebavnih težav (35). Dolgoročno zmanjšanje vnosa laktoze z odrekanjem vsem mlečnim izdelkom lahko predstavlja tveganje za zmanjšan vnos kalcija. Zato je potrebno opozoriti paciente, da poskrbijo za zadosten vnos s kalcijem bogate hrane ali prehranskih dopolnil.

Zmanjšan vnos laktoze pri nekaterih ljudeh z motnjami prebavil, predvsem s sindromom razdražljivega črevesja in laktozno intoleranco, ni dovolj učinkovit za odpravljanje simptomov, saj laktoza ni edina spojina iz skupine oligo-, di- in monosaharidov ter poliolov, ki se slabo absorbirajo in fermentirajo v prebavnem traktu. Pri tej skupini ljudi je poleg zmanjšane vnosa laktoze smiselno uvesti v dieto zmanjšan vnos fruktoze, fruktanov, galaktanov in poliolov (28, 32). Vendar tovrstna sprememba prehrane spremeni tudi sestavo mikrobiote (36) in dolgoročne posledice teh sprememb niso poznane.

3.4.2 Nadomeščanje encima laktaze

Za ljudi z laktozno intoleranco, ki se ne želijo odreči mleku in mlečnim izdelkom, so na voljo prehranski izdelki, pri katerih laktozo s pomočjo laktaze razgradijo. Problematična je lahko sprememba okusa, saj sta nastali glukoza in galaktoza bolj sladki. Skladno z mnenjem organizacije EFSA lahko z oznako »brez laktoze« označijo živila, če vsebnost laktoze ne presega 0,1 g/100 g živila (37).

Laktazo je mogoče nadomeščati tudi s prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo laktazo, ki jo pridobivajo iz kvasovk in plesni, kot sta *Kluyveromyces lactis* ali *Aspergillus oryzae* (38). Različni izdelki so na voljo, vendar niso enako učinkoviti (39).

4 SKLEP

Uspešno in smiselno zdravljenje celiakije in laktozne intolerance je povezano z ustrežno diagnozo. Ker je glavni terapevtski pristop pri obeh stanjih restrikcija določenih živil, je pogosta samo-diagnoza, ki temelji na subjektivni oceni izboljšanja počutja po uvedbi diete. Samo-diagnozo celiakije omogočajo tudi hitri testi, ki so na voljo v lekarnah.

Uporabnike teh testov je potrebno opozoriti, da je po nekaj tednih brezglutenske diete pravilna diagnoza nemogoča in da mora dokončno diagnozo potrditi zdravnik. Pri odpravljanju prebavnih težav, povezanih z laktozno intoleranco, priporočajo zmanjšanje vnosa laktoze, popolno izogibanje, kot v primeru glutena in celiakije, ni potrebno. Za ljudi z laktozno intoleranco, ki se ne želijo odreči mleku in mlečnim izdelkom, so na voljo izdelki brez laktoze in prehranska dopolnila z laktazo.

Neustrezna samo-diagnoza vodi k nepotrebnemu izogibanju živil in s tem tveganju za zmanjšan vnos pomembnih snovi, kot je na primer kalcij iz mleka, hkrati pa sili ljudi v nepotrebne nakupe in uporabo dragih prehranskih izdelkov „brez glutena“ ali „brez laktoze“.

5 LITERATURA

- Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European Gastroenterol J* 2014; 2(4): 254-262.
- Green PH, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1099-1106; quiz 1107.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.
- Barak S, Mudgil D, Khatkar BS. Biochemical and functional properties of wheat gliadins: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; 55(3): 357-368.
- Vrieling SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1304-1315.
- Riddle MS, Murray JA, Cash BD et al. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2013; 58(11): 3242-3245.
- Golfetto L, de Senna FD, Hermes J et al. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2): 139-143.
- Vivas S, Vaquero L, Rodriguez-Martin L et al. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6(4): 207-212.
- Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(10): 1538-1544; quiz 1537, 1545.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-160.
- Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(11): 1044-1052.
- Lahdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014; 146(7): 1649-1658.
- McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ et al. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PLoS One* 2014; 9(11): e109972.
- Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP et al. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides* 2012; 35(1): 95-101.
- Leffler DA, Kelly CP, Green PH et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1311-1319 e1316.
- Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010; 120(6): 2131-2143.
- Dafik L, Albertelli M, Stamnaes J et al. Activation and inhibition of transglutaminase 2 in mice. *PLoS One* 2012; 7(2): e30642.
- Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem* 2007; 15(20): 6565-6573.
- Brown GJ, Daveson J, Marjason JK et al. A Phase 1 Study to Determine Safety, Tolerability and Bioactivity of Nexvax2 (R) in HLA DQ2+Volunteers With Celiac Disease Following a Long-Term, Strict Gluten-Free Diet. *Gastroenterology* 2011; 140(5): S437-S438.
- Smecuel E, Hwang HJ, Sugai E et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 139-147.
- Olivares M, Castillejo G, Varea V et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014; 112(1): 30-40.
- De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(1): 80-93.
- McSorley HJ, Gaze S, Daveson J et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PLoS One* 2011; 6(9): e24092.
- Croese J, Giacomin P, Navarro S et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2): 508-516.
- McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 25: 7-12.
- Reich CM, Arnould JP. Evolution of Pinnipedia lactation strategies: a potential role for alpha-lactalbumin? *Biol Lett* 2007; 3(5): 546-549.
- Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2: 18-25.
- Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013; 1(3): 151-159.
- Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol* 2007; 13(25): 3508-3512.
- Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet* 2009; 124(6): 579-591.

31. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol* 2010; 10: 36.
32. Deng Y, Misselwitz B, Dai N et al. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7(9): 8020-8035.
33. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219.
34. Zheng X, Chu H, Cong Y et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(8): 1138-1146.
35. Montalto M, Gallo A, Santoro L et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(8): 1003-1012.
36. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL et al. Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Nutrition* 2012; 142(8): 1510-1518.
37. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. *EFSA Journal* 2010; 8(9): 29.
38. Seyis I, Aksoz N. Production of lactase by *Trichoderma* sp. *Food Technology and Biotechnology* 2004; 42(2): 121-124.
39. Ramirez FC, Lee K, Graham DY. All lactase preparations are not the same: results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(4): 566-570.



RAZPOLOŽLJIVOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V SLOVENIJI

AVAILABILITY OF MEDICINES FOR RARE DISEASES IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Andreja Detiček, mag. farm.
Tina Čačilo, študentka Fakultete za farm.
Asist. Andrej Janžič, mag. farm.
Doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.
Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

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

1 UVOD

1.1 REDKE BOLEZNI IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

V evropskem prostoru veljajo za redke bolezni tiste, ki prizadenejo 5 na 10 000 oseb ali manj (1, 2). Poznanih je več kot 6000 različnih takšnih bolezni, ki skupno prizadevajo

POVZETEK

V evropskem prostoru veljajo za redke bolezni tiste, ki prizadenejo največ 5 na 10 000 oseb, skupno pa med 6 -8 % evropskega prebivalstva. Zdravil za zdravljenje redkih bolezni je v primerjavi s številom bolezni majhno. Njihovo umeščanje v zdravstveni sistem je oteženo, ker so običajno zelo draga, dokaze o njihovi učinkovitosti pa predstavljajo klinične študije, narejene na majhnem številu bolnikov. Zaradi različnih politik zdravstvenih sistemov držav se število razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih bolezni in čas do njihove prve uporabe med državami razlikuje. V Sloveniji imamo na voljo sorazmerno veliko število teh zdravil (68 od 125 zdravil) in tri četrtine teh je delno ali popolnoma kritih iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja. Po drugi strani mediana njihove prve uporabe pri nas znaša dobro leto. V prihodnosti bo število zdravil za zdravljenje redkih bolezni naraslo, države pa bodo pred še težjo nalogo sprejemanja odločitev, katera zdravila si bodo lahko privoščila.

KLJUČNE BESEDE:

razpoložljivost zdravil, redke bolezni, zdravila sirote, Slovenija

ABSTRACT

Rare diseases affect not more than 5 in 10 000 people in Europe and altogether between 6 - 8 % of the European population. Comparing to the number of rare diseases known, medicines for rare diseases are only few. Incorporating them into a healthcare system is difficult since they are costly and their effectiveness is based on clinical trials that include small numbers of patients. Due to the differences in healthcare systems their number and the time to their first use differ between the countries. In Slovenia, we have a high number of these medicines (68 out of 125 medicines) and tri quarters of them are also fully or partially reimbursed. However, the median time to first use is more than a year. In the future the number of medicines for rare diseases will rise and the countries will face a greater challenge in deciding which medicines they could afford.

