



ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Ilaš
Nina Pisk
Janez Toni

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

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

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

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

Meseca maja se slovenska farmacevtska stroka tradicionalno sreča na letnem simpoziju SFD, a nam je tudi letos načrte prekrizala pandemija covid-19. Turbulentni čas pandemije je dodatno vplival na praktično raziskovalno delo v laboratorijih, obenem pa odprl raziskovalcem možnost poglobljenega teoretičnega raziskovalnega dela, kar se odraža tudi v pestri tematiki letošnje druge številke Farmacevtskega vestnika. Prav vsak prispevek izkazuje veliko znanja in poglobljenih proučevanj, ki prispevajo v celotno zakladnico znanja, za katerega vemo, da se na področju farmacije izjemno hitro dopolnjuje in nadgrajuje.

Kolegi diabetologi v prvem prispevku opisujejo nove pristope preprečevanja srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Dr. Sara Redenšek in prof. dr. Vita Dolžan nas seznanjata s principi farmakogenetike, kolegi s Katedre za farmacevtsko kemijo pa prikazujejo načine tarčne razgradnje proteinov z uporabo himernih molekul. V zadnjem desetletju opazujemo privlačen način iskanja novih farmakoloških učinkov že preizkušenih zdravilnih učinkovin, kar pomeni z vidika varnosti veliko prednost. Enega izmed takih pristopov prikazuje doc. dr. Rok Frlan v prispevku o iskanju novih protimikrobnih učinkovin na osnovi znanega zdravila. O novostih zdravljenja diabetične dislipidemije pišeta dr. Miodrag Janič in dr. Mojca Lunder, skupina prof. dr. Tee Lanišnik Rižner nas seznanja z rastlinskimi pripravki za lajšanje simptomov menopavze, kolegi s Katedre za socialno farmacijo pa so pripravili zanimiv izvorni znanstveni članek o pogledu študentov na izvajanje raziskovalne dejavnosti v okviru praktičnega usposabljanja.

V času dela »od doma«, ko se je pravzaprav delovni čas razvlekel čez cel dan, vseeno upam, da boste, dragi kolegice in kolegi, z zanimanjem prebrali novosti, ki jih prinaša tekoča številka Farmacevtskega vestnika. Mogoče pa bo letošnji dopust zaradi razmer drugačen kot običajno in ravno pravšnji čas za strokovno izpopolnjevanje. Prijetno branje vam želim.

*Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.
Odgovorni urednik Farmacevtskega vestnika*



VSEBINA / CONTENT

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

- 83 Rok Herman, Andrej Janež, Mojca Jensterle Sever
Novi pristopi preprečevanja srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2
Novel approaches to cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 90 Sara Redenšek, Vita Dolžan
Principi farmakogenetike – od genetske variabilnosti do terapevtskih priporočil
Principles of pharmacogenetics – From genetic variability to therapeutic recommendations
- 100 Aleša Bricelj, Marko Anderluh, Izidor Sosič
Tarčna razgradnja proteinov z uporabo himernih molekul
Utilizing proteolysis-targeting chimeras for targeted protein degradation
- 107 Rok Frlan
Od starega zdravila do nove protimikrobne indikacije
Repurposing old drugs for new antimicrobial indication
- 115 Miodrag Janić, Mojca Lunder
Diabetična dislipidemija
Diabetic dyslipidemia: from pathogenesis to the latest treatment options
- 125 Klara Gregorič, Tea Lanišnik Rižner, Maša Sinreih
Rastlinski pripravki za lajšanje simptomov menopavze
Plant products for the relief of menopause symptoms

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 132 Ana Kodrič, Nejc Horvat, Igor Locatelli, Mitja Kos
Pogled študentov na izvajanje raziskovalne dejavnosti v okviru praktičnega usposabljanja
Students' view on the implementation of research activities as part of traineeship

139 NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

NOVI PRISTOPI PREPREČEVANJA SRČNO-ŽILNIH ZAPLETOV PRI BOLNIKIH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

NOVEL APPROACHES TO CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

AVTORJI / AUTHORS:

Rok Herman^{1,2}

prof. dr. Andrej Janež, dr. med.^{1,2}

izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.^{1,2}

¹ UKC Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in bolezni presnove,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrej.janez@kclj.si

POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 predstavlja visoko tveganje za bolezni srca in ožilja. Ustrezen izbor antihiperlipidemične terapije lahko ugodno vpliva na srčno-žilne izhode. Ker so bili dokazi zadnjih velikih raziskav z novejšimi skupinami zdravil za uravnavanje glikemije za zaščitno delovanje na srčno-žilni sistem enoznačni, so bile predlagane posodobitve smernic farmakološkega zdravljenja bolnikov. Pri bolnikih z znanimi boleznimi srca in ožilja ali prisotnimi več dejavniki srčno-žilnega tveganja so predlagana zdravila izbora agonisti glukagonu podobnih receptorjev (GLP-1RA) in zaviralci natrijevih glukoznih koprenasalcev 2 (SGLT2).