KEYWORDS:

availability to medicines, rare diseases, orphan medicines, Slovenia

ALI STE VEDELI?

- Redke bolezni so tiste, ki prizadenejo 5 na 10 000 oseb in skupno v Evropi prizadevajo med 6 % in 8 % evropskega prebivalstva.
- V Sloveniji je tri četrtine izmed 68 zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014 in jih imamo na razpolago v Sloveniji, delno ali popolnoma kritih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.
- V Sloveniji uporabljamo večje število zdravil za zdravljenje redkih bolezni kot v sosednjih državah in primerljivo število kot v Franciji in na Švedskem, ki predstavljata dva večjih evropskih trgov zdravil.
- Osem izmed 68 zdravil za zdravljenje redkih bolezni smo v Sloveniji omogočili med prvimi v Evropi, srednji čas, ki ga v Sloveniji potrebujemo, da omogočimo uporabo zdravila za zdravljenje redkih bolezni, pa znaša dobro leto dni.

med 6 in 8 % evropskega prebivalstva, čeprav je bolnikov s posamezno redko boleznijo malo (1, 2). Ob velikem številu redkih bolezni je obstoječih zdravil za njihovo zdravljenje majhno in le eden med desetimi bolniki ima na voljo specifično zdravilo za zdravljenje svoje redke bolezni (3). Možnosti zdravljenja redkih bolezni je malo, zdravil zanje pa velikokrat sploh nimamo (3, 4). Po drugi strani pa so zdravila, ki so na voljo, večinoma zelo draga (4, 5). Zagotavljanje dostopnosti do obstoječih zdravil za zdravljenje redkih bolezni je tako pomembno ne samo zaradi izboljšanja kakovosti življenja ter zmanjšanja smrtnosti in obolevnosti bolnikov z redkimi boleznimi, ampak pomeni tudi solidarnost in enakost pri dostopu do zdravil med različnimi populacijami bolnikov ter odzivanje na neizpolnjene potrebe bolnikov z redkimi boleznimi (3).

1.2 PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET IN UMEŠČANJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V ZDRAVSTVENE SISTEME DRŽAV

V evropskem gospodarskem prostoru je pridobivanje dovoljenja za promet z zdravili po centraliziranem postopku od leta 2004 naprej obvezno za zdravila z novimi zdravilnimi učinkovinami, ki so namenjena zdravljenju sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti, raka, nevrodegenera-

tivnih bolezni ali sladkorne bolezni, ter za zdravila za zdravljenje redkih bolezni (6). Tako zdravila za zdravljenje redkih bolezni pridobijo dovoljenje za promet po presoji pri Evropski agenciji za zdravila za trženje v vseh državah članicah evropskega gospodarskega prostora hkrati (1, 4, 6). Nadaljnje umeščanje zdravil v zdravstvene sisteme posameznih držav je odvisno od strukture in ureditve sistema, od aktivnosti prijavitelja pri pripravi dokumentacije za nacionalne postopke določanja cene zdravila ter postopke presoje o povračilu stroškov za zdravila, od kriterijev za umeščanje zdravil v sistem, ki jih upošteva odločevalni organ (zavarovalnica), in tudi od pogajanj med proizvajalcem in plačnikom (7). V Sloveniji je odločevalni organ Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), pri katerem Komisija za razvrščanje zdravil na listo v skladu s *Pravilnikom o razvrščanju zdravil na listo* pri umeščanju zdravil v sistem upošteva njihov pomen z vidika javnega zdravja, terapevtski pomen, oceno farmakoekonomskih podatkov, oceno etičnih vidikov, skladnost področja zdravljenja s prioriteta programi zdravstvenega varstva in druge podatke (8). V Sloveniji trenutno zdravila za zdravljenje redkih bolezni presojamo po enakem naboru kriterijev kot ostala zdravila (8). V nekaterih evropskih državah pa so postopki odločanja o umeščanju zdravil za zdravljenje redkih bolezni in proračun zanje ali oboje ločeni od ostalih zdravil, in sicer v Veliki Britaniji, Franciji, Nemčiji, Italiji, Belgiji, na Češkem, v Estoniji idr. (3–5, 8, 9). Eden izmed razlogov za to izhaja iz bolezni kot take, saj velikokrat dokazi o učinkovitosti zdravil temeljijo na kliničnih študijah, ki vključujejo malo bolnikov zaradi same redkosti bolezni (4). Drug pomemben vidik predstavlja visoka cena teh zdravil, saj so tako draga, da jih ne bi vključil noben sistem, ki umešča zdravila na podlagi rezultatov njihove stroškovne učinkovitosti (4). Takšna zdravila sicer nimajo nujno velikega finančnega vpliva na proračun sama po sebi kljub svoji visoki ceni, ker je število bolnikov, ki se bodo zdravili z njimi, majhno, vendar skupaj lahko pomenijo velik stroškovni zalogaj za državo (4). Pomemben razlog za ločeno vrednotenje je tudi malo obstoječih možnosti zdravljenja ter solidarnost in zagotavljanje enakosti pri dostopu do zdravil med različnimi populacijami bolnikov (4).

1.3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI

Zaradi majhnega števila bolnikov se je za redke bolezni uveljavil tudi izraz »bolezni sirote« (ang. »*orphan disease*«), s čimer se je za zdravila za njihovo preprečevanje, diagnosticiranje in zdravljenje uveljavil izraz »zdravila sirote« (ang. »*orphan medicines*«) (1, 2, 10).



Vendar pa se izraz »zdravilo sirota« v evropskem prostoru najpogosteje nanaša le na določen segment zdravil za zdravljenje redkih bolezni, in sicer tistih, ki so pri Evropski agenciji za zdravila pridobila takšen status (1). To pomeni, da so v ožjem pomenu »zdravila sirote« posebne entitete med zdravili, ki izpolnjujejo pogoje za dodelitev tega statusa, na podlagi katerega proizvajalec zdravila pridobi določene ugodnosti (1, 2). Prvi pogoj za status zdravila sirote je, da mora biti zdravilo namenjeno zdravljenju redke bolezni, ki je življenjsko ogrožajoča, resno izčrpavajoča ali huda kronična bolezen (1, 6, 10). Naslednji pogoj za pridobitev statusa je ta, da mora zdravilo predstavljati edino možnost diagnosticiranja, zdravljenja ali preprečevanja neke redke bolezni ali pa imeti v primerjavi z že obstoječim standardom oskrbe (zdravilom, postopkom) bistvene prednosti za bolnika (1, 6, 10).

Farmacevtska industrija si v normalnih tržnih pogojih težko privoščiti investiranje v raziskave in razvoj zdravil za zdravljenje redkih bolezni, saj si z maloštevilno uporabo in s tem prodajo zdravila ne more povrniti visokih stroškov razvoja (1, 2). Pridobitev statusa zdravila sirote za podjetje predstavlja finančno in administrativno pomoč pri razvoju in registraciji zdravila (1, 2). Status proizvajalcem omogoča strokovno svetovanje pri pripravi dokumentacije, potrebne za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti ter terapevtskega pomena zdravila, znižane pristojbine pri postopkih vrednotenja in presojanja zdravila ter tržno ekskluzivnost za obdobje 10-ih let (1). Za dodelitev statusa lahko podjetje zaprosi že med samim razvojem zdravila, sama vloga za dodelitev statusa pa je brezplačna (1). Kljub strogim pogojem in obsežni dokumentaciji, ki jo je potrebno pripraviti pri oddaji vloge za dodelitev statusa zdravila sirote, Evropska agencija za zdravila poleg svetovanja glede priprave dokumentacije za izboljšanje vloge v nadaljevanju omogoča tudi hitrejše postopke pridobivanja dovoljenja za promet, kot sta pogojno dovoljenje za promet in dovoljenje, odobreno v izjemnih okoliščinah (1, 11).

1.4 SEZNAMI IN ŠTEVILO ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI IN ZDRAVIL SIROT

Evropska Unija je področje redkih bolezni prepoznala kot eno izmed prioritet zdravstvenega varstva in med letoma 2007 in 2013 spodbudila raziskave na tem področju v sklopu sedmega okvirnega programa, obenem pa se je z ustanovitvijo različnih mednarodnih združenj bolnikov in strokovnjakov začela večati tudi ozaveščenost o teh boleznih (1, 2, 12). Med novimi zdravili je v zadnjem desetletju število zdravil za zdravljenje redkih bolezni zaradi iniciativ iz

naslova statusa zdravila sirote in evropskih finančnih spodbud naraščalo in tako zdravila za zdravljenje redkih bolezni v zadnjih letih predstavljajo okrog 20 % vseh novih zdravil (1, 4, 13, 14). Eden večjih evropskih projektov, kjer sodelujejo nacionalne ekipe strokovnjakov več kot 40-ih evropskih držav, je Orphanet, katerega cilj je izboljšati diagnostiko, oskrbo in zdravljenje bolnikov z redkimi boleznimi (12). Orphanet vodi referenčni portal s številnimi ključnimi informacijami, kot so seznam in klasifikacija redkih bolezni, seznam specializiranih kliničnih storitev v različnih državah, orodje za pomoč pri diagnostiki in druge storitve (12). Združuje tudi informacije o zdravilih za zdravljenje redkih bolezni na vseh stopnjah razvoja ter pripravlja in redno posodablja seznam vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so dovoljenje za promet po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila pridobila od leta 1995 naprej (12, 15).

1.5 NAMEN

Namen raziskave je bil ugotoviti, kakšna je v Sloveniji razpoložljivost zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju zadnjih 10-ih let, v primerjavi z izbranimi evropskimi državami in države primerjati glede na število umeščenih zdravil in glede na čas, ko je zdravilo v državi razpoložljivo.

2 METODE

Kot izhodišče smo uporabili zadnji posodobljen seznam zdravil za zdravljenje redkih bolezni Orphanet iz januarja 2016 (15). Preverili smo skladnost podatkov na omenjenem seznamu s podatki v podatkovni bazi Evropske agencije za zdravila glede statusa zdravila sirote ter datumov pridobitve dovoljenja za promet. Zajeli smo zdravila za zdravljenje redkih bolezni, ki so pri Evropski agenciji za zdravila pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku med letoma 2005 in 2014. Izmed teh smo izključili zdravila, ki so dovoljenje za promet naknadno izgubila. Preko iskanja lastniških imen zdravil in učinkovin smo iz mednarodne podatkovne baze IMS MDART (*Market Data Analysis & Reporting Tool*) o volumnski in vrednostni prodaji vseh zdravil poiskali, katera izmed zajetih zdravil so bila razpoložljiva v posameznih državah. Zdravilo smo upoštevali kot razpoložljivo, če je bila njegova prodaja oziroma uporaba kadarkoli po datumu pridobitve dovoljenja za promet kontinuirana oziroma neprekinjena ali prekinjena za največ eno četrletje

v prvem letu po prvi prodaji. Poiskali smo razpoložljiva zdravila v Sloveniji in v sosednjih državah (Avstrija, Hrvaška, Italija, Madžarska). Zajeli smo tudi sedem drugih evropskih držav, ki predstavljajo ene največjih in najpomembnejših evropskih trgov za zdravila – Francijo, Nemčijo, Nizozemsko, Norveško, Švedsko, Švico in Veliko Britanijo.

Za vsako državo smo analizirali IMS podatke o prodaji po četrtletjih v obdobju od leta 2005 do 2015. Ugotavljali smo, kakšno je število razpoložljivih zdravil v posamezni državi in v katerem četrtletju se je pričela njihova kontinuirana prodaja oziroma uporaba. Nato smo izvedli primerjavo med državami glede na število razpoložljivih zdravil in glede na srednje čase prve prodaje oz. prve kontinuirane uporabe zdravila v posamezni državi, torej čase, ko je zdravilo v državi razpoložljivo.

Za zdravila, ki so imela zabeleženo prodajo v Sloveniji, smo iz Centralne baze zdravil pridobili tudi aktualne podatke o razvrstitvi zdravila na listo ambulantno predpisanih zdravil, seznam bolnišničnih zdravil in seznam ampuliranih zdravil in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala ter podatke o omejitvi in režimu predpisovanja v marcu 2016 (16).

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 ŠTEVILO, INDIKACIJSKA PODROČJA IN STATUS ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V SLOVENIJI IN V EVROPI

Med letoma 2005 in 2014 je dovoljenje za promet po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila pridobilo 125 zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki imajo veljavno dovoljenje še danes. Število registriranih zdravil je po posameznih letih variiralo, vendar je v zadnjih letih njihovo število v porastu.

V vseh letih je bilo največ registriranih zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev, t.j. zdravil iz skupine L po anatomsko-terapevtsko-kemični (ATC) klasifikaciji. V vsakem letu so ta zdravila predstavljala eno do dve tretjini vseh registriranih zdravil, skupno pa 44 % vseh zdravil v opazovanem obdobju (55 zdravil). Med njimi so bila najbolj številna zdravila za zdravljenje raka iz skupine L01 po ATC klasifikaciji, ki sama predstavljajo slabo tretjino vseh registriranih zdravil (35 zdravil). Med zdravili z drugih indikacij-

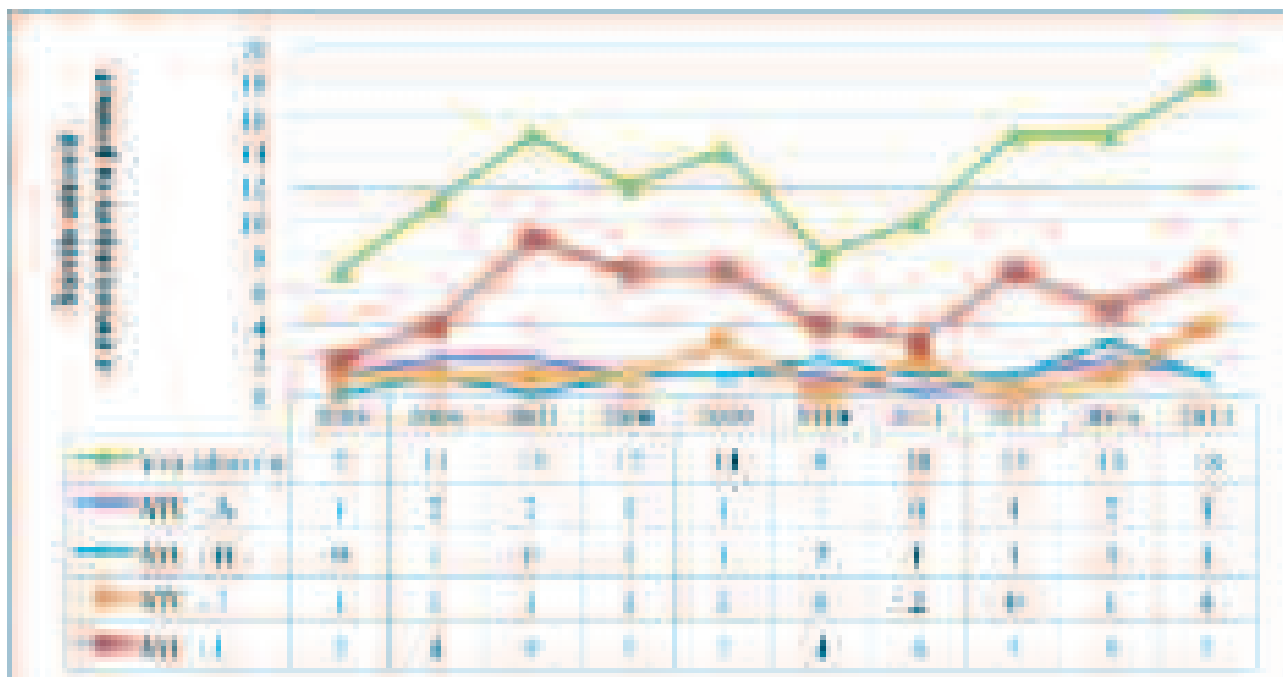
skih področij je bilo največ protimikrobnih zdravil za sistemsko uporabo (skupina J, 14 zdravil), zdravil za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (skupina A, 12 zdravil) ter zdravil za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov (skupina B, 11 zdravil).

Slika 1 prikazuje gibanje števila 125 zdravil v Evropi s trenutno veljavnim dovoljenjem za promet, ki so bila registrirana v obdobju 2005-2014, in njihovo razdelitev glede na ATC klasifikacijo najmočnejše zastopanih skupin zdravil (skupine A, B, J in L).