KLJUČNE BESEDE:

sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, zmanjševanje tveganja za bolezni srca in ožilja

ABSTRACT

Type 2 diabetes is nowadays one of the major public health concerns. The most frequent cause of complications and deaths in this population are the accompanying cardiovascular diseases. Their prevention is becoming an important factor in the treatment choice. In recent years studies have analysed the effect of the interventions on the onset and complications of cardiovascular diseases in detail. Due to the positive outcomes, incretin mimetics and inhibitors of sodium-glucose cotransport protein 2 (SGLT2) are gaining importance in the treatment of patients with type 2 diabetes. The latest guidelines recommend add-on therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) or SGLT2 inhibitors in patients with the risk of atherosclerotic complications. On the other hand, in patients with congestive heart failure, inhibitors of SGLT-2 should be considered.

KEY WORDS:

cardiovascular diseases, diabetes, prevention

1 UVOD

Prisotnost sladkorne bolezni dva- do trikrat poveča tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja (1), te pa so prepoznane



kot vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s sladkorno boleznijo. Zaradi povezav med hiperglikemijo in pojavnostjo boleznih srca in ožilja so v preteklosti potekali intenzivni poskusi glukocentričnega zdravljenja, z namenom zmanjševanja zapletov boleznih srca in ožilja (2, 3). Izsledki teh raziskav so pokazali, da izboljšanje glikemičnega nadzora ni prepričljivo zmanjšalo povečanega tveganja za umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov (4).

Novejše raziskave o učinkovitosti antihyperglikemičnih zdravil so poleg vpliva na urejenost glikemije dosledno spremljale tudi vpliv na srčno-žilne izhode (*cardiovascular outcomes trials* ali analize CVOT) (5). Dokazi za zaščitno delovanje sodobnih antihyperglikemičnih zdravil na srčno-žilni sistem so bili tako enoznačni, da so bile predlagane posodobitve smernic za obravnavo bolnikov s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in znano boleznijo srca in ožilja ali več dejavniki srčno-žilnega tveganja so postala zdravila izbora agonisti glukagonu podobnih receptorjev (GLP-1RA) in zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2). Celostna, posamezniku prilagojena obravnava lahko torej z ustreznim izborom zdravil poleg boljše urejenosti glikemije bolnikom ponudi tudi zmanjševanje tveganja za srčno-žilne dogodke.

2 NOVEJŠE SKUPINE ZDRAVIL ZA URAVNAVANJE GLIKEMIJE S PREVENTIVNIM DELOVANJEM NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

GLP-1RA so agonisti receptorja za inkretin, glukagonu podobni peptid 1 (GLP-1). Ta je polipeptidni hormon, ki se po obroku izloča iz endokrinih celic L distalnega ileuma. V odvisnosti od koncentracije glukoze spodbuja izločanja inzulina in zavira izločanje glukagona. Poleg tega zavira jetrno glukoneogenezo, upočasnjuje gastrointestinalno mobilnost in spodbuja sitost. S tem niža tako bazalne kot tudi postprandialne vrednosti glukoze. Zdravila iz te skupine so zelo učinkovita pri nadzoru glikemije, saj je pričakovano znižanje HbA1c med 1 in 2 % (6). Pomembno je, da ob hipoglikemiji nimajo zaviralnega učinka na izločanje glukagona iz celic alfa, hkrati pa tudi ne motijo delovanja ostalih hormonov. Poleg nadzora glikemije raziskave opažajo več drugih, od ravni glukoze neodvisnih učinkov. Najbolj pomembni so zaščitni učinki na srčno-žilni sistem in napredovanje kronične ledvične bolezni (5). Pri zdravljenju se pojavi tudi bistveno znižanje telesne mase, po navadi med 1 in 5 kg v prvem letu. Hkrati pride do znižanja sistoličnega krvnega