Izmed 125 zdravil za zdravljenje redkih bolezni z veljavnim dovoljenjem za promet, je 71 produktov (57 %) pridobilo tudi status zdravila sirote. V podatkih IMS o prodaji zdravil na slovenskem tržišču med letoma 2005 in 2015, je bila zabeležena uporaba 68 zdravil za zdravljenje redkih bolezni. To predstavlja 54 % vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so med letoma 2005 in 2014 pridobila dovoljenje za promet v evropskem prostoru, med katerimi ima več kot polovica zdravil status zdravila sirote. Slika 2 prikazuje število zdravil za zdravljenje redkih bolezni glede na veljavnost dovoljenja za promet in status sirote v Evropi in v Sloveniji. V Sloveniji je bilo daleč največ zdravil za redke bolezni namenjenih zdravljenju raka ter imunomodulatorjev (skupina L), in sicer kar 38 zdravil. To pomeni, da je v Sloveniji v uporabi 69 % vseh zdravil za tovrstne bolezni, ki so na voljo v Evropi. Izmed ostalih področij je bilo večje tudi število zdravil za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (skupina A, 8 zdravil) ter zdravil za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov (skupina B, 6 zdravil). Po podatkih iz Centralne baze zdravil za marec 2016 je kar tri četrtine obravnavanih zdravil, ki so v uporabi v Sloveniji, kritih iz naslova zdravstvenega zavarovanja (16). Preglednici 1 in 2 prikazujeta seznama zdravil s statusom sirote in zdravil brez tega statusa, ki so v uporabi v Sloveniji, ter njihovo razvrstitev na posamezno listo oziroma seznam zdravil, njihov režim predpisovanja, leto pridobitve dovoljenja za promet ter indikacijo oziroma ATC klasifikacijo.

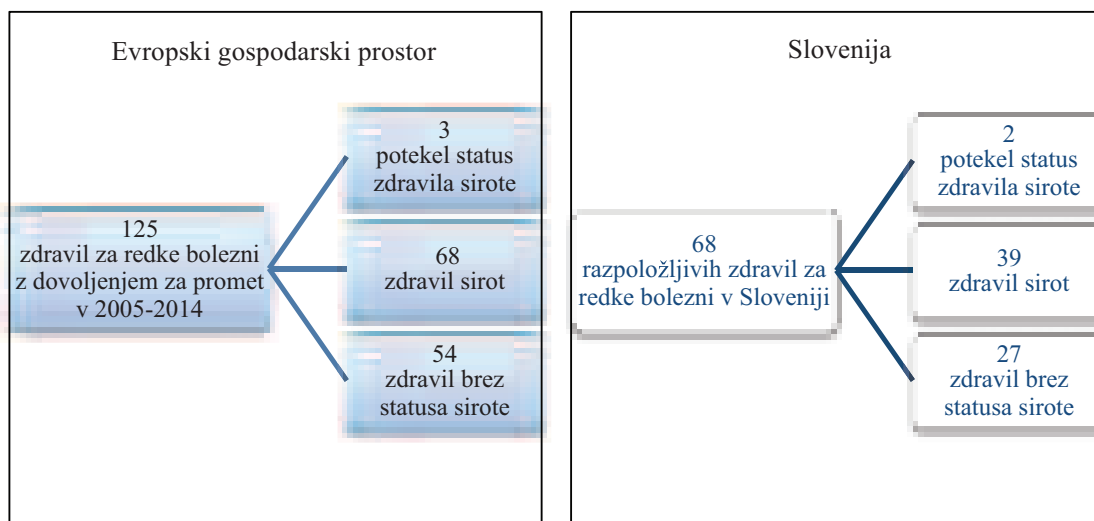
Na obeh seznamih zdravil iz preglednic 1 in 2 najdemo večinoma originalna zdravila in skupno le eno generično ter štiri biološko podobna zdravila (Preglednica 2). Vendar pa je potrebno poudariti, da je celokupno število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so na voljo tako v Sloveniji kot tudi v Evropi, še večje, saj na seznamih niso vključena zdravila, ki so dovoljenje za promet pridobila pred letom 2005 (1). Tako med njimi ne najdemo več kot desetih zdravil za zdravljenje različnih rakavih bolezni, nekaj zdravil za zdravljenje hemofilije A in B, zdravil za zdravljenje Fabryjeve bolezni in drugih zdravil, ki so v Sloveniji v uporabi in na voljo bolnikom v breme zdravstvenega zavarovanja že več let (16).





Slika 1. Gibanje števila zdravil za zdravljenje redkih bolezni v evropskem gospodarskem prostoru z veljavnim dovoljenjem za promet glede na leto pridobitve dovoljenja v obdobju 2005 – 2014 in glede na skupino po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji učinkovin. ATC – A – zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove; ATC – B – zdravila za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov; ATC – J – protimikrobna zdravila za sistemsko uporabo; ATC – L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji.

Figure 1. The number of medicines for rare diseases in European Economic Area with marketing authorisation according to the year of marketing approval between 2005 – 2014 and according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification of active ingredients. ATC – A – medicines for alimentary tract and metabolism; ATC – B – medicines for blood and blood forming organs; ATC – J – antiinfectives for systemic use; ATC – L – antineoplastic and immunomodulating agents.



Slika 2. Število zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 ter aktualni status zdravil sirot v evropskem prostoru in število razpoložljivih zdravil v Sloveniji.

Figure 2. The number of medicines for rare diseases approved between 2005 – 2014 and their present »orphan medicine« status and the number of medicines available in Slovenia.

Preglednica 1. Seznam zdravil za zdravljenje redkih boleznih s statusom zdravila sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 in so bila v Sloveniji razpoložljiva v obdobju med 2005 in 2015, razvrščena po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji.

Table 1. The list of medicines for rare diseases with »orphan medicine« designation that obtained marketing approval between 2005 – 2014 and were available in Slovenia between 2005 and 2015 sorted according to Anatomical Therapeutic Chemical classification.

Zdravila sirote							
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila	
betain	A16AA06	homocisteinurija	2007	P70	Rp/Spec	Cystadane	
algukozidaza alfa	A16AB07	bolezen kopičenja glikogena tip II (Pompejeva bolezen)	2006	B*	ZZ	Myozyme	
galsulfaza	A16AB08	mukopolisaharidoza VI	2006	B*	ZZ	Naglazyme	
idursulfaza	A16AB09	mukopolisaharidoza II	2007	N	H/Rp	Elaprase	
velagluceraza alfa	A16AB10	Gaucherjeva bolezen	2010	P70*B*A*	H/Rp	Vpriv	
sapropterin	A16AX07	fenilketonurije	2008	N	Rp/Spec	Kuvan	
defibrotid	B01AX01	hepatična venookluzivna bolezen	2013	N	H	Defitelio	
romiplostim	B02BX04	idiopatska trombocitopenična purpura	2009	P70*	Rp/Spec	Nplate	
ikatibant	B06AC02	hereditarni angioedem	2008	P70*, B*	H/Rp	Firazyr	
ambrisentan	C02KX02	pljučna hipertenzija	2008	V*	H/Rp	Vollbris	
riociguat	C02KX05	pljučna hipertenzija	2014	V*	Rp/Spec	Adempas	
sildenafil	G04BE03	pljučna hipertenzija	2005	V*	Rp/Spec	Revatio	
pasireotid	H01CB05	akromegalija, hipersekrecija ACTH	2012	P70*	H/Rp in ZZ	Signifor	
tobramicin	J01GB01	cistična fibroza, infekcije dihal	2011	P70*	Rp	Tobi podhaler	
tiotepa	L01AC01	transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic	2010	N	H	Tepadina	



Zdravila sirote									
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila			
klofarabin	L01BB06	limfoblastna levkemija, limfom prekurzorskih celic	2006	B*	H	Evoltra			
nelarabin	L01BB07	limfoblastna levkemija, T-celični limfom	2007	N	H	Atriance			
azacitidin	L01BC07	mielodisplastični sindromi	2008	B*	ZZ	Vidaza			
decitabin	L01BC08	mieločna levkemija	2012	B*	H	Dacogen			
trabectedin	L01CX01	rak jajčnikov, sarkomi	2007	B*	H	Yondelis			
ofatumumab	L01XC10	kronična limfocitna levkemija, B-celični limfom	2010	B*	H	Arzerra			
brentuksimab vedotin	L01XC12	Hodgkinova bolezen, ne-Hodgkinov limfom	2012	B*	H	Adcetris			
obinutuzumab	L01XC15	Kronična limfocitna levkemija B-celic	2014	B*	H	Gazyvaro			
sorafenib	L01XE05	hepatocelularni karcinom, karcinom ledvic	2006	P100*	H/Rp	Nexavar			
dasatinib	L01XE06	kronična mielogena levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekurzorskih celic	2006	P100*	H/Rp	Sprycel			
nilotinib	L01XE08	kronična mieloična levkemija, BCR-ABL pozitivna limfoblastna levkemija oz. limfom prekurzorskih celic	2007	P100*	H/Rp	Tasigna			
everolimus	L01XE10	tuberozna skleroza	2011	P100*	Rp/Spec	Votubia			
ponatinib	L01XE24	limfatična in mieloična levkemija	2013	N	Rp/Spec	Iclusig			
ibrutinib	L01XE27	kronična limfocitna levkemija, B-celični limfom, Limfom plaščnih celic	2014	P100*	Rp/Spec	Imbruvica			
olaparib	L01XX46	rak jajčnikov	2014	P100*	Rp/Spec	Lynparza			

Zdravila sirote

Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila
pleriksafor	L03AX16	transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, limfom, diseminirani plazmocitom	2009	N	H	Mozobil
ekulizumab	L04AA25	paroksizmalna hemoglobinurija	2007	B*	H	Soliris
siltuksimab	L04AC11	Castelmanova bolezen	2014	B*	H	Sylvant
talidomid	L04AX02	diseminirani plazmocitom	2008	P100*	Rp/Spec	Thalidomide Celgene
lenalidomid	L04AX04	diseminirani plazmocitom	2007	P100*	Rp/Spec	Revlimid
pirfenidon	L04AX05	idiopatska pljučna fibroza	2011	P70*	Rp/Spec	Esbriet
pomalidomid	L04AX06	diseminirani plazmocitom	2013	N	Rp/Spec	Imnovid
stiripentol	N03AX17	otroška mioklonična epilepsija	2007	N	Rp	Diacomit
kofein	N06BC01	apneja	2009	N	H/Rp	Peyona
tafamidis	N07XX08	amiloidoza	2011	P70*	Rp/Spec	Vyndaqel
deferasiroks	V03AC03	beta talasemija	2006	P70	Rp/Spec	Exjade

Opomba: Zdravilo smo opoštevali kot razpoložljivo, če je bila njegova prodaja oziroma uporaba v Sloveniji kadarkoli po datumu pridobitve dovoljenja za promet kontinuirana oziroma neprekinjena ali prekinjena za največ eno četrtletje v prvem letu po prvi prodaji (po podatkih baze IMS MDART).* - omejitve predpisovanja pri kateri koli razvrstitvi; / - ni podatka v Centralni bazi zdravil; A - seznam ampuliranih zdravil in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala; ATC - anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija; B - seznam bolnišničnih zdravil; H - izključno za zdravljenje, ki ga je mogoče spremljati samo v bolnišnici; H/Rp - izključno za bolezn, kjer se diagnoza postavi v bolnišnici, zdravljenje pa lahko poteka izven bolnišnice; N - nerazvrščeno zdravilo; P100, P75, P70 - pozitivna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 100 %, 75 % ali 70 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; Rp - predpisovanje na zdravniški recept; Rp/Spec - predpisovanje na zdravniški recept specialista ali po njegovem pooblastilu; V - vmesna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 10 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; ZZ - za zdravljenje, ki zahteva nadzor zdravstvenega delavca, in se lahko uporablja le v zdravstvenih zavodih.



Preglednica 2. Seznam ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezní brez statusa zdravila sirote, ki so pridobila dovoljenje za promet v obdobju 2005 – 2014 in so bila v Sloveniji razpoložljiva v obdobju med 2005 in 2015, razvrščena po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji.

Table 2. The list of medicines for rare diseases without »orphan medicines« designation that obtained marketing approval between 2005 – 2014 and were available in Slovenia between 2005 and 2015 sorted according to Anatomical Therapeutic Chemical classification.

Ostala zdravila za zdravljenje redkih bolezní							
Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila	
tokofersolan	A11HA08	holestaza, pomanjkanje vitamina E	2009	/	/	Vedrop	
nitzinon	A16AX04	tirozinemija	2005	N	Rp/Spec	Orfacin	
koagulacijski faktor VIII	B02BD02	hemofilija A	2013	P100*, B*	H/Rp	Novoeight	
eltrombopag	B02BX05	idiopatska trombocitopenična purpura	2010	P70*	Rp/Spec	Revolade	
konestat alfa	B06AC04	hereditarni angioedem	2010	B*	H/Rp	Ruconest	
folitropin alfa	G03GA05	anovulacija	2014	N	ZZ	Bemfola	
somatropin	H01AC01	hipofizna prtilkavost, sindrom Prader-Willi, Turnerjev sindrom	2006	P70*	H/Rp	Omnitrope	
posakonazol	J02AC04	aspergiloza, kandidaza, kokcidiomikoza, mikoze	2005	P70*, N za bolnišnično rabo	Rp/Spec in H	Noxafil	
humani imunoglobulini	J06BA02	transplantacija kostnega mozga, sindrom Guillain-Barre, sindromi imunske pomajklistrosti, Kawasakijska bolezen, idiopatska trombocitopenična purpura	2006	N	H	Kiovig	
humani imunoglobulini	J06BA02	transplantacija kostnega mozga, sindrom Guillain-Barre, sindromi imunske pomajklistrosti, Kawasakijski sindrom, idiopatska trombocitopenična purpura	2008	A*	H	Privigen	
tegafur, kombinacije	L01BC53	rak želodca	2011	P100	Rp/Spec	Teysuno	
paklitaksel	L01CD01	rak dojke, rak pankreasa	2008	B*	H	Abraxane	
bevacizumab	L01XC07	rak kolona, rektuma, dojke, materničnega vratu, jajčnikov, nedrobnocelični rak pljuč, rak ledvičnih celic	2005	B*	H	Avastin	

Ostala zdravila za zdravljenje redkih bolezni

Učinkovina	ATC	Indikacija	Leto registracije	Razvrstitev	Režim predpisovanja	Lastniško ime zdravila
erlotinib	L01XE03	nedrobnocelični karcinom pljuč, karcinom pankreasa	2005	P100*	Rp/Spec	Tarceva
sunitinib	L01XE04	karcinom ledvic, gastrointestinalni stromalni tumorji, neuroendokrini tumorji	2006	P100*	H/Rp	Sutent
everolimus	L01XE10	karcinom dojk, karcinom ledvic, rak pankreasa	2009	P100*	Rp/Spec	Afinitor
pazopanib	L01XE11	karcinom ledvičnih celic	2010	P100*	Rp/Spec	Votrient
rukсолitinib	L01XE18	mieloproliferativne bolezni	2012	P100*	Rp/Spec	Jakavi
vismodegib	L01XX43	bazalnocelični karcinom	2013	P100*	Rp/Spec	Erivedge
fligrastim	L03AA02	nevtropenija	2013	P100	Rp/Spec	Grastofil
fligrastim	L03AA02	rakave bolezni, transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, nevtropenija	2008	P100	Rp/Spec	Tevagrastim
fligrastim	L03AA02	rakave bolezni, transplantacija hematopoetičnih zarodnih celic, nevtropenija	2009	P100	Rp/Spec	Zarzio
abatacept	L04AA24	revmatoidni artritis, juvenilni revmatoidni artritis	2007	N	ZZ	Orencia
tocilizumab	L04AC07	revmatoidni artritis, juvenilni revmatoidni artritis	2009	P70*, B*	Rp/Spec in ZZ	Roactemra
canakinumab	L04AC08	urični artritis, juvenilni revmatoidni artritis, Periodični Sindromi Povezani s Kriopirinom	2009	B*	Rp/Spec	Ilaris
natrijev oksibat	N07XX04	katapleksija, narkolepsija	2005	V*	Rp/Spec	Xyrem
deksameta-zon	S01BA01	makularni edem, uveitis	2010	B*	ZZ	Ozurdex

Opomba: Zdravilo smo upoštevali kot razpoložljivo, če je bila njegova prodaja oziroma uporaba v Sloveniji kadarkoli po datumu pridobitve dovoljenja za promet kontinuirana oziroma neprekinjena ali prekinjena za največ eno četrtletje v prvem letu po prvi prodaji (po podatkih baze IMS MIDART). * - omejitve predpisovanja pri kateri koli razvrstitvi; / - ni podatka v Centralni bazi zdravil; A - seznam ampuiliranih zdravil in drugih zdravil za ambulantno zdravljenje v okviru ločeno zaračunljivega materiala; ATC - anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija; B - seznam bolnišničnih zdravil; H - izključno za zdravljenje, ki ga je mogoče spremljati samo v bolnišnici; H/Rp - izključno za bolezni, kjer se diagnoza postavi v bolnišnici, zdravljenje pa lahko poteka izven bolnišnice; N - nerazvrščeno zdravilo; P100, P75, P70 - pozitivna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 100 %, 75 % ali 70 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; Rp - predpisovanje na zdravniški recept; Rp/Spec - predpisovanje na zdravniški recept specialista ali po njegovem pooblastilu; V - vmesna lista ambulantno predpisanih zdravil, kjer je zdravilo krito v 10 % iz obveznega zdravstvenega zavarovanja; ZZ - za zdravljenje, ki zahteva nadzor zdravstvenega delavca, in se lahko uporablja le v zdravstvenih zavodih.