tlaka, izboljšanja lipidnega profila, nekoliko pa je opazen dvig srčne frekvence. Po trenutno še ne natančno definiranih mehanizmi naj bi GLP-1RA tudi varovali srčno funkcijo, preprečevali ishemijo in fibrozo srca, delovali protivnetno in zmanjševali količino epikardialnega maščobnega tkiva. Receptorje za GLP-1 so dokazali tudi na endotelnih celicah in kardiomiocitih. Njihova aktivacija verjetno izboljša učinkovitost porabe glukoze kardiomiocitov, poveča izločanje atrijskega natriuretičnega peptida in preko vazodilatacije izboljša koronarni pretok (5). Odmerjamo jih enkrat dnevno (kratko delujoči) ali enkrat tedensko (dolgo delujoči) subkutano. Najpogostejši neželeni učinek so gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, driska), ki pa so običajno prehodne. Redkeje se pojavijo ob uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem (7, 8).

SGLT2 so močno izraženi v prvem delu proksimalnih ledvičnih tubulov in so odgovorni za približno 90 % reabsorpcije glukoze. Pri sladkorni bolezni tipa 2 je reabsorpcijska sposobnost za glukozo še dodatno povečana. Zaviralci SGLT2 jo zmanjšajo in s tem znižajo prag za izločanje glukoze z urinom, serumsko koncentracijo glukoze in HbA1c (okvirno za 1 %) (5). Njihova učinkovitost presega pozitivne učinke doseženega znižanja HbA1c, zato predvidevajo še vpletenost drugih mehanizmov delovanja. Povečajo npr. oksidacijo maščobnih kislin, lipolizo in ketogenezo. Povečana uporaba maščobnih virov energije in izločanje glukoze z urinom prispevata k bistvenemu znižanju telesne mase, po navadi med 3 in 5 kg v prvem letu zdravljenja (5). Sprememba metabolizma je opazna tudi v kardiomiocitih, ki povečajo oksidacijo ketonskih teles, s tem pa je njihovo delovanje učinkovitejše. Prav tako s svojim vplivom na tubuloglomerulno povratno zanko povzročajo konstrikcijo aferentne glomerulne arteriole in uspešno nižajo intersticijski del zunajcelične tekočine ter tako obremenjenost srčne mišice. S tem delovanjem ohranjajo ledvično funkcijo in nižajo vrednosti krvnega tlaka. Dokazali so tudi afiniteto zaviralcev SGLT2 na natrij-vodikov transporter na membrani kardiomiocitov, kar predstavlja možen mehanizem njihovega učinka pri srčnem popuščanju (5, 9). Podobno kot pri GLP-1RA se pri zdravljenju z njimi zniža delež epikardialnega maščobnega tkiva. Na hepatocitih raziskave kažejo upočasnjeno napredovanje nealkoholne maščobne jetrne bolezni in znižanje prisotnega vnetja (9). Tudi zdravila iz te skupine imajo nizko verjetnost za pojav hipoglikemij. Pri zdravljenju se dva- do štirikrat poveča tveganje za genitalne glivične okužbe, še posebej pri starejših ženskah. Nekoliko se poveča tudi tveganje za okužbe sečil, zato se jih je potrebno izogibati pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami (10).

3 REZULTATI RAZISKAV

EMPA-REG OUTCOME je bila prva analiza CVOT, ki je pokazala značilen zaščitni učinek zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni na srčno-žilni sistem. Skupina, zdravljena z zaviralcem SGLT2 empagliflozinom, je imela za 35 % manj hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, za 38 % manj smrti zaradi bolezni srca in ožilja in za 32 % manj vseh smrti v primerjavi s placebom (11). Kljub veliki klinični teži teh ugotovitev sam mehanizem učinka še vedno ni povsem jasen (2, 12). Do danes so zaključili že več analiz CVOT za različne učinkovine iz skupine zaviralcev SGLT2, GLP-1RA in zaviralcev dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Med njimi so zmanjšanje pojavnosti in zapletov bolezni srca in ožilja ugotovili pri vseh zaviralcih SGLT2 in nekaterih GLP-1RA (3).