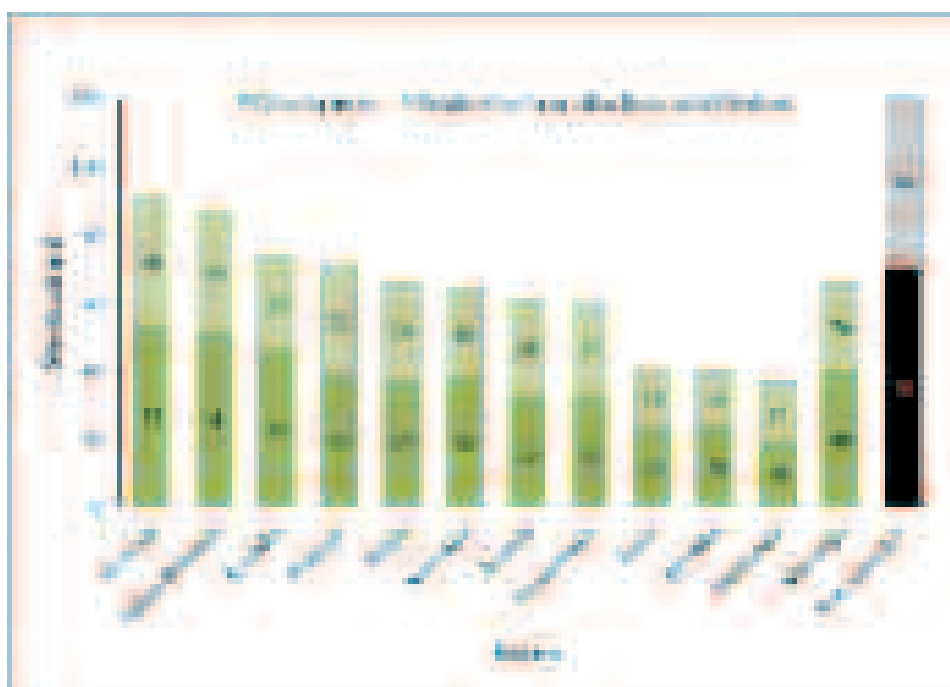


3.2 RAZPOLOŽLJIVOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE REDKIH BOLEZNI V SLOVENIJI IN IZBRANIH EVROPSKIH DRŽAVAH

Z iskanjem lastniških imen zdravil in z iskanjem po učinkovin v mednarodnih podatkih IMS nismo mogli ugotoviti razpoložljivosti petih produktov, ki vsebujejo humane imunoglobuline in tobramicin v obliki praška za inhaliranje, zato teh nismo upoštevali v nadaljnji analizi primerjave držav. Tako smo za Slovenijo upoštevali 66 izmed 68-ih razpoložljivih zdravil.

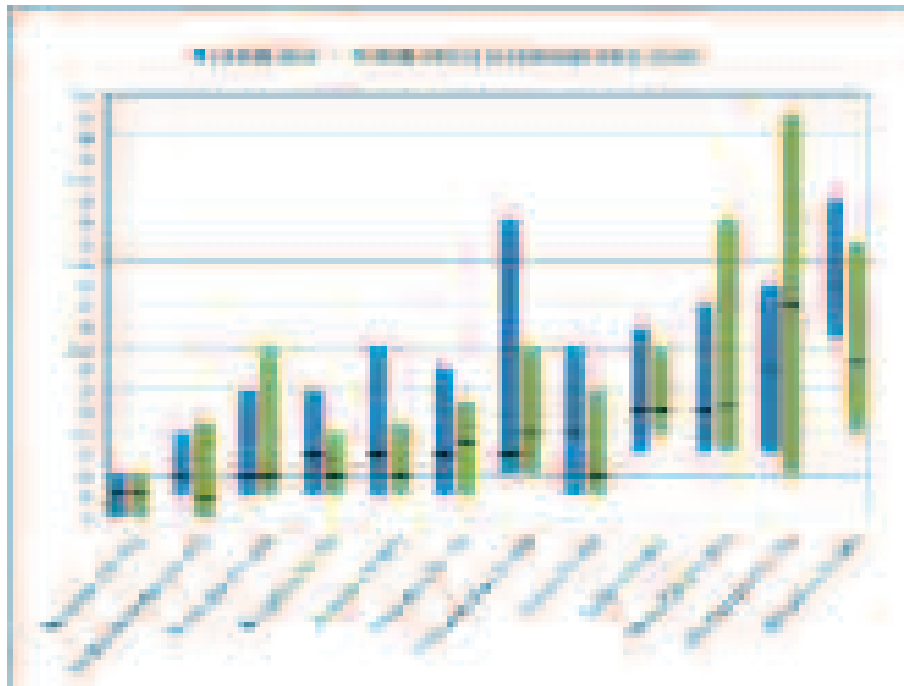
Največ razpoložljivih zdravil imata Nemčija in Velika Britanija, ki svojim pacientom nudita okrog 75 % vseh zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014 (slika 3). Več kot 60 % zdravil, ki so v omenjenem obdobju pridobila dovoljenje za promet, uporabljajo na Švedskem. V Sloveniji imamo na voljo več kot polovico zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet

med letoma 2005 in 2014, kar je podobno kot na Norveškem, v Franciji in v Italiji. Skupaj z omenjenimi državami se po številu razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih bolezni uvrščamo takoj za tremi vodilnimi državami. Na Madžarskem, Hrvaškem in v Švici imajo na voljo manjše število zdravil za zdravljenje redkih bolezni kot na ostalih pomembnih evropskih trgih zdravil in tudi manj kot pri nas. Eden izmed možnih razlogov je ta, da je interes proizvajalcev za trženje v teh državah manjši kot drugod, v primeru Švice pa je možen razlog predvsem urejanje pridobitve dovoljenja za promet samo, saj ta ni vključena v evropski gospodarski prostor in tako proizvajalec s pridobljenim dovoljenjem za promet po centraliziranem postopku ne pridobi dovoljenja za trženje na švicarskem trgu (3). V Sloveniji imamo tako na voljo več ali enako zdravil kot v vseh sosednjih državah in približno 75 % zdravil, ki so na razpolago na dveh ključnih evropskih trgih, t.j. angleškem in nemškem. Primerjavo držav po številu zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so razpoložljiva v posameznih državah, prikazuje slika 3.



Slika 3. Primerjava med državami glede na število zdravil sirot in ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezni, ki so pridobila dovoljenje za promet med letoma 2005 in 2014 za evropski gospodarski prostor in so bila razpoložljiva na izbranih evropskih trgih med letoma 2005 in 2015; *vseh 120 zdravil, zajetih v analizi primerjave, brez upoštevanih petih zdravil, za katera razpoložljivosti nismo mogli določiti na nobenem izmed izbranih evropskih trgov.

Figure 3. The comparison between the countries of the number of medicines for rare diseases with and without »orphan medicine« designation approved in the European Economic Area between 2005 – 2014 and available on the selected European markets between 2005 – 2015; *all 120 medicines in the analysis without the five products for which their availability could not be determined in any European selected market.



Slika 4. Primerjava držav glede na čas razpoložljivosti zdravil sirot in ostalih zdravil za zdravljenje redkih bolezni. Slika prikazuje srednji čas razpoložljivosti (čas od pridobitve dovoljenja za promet do prve kontinuirane uporabe zdravila v državi) in njegov razpon, podan v letih (mediana, 1. in 3. kvartil). Države so razvrščene po naraščajočem srednjem času razpoložljivosti za zdravila sirote. Q – četrtletje.

Figure 4. The comparison between the countries according to the times of availability of the medicines for rare diseases with and without “orphan medicine” designation. The figure shows median times of availability (times from marketing approval to first continuous use of medicine in a country) and their ranges in years (median, 1st and 3rd quartile). The countries are sorted according to their median times of availability of medicines with “orphan medicine” designation. Q – quarter of a year.

Pri primerjavi razpoložljivosti zdravil za zdravljenje redkih bolezni je poleg števila zdravil v zdravstvenem sistemu države potrebno upoštevati tudi čas, ko so ta na voljo bolnikom. V obeh pogledih v Evropi pomembno prednjačita Nemčija in Velika Britanija. Nemčija v povprečju omogoča uporabo zdravil za zdravljenje redkih bolezni v prvih treh mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Poleg tega je polovico zdravil za zdravljenje redkih bolezni, s katerimi razpolaga, omogočila med prvimi v Evropi. Skoraj enako hitro kot v Nemčiji so zdravila na voljo tudi v Veliki Britaniji in tudi ta je za tretjino svojih zdravil za zdravljenje redkih bolezni omogočila uporabo kot ena izmed prvih držav. Obe omenjeni državi imata tudi svojevrsten način umeščanja zdravil v zdravstveni sistem (3). Nemčija v zadnjih letih avtomatično umešča vsa zdravila za indikacije, kjer terapevtske alternative še ni, in s tem torej direktno umesti večino novih zdravil za zdravljenje redkih bolezni (3). Po drugi strani Velika Britanija pri umeščanju zdravil v glavnem upošteva rezultat stroškovne učinkovitosti, ki ne sme preseči 20 000 – 30 000 funtov na dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja, v primeru

zdravil za zdravljenje redkih bolezni pa dopušča višjo mejno vrednost (3, 9). Hkrati nekatera zdravila za rakave bolezni v Veliki Britaniji direktno financira Nacionalni sklad za raka, kar pomeni, da so takšna zdravila neposredno umeščena (3). Države, ki po številu zdravil Nemčijo in Veliko Britanijo še najbolj dosegajo, so Švedska, Francija, Norveška, Italija in Slovenija. Vendar pa izmed teh Švedska, Francija in Norveška zdravila omogočijo z manjšim zamikom kot Italija in Slovenija in jih uspejo zagotoviti s srednjim časom pol do tri četrt leta. Srednji čas razpoložljivosti v Italiji in Sloveniji pa je pomembno daljši in znaša 1,25 leta. Daljši srednji čas razpoložljivosti kot Slovenija imata tako le sosednji državi Madžarska in Hrvaška. V primerjavi Slovenije s sosednjimi državami z izjemo Italije, kjer financiranje za zdravila sirote, ki še niso bila na italijanskem tržišču, omogoča posebna agencija, tako pri nas kot na Madžarskem in Hrvaškem za zdravila za zdravljenje redkih bolezni ni posebnih postopkov ali kriterijev pri njihovem umeščanju v zdravstveni sistem (3). Primerjavo median časov do prve kontinuirane uporabe zdravil v posameznih evropskih državah prikazuje slika 4.

Slovenija je tako ena izmed držav, ki razpolaga s sorazmerno velikim številom zdravil za zdravljenje redkih bolezni ne glede na njihov status sirote in tako svojim bolnikom omogoča dobro razpoložljivost z njimi. Glede na čas, ki ga potrebujemo, da ta zdravila dosežejo predpisovalce in bolnike, ki znaša v povprečju dobro leto, pa smo v primerjavi s pomembnimi evropskimi trgi zdravil počasnejši. Kljub temu smo 8 izmed 66-ih razpoložljivih zdravil slovenskim bolnikom omogočili med prvimi v Evropi, v primerjavi s sosednjimi državami pa smo z izjemo Avstrije enako hitri ali celo hitrejši. Poleg tega je veliko razpoložljivih zdravil za zdravljenje redkih bolezni pri nas delno ali v celoti financiranih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja in so s tem tako rekoč direktno dostopna bolnikom.

4 ZAKLJUČEK

Ob številnih finančnih spodbudah pri raziskovanju redkih bolezni in pri razvoju novih zdravil za njihovo zdravljenje lahko pričakujemo, da bo število novih zdravil za zdravljenje redkih bolezni v prihodnjih letih naraščalo. Po drugi strani bo zagotavljanje razpoložljivosti teh zdravil za zdravstvene sisteme vseh držav predstavljalo vedno večji izziv. Ob obstoječem številu zdravil, ki so v Evropi na voljo za zdravljenje redkih bolezni, večina držav ne zmore oziroma nima interesa umeščati vseh zdravil v svoj zdravstveni sistem. V najuspešnejših državah, kot je Nemčija, je v uporabi največ tri četrtine vseh zdravil. Sklenemo lahko, da v Sloveniji uporabljamo veliko število zdravil za zdravljenje redkih bolezni in da smo v primerjavi z državami, ki predstavljajo pomembne evropske trge zdravil, pri zagotavljanju njihove razpoložljivosti svojim bolnikom uspešni. Povprečni čas razpoložljivosti s temi zdravili je pri nas sicer daljši kot v ostalih večjih in uspešnih evropskih državah. Vendar pa smo omenjena zdravila zmožni omogočiti tudi med prvimi v Evropi in v povprečju enako hitro ali hitreje od sosednjih držav. V prihodnje bo v vseh državah in tudi v Sloveniji potrebno po skrbni presoji in ob danih finančnih možnostih umeščati čim širši nabor zdravil za zdravljenje redkih bolezni.

5 ZAHVALA

Zahvaljujemo se AstraZeneca UK Limited, podružnici v Sloveniji, ki nam je omogočila dostop do podatkovne baze IMS MDART.

6 LITERATURA

1. Evropska agencija za zdravila. Podatki o zdravilih za uporabo v humani medicini. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulatory/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=. Dostop: 05-03-2016.
2. The European Organization for Rare Diseases (EURORDIS). <http://www.eurordis.org/>. Dostop: 15-03-2016.
3. Gammie T, Lu CY, Babar ZU-D. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140002.
4. Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in health technology assessment in eight european countries. *Rare Dis Orphan Drugs J* 2014; 1(3): 83–86.
5. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:74.
6. Uredba (ES) št. 726/2004 evropskega parlamenta in sveta. *Uradni list Evropske Unije* L 136, 30. april 2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_sl.pdf. Dostop: 05-03-2016.
7. Kos M. Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. *Farm Vestn* 2015; 66(3): 239–244.
8. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. *Uradni list Republike Slovenije* št. 35/2013. <https://www.uradni-list.si/1/content?id=112932>. Dostop: 05-03-2016.
9. Health Committee Written evidence from Rare Disease UK (NICE 19). <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw17.htm>. Dostop: 10-03-2016.
10. Uredba (ES) št. 141/2000 evropskega parlamenta in sveta. *Uradni list Evropske Unije* L 18, 22. januar 2000. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_sl.pdf. Dostop: 01-03-2016.
11. McGoldrick S. Orphan Drug Designation - Are the EMA and FDA Looking for the Same Information? *J Clinial Stud* 2015; 7(3): 34–36.
12. Orphanet. About Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=EN. Dostop: 28-02-2016.
13. Evaluate®. EvaluatePharma Orphan Drug Report 2015, 3rd Edition, October 2015. <http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx>. Dostop: 05-03-2016.
14. IMS Health. IMS Health Pricing & Market Access Outlook. http://www.imshealth.com/files/web/Global/Services/P&MA_2012.pdf. Dostop: 28-02-2016.
15. Orphanet. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, January 2016. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf. Dostop: 22-02-2016.
16. Centralna baza zdravil 2. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView). Dostop: 05-03-2016.

Z zdravimi venami do lahkotnih nog!



www.bolezni-ven.si

DETRALEX je zdravilo,
ki s protivnetnim delovanjem
učinkovito zmanjša občutek
bolečih, težkih in oteklih nog.^{1,2}



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Detralex filmsko obložene tablete

Sestava*: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije, ki ustreza 450 mg diosmina (90 %) in 50 mg flavonoidov, izraženih kot hesperidin (10 %). Pomožne snovi: želatina, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimitilškrob, smukec, glicerol, makrogol 6000, hipromeloza, rdeči železov oksid, natrijev lavrilsulfat, titanov dioksid, rumeni železov oksid. **Terapevtske indikacije*:** zdravljenje simptomov kronične bolezni ven, limfedema in akutnega hemoroidalnega sindroma pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe*:** *Kronična bolezen ven:* jemljemo po eno tableto dvakrat na dan. Zdravljenje naj traja več mesecev ali celo let. *Limfedem:* Jemljemo po eno do dve tableti trikrat na dan. Potrebno je dolgotrajno zdravljenje, učinek pa nastopi po nekaj mesecih rednega jemanja zdravila. *Akutni hemoroidalni sindrom:* prve štiri dni jemljemo po dve tableti trikrat na dan, naslednje tri dni pa po dve tableti dvakrat na dan. **Kontraindikacije*:** preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov. **Opozorila in previdnostni ukrepi*:** Pri bolnikih z akutnim hemoroidalnim sindromom jemanje tega zdravila ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Če simptomi ne izginejo hitro, opravimo proktološki pregled in ponovno določimo zdravljenje. Pri bolnikih z motnjami venskega obtoka je zdravljenje najbolj koristno ob sočasnem pravilno uravnoteženem načinu življenja. Potrebna je posebna pozornost, če med zdravljenjem pride do poslabšanja bolezni, ki se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdline, hujše bolečine, kožne razjede, ali pri pojavu neznanih znakov, kot je na primer nenadno otekanje ene ali obeh nog. Zdravilo ni učinkovito pri oteklinah v spodnjem delu nog, ki so nastale zaradi bolezni srca, ledvic ali jeter. **Interakcije*:** O medsebojnem delovanju z drugimi zdravili ni poročil. **Nosečnost, dojenje in plodnost*:** *Nosečnost:* Potrebna je pozornost, če se zdravilo predpisuje nosečnicam. *Dojenje:* Odločitev o nadaljevanju/prenehanju dojenja ali o nadaljevanju/prenehanju terapije z zdravilom Detralex, mora biti narejena ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Detralex za mater. Potrebna je pozornost, če se zdravilo predpisuje doječim ženskam. *Plodnost:* Študije niso pokazale vpliva na plodnost pri podganah. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji*:** Detralex ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki*:** Pogosti: diareja, dispepsija, navzea, bruhanje. Občasni: kolitis. Redki: omotica, glavobol, občutek slabosti, izpuščaj, pruritus, urtikarija. Neznana pogostnost: izolirani edem obraza, ustnic ali vek; izjemoma Quinckejev edem. **Prekomerno odmerjanje*:** Do sedaj niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Zaradi širokega terapevtskega okna tega zdravila, je nevarnost za intoksikacijo praktično ničelna. **Farmakodinamične lastnosti*:** Detralex je venotonik in vaskuloprotektiv. Detralex zboljša hemodinamično delovanje: zviša tonus ven in poveča odtok krvi iz perifernih tkiv ter tako zmanjša oteklino. V mikrocirkulaciji Detralex poveča odpornost kapilar in tako zmanjša možnost hujših poškodb kapilar in nevarnost krvavitve. Pri akutnem hemoroidalnem sindromu pospeši zdravljenje lokalnega vnetja, skrajša trajanje in jakost bolečine, skrajša čas krvavenja iz hemoroidov in zmanjša pogostnost zapletov. **Pakiranje*:** Škatla s 30, 60, 120 tabletami v pretisnih omotih. **Način predpisovanja in izdaje zdravila:** Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah. **Datum zadnje revizije besedila:** 9.4.2015. ***Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet:** Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel.: 01/563 48 11. www.servier.si

NOVO

V dvoje še uspešneje do cilja.

Rosmela®

rosuvastatin in amlodipin
filmsko obložene tablete

10 mg/5 mg, 15 mg/5 mg
20 mg/5 mg, 20 mg/10 mg

- ▼ Prva fiksna kombinacija rosuvastatina in amlodipina*. (1)
- ▼ Klinično preizkušeni učinkovini. (2)
- ▼ Sočasno zdravljenje 2 glavnih dejavnikov tveganja za razvoj bolezni srca in žilja z 1 tableto. (2, 3)
- ▼ Izboljšanje bolnikove zavzetosti pri zdravljenju. (4, 5)
- ▼ 1 tableta 1-krat na dan, neodvisno od hrane. (2)
- ▼ Visokokakovostno zdravilo iz Krke. (6)

* v Sloveniji in na trgih srednje, vzhodne in jugovzhodne Evrope

Sestava Rosmela 10 mg/5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina in 5 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata. Rosmela 15 mg/5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina in 5 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata. Rosmela 20 mg/5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina in 5 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata. Rosmela 20 mg/10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina in 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata. **Indikacije** Zdravilo Rosmela je indicirano kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji za zdravljenje hipertenzije pri odraslih bolnikih z velikim tveganjem prvega srčno-žilnega dogodka; kot dodatek k ukrepom za odpravljanje drugih dejavnikov tveganja; pri bolnikih, ki imajo hkrati eno od naslednjih stanj: primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa), mešano dislipidemijo (tipa IIb) ali homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Jemlje se dodatno ob dieti in drugih ukrepih za znižanje ravnih lipidov. **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje Priporočeni odmerek zdravila Rosmela je ena tableta na dan. Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Starejšim bolnikom in bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je zdravilo Rosmela kontraindicirano ne glede na velikost odmerka. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotovljiva. Farmakokinetike amlodipina pri hudi jetrni okvari niso proučili. Zdravilo Rosmela je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo. Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, zato je pri takšnih bolnikih priporočljiv manjši dnevni odmerek rosuvastatina. Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomyolizo) se poveča, če se rosuvastatin jemlje sočasno z določenimi zdravili, ki zaradi medsebojnega delovanja z različnimi transportnimi beljakovinami za rosuvastatin lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz). Varnost in učinkovitost zdravila Rosmela pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, zato uporaba zdravila pri njih ni priporočljiva. **Način uporabe** Tablete Rosmela lahko bolnik vzame kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje. Pogoltniti jih mora s tekočino in jih ne sme žvečiti. **Kontraindikacije** Povezane z rosuvastatinom Aktivna jetrna bolezen, vključno z nepojasnjenim dolgotrajnim povečanjem transaminaz v serumu ali povečanje ravnih transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN). Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min). Miopatija. Sočasno zdravljenje s ciklosporinom. Nosečnost in dojenje ter uporaba pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite. Preobčutljivost za rosuvastatin. Povezane z amlodipinom Huda hipotenzija. Sok (vključno s kardiogenim sokom). Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoz). Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu. Preobčutljivost za amlodipin in derivate dihidropiridina. **Povezane z zdravilom Rosmela** Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Protinurija se je pojavila pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40-miligramske; pri večini bolnikov je bila prehodna ali se je pojavljala s presledki. O učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatii in v redkih primerih tudi rhabdomyolizi, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, še zlasti pa pri uporabi odmerkov, večjih od 20 mg. **Prej zdravljenjem** Ker vsebuje rosuvastatin, je treba zdravilo Rosmela zelo previdno predpisovati bolnikom s prespozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rhabdomyolizo (ledvična okvara, hipotiroidizem, dedna mišična bolezen) v osebni ali družinski anamnezi,

toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti, zloraba alkohola, starost več kot 70 let, stanja, pri katerih se lahko zviša raven rosuvastatina v plazmi, sočasno jemanje fibratov). **Med zdravljenjem** Bolnikom je treba naročiti, naj pri nepojasnjenih bolečinah, oslabelosti ali mišičnih krčih, še posebej če je našteto povezano s slabostjo ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Izmeriti je treba raven kreatinske kinaze (CK). Zdravljenje je treba ukiniti, če je raven CK izrazilo zvišana (na > 5-kratno ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven CK ≤ 5-kratni ZMN). Opisani so bili zelo redki primeri imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, zato kombinacija zdravila Rosmela in gemfibrozila ni priporočena, prav tako ne kombinacija rosuvastatina in fusidne kisline. Zdravila Rosmela ne smejo jemati bolniki z resnim akutnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi kot posledico rhabdomyolize lahko povzročilo ledvično odpoved (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči). Zdravilo Rosmela je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki pijejo prevelike količine alkohola in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki jemljejo zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi, ki so posledica znižanja lipidov zaradi jemanja rosuvastatina, kot možnost povečanja koncentracije rosuvastatina v plazmi in s tem povečanega tveganja za miopatijo. Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski pljučni bolezni, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem. Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje. Ker zdravilo vsebuje amlodipin, je treba bolnike s srčnim popuščanjem zdravit previdno. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Interakcije, povezane z rosuvastatinom Zaviralci transportnih beljakovin. Ciklosporin. Zaviralci proteaz. Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov. Ezetimib. Antagonisti vitamina K. Peroralni kontraceptivi ali hormonsko nadomestno zdravljenje. Fusidna kislina. **Interakcije, povezane z amlodipinom** Zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolski antimitotiki, makrolidi, verapamil, diltiazem). Induktorji CYP3A4 (rifampicin, šentjanževka). Grenivkin sok. Dantrolen. Simvastatin. **Ploščnost, nosečnost in dojenje** Uporaba zdravila Rosmela med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Zdravilo Rosmela lahko blago do zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. **Neželeni učinki** Pogosto se pojavijo glavobol, omotica, zaspanost, sladkorna bolezen (odvisno od prisotnosti dejavnikov tveganja), palpitacije, zardevanje, bolečine v trebuhu, slabost, zaprtost, otoklist gležnjev, mialgija, astenija, utrujenost, edemi. Ostali se pojavijo občasno, redko ali zelo redko. **Imetni dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 filmsko obloženih tablet po 10 mg/5 mg, 15 mg/5 mg, 20 mg/5 mg in 20 mg/10 mg rosuvastatina in amlodipina. **Datum zadnje revizije besedila** 29. 7. 2015.

Literatura

1. ePharma Market, IMS Health, CEGEDIM, MEDICUBE, PHARMSTANDARD, PharmaZOOM, INTELLIX 1-6 2015. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rosmela. 3. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puskas P, Norving B, editors. World Health Organization, Geneva 2011. 4. Zamorano J, Edwards J. Combining antihypertensive and antihyperlipidemic agents – optimizing cardiovascular risk factor management. *Integr Blood Press Control* 2011; 4: 55-71. 5. Chapman RH, Yeag J, Roberts CS. Association between adherence to calcium channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 29. 6. Podatki iz dokumentacije, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2015.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, www.krka.si

KRKA

Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju. Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.