Trenutno je za skupino zdravil GLP-1RA zaključenih sedem analiz CVOT. V preglednici 1 so prikazane njihove glavne značilnosti in rezultati. Liraglutid (4), semaglutid (13), dulaglutid (14) in albiglutid (15) so zmanjšali pojavnost zapletov bolezni srca in ožilja, kadar so bili dodani standardni terapiji

bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim tveganjem za bolezni srca in ožilja. Vseh sedem raziskav je v skupni primarni cilj (*primary endpoint*) združilo smrt zaradi zapletov bolezni srca in ožilja, možganske in srčne infarkte. Raziskave EXSCel (16), LEADER (4), SUSTAIN-6 (13) in REWIND (14) so vključile bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 s predhodnimi zapleti bolezni srca in ožilja in brez le-teh, tako da ponujajo tudi podatke za primarno preventivo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Metaanaliza, ki je vključila štiri od omenjenih sedmih analiz CVOT, je pokazala 10-odstotno zmanjšanje tveganja za skupni primarni cilj pri zdravljenju z GLP-1RA v primerjavi s placebom (17). Za 13 % je bila nižja smrtnost zaradi bolezni srca in ožilja, medtem ko niso zaznali značilnih povezav pri pojavnosti možganskih in srčnih infarktov ter hospitalizacij zaradi nestabilne angine pectoris in srčnega popuščanja (17).

V preglednici 2 so prikazane glavne značilnosti in rezultati analiz CVOT za skupino zaviralcev SGLT2. V primerjavi s placebom so raziskave za vse učinkovine iz te skupine ugotovile zmanjšanje pogostosti hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, medtem ko so zmanjšanje pojavnosti smrti zaradi bolezni srca in ožilja zaenkrat dokazali le za empagliflozin (18–20). Rezultati obstoječih analiz CVOT se dopolnjujejo z raziskavami, ki analizirajo podatke iz vsa-

Tabela 1: Povzetek glavnih značilnosti in rezultatov analiz CVOT za učinkovine iz skupine GLP-1RA.

Table 1: Summary of the main characteristics and results of CVOTs for GLP-1RA.

	KRATKO DELUJOČI GLP-1RA				DOLGO DELUJOČI GLP-1RA		
IME RAZISKAVE	ELIXA (25)	LEADER (4)	SUSTAIN-6 (13)	PIONEER-6 (26)	EXSCel (16)	HARMONY (15)	REWIND (14)
UČINKOVINA	Liksisenatid	Liraglutid	Semaglutid	Per os semaglutid	Eksenatid	Albiglutid	Dulaglutid
POPULACIJA	6068 bolnikov s SB2, ki so znotraj 180 dni pred vključitvijo doživeli akutni koronarni dogodek	9340 bolnikov s SB2, HbA1c $\geq 7\%$ in visokim tveganjem za zaplete BSŽ	3297 bolnikov s SB2, HbA1c $\geq 7\%$ in že diagnosticirano BSŽ ali KLB	3183 bolnikov s SB2 in visokim tveganjem za zaplete BSŽ	14.752 bolnikov s SB2 in HbA1c 6.5–10,0 %	9463 bolnikov s SB2 z že diagnosticiranimi žilnimi zapleti in HbA1c $\geq 7\%$	9901 bolnikov s SB2 in HbA1c $\leq 9,5\%$
INTERVENCIJA	Enkrat dnevno subkutana injekcija 10 ali 20 μ g liksisenatida (N = 3034)	Enkrat dnevno subkutana injekcija 1,8 mg liraglutida (N = 4668)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 0,5 mg ali 1,0 mg semaglutida (N = 1648)	Enkrat dnevno semaglutid 14 mg per os (N = 1591)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 2 mg eksenatida (N = 7356)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 30 ali 50 mg albiglutida (N = 4731)	Enkrat tedensko subkutana injekcija 1,5 mg dulaglutida (N = 4949)



KONTROLA	Placebo (N = 3034)	Placebo (N = 4672)	Placebo (N = 1649)	Placebo (N = 1592)	Placebo (N = 7396)	Placebo (N = 4732)	Placebo (N = 4952)
ZAKLJUČKI	Intervencija ni znižala pojavnosti primarno opazovanega dogodka* (13,4 % vs. 13,2 %; HR 1,02) in ostalih sekundarnih dogodkov.	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (13,0 % vs. 14,9 %; HR 0,87), od sekundarnih dogodkov pa je znižala skupno umrljivost (8,2 % vs. 9,6 %; HR 0,85) in umrljivost zaradi BSŽ (4,7 % vs 6.0 %; HR 0,78). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (5,7 % vs. 7,2 %, HR 0,78).	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (6,6 % vs. 8,9 %; HR 0,74), od sekundarnih dogodkov pa je znižala pojavnost možganske kapi (1,6 % vs. 2,7 %; HR 0,61). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (3,8 % vs. 6,1 %; HR 0,64).	Intervencija glede na pojavnost primarno opazovanega dogodka* (3,8 % vs. 4,8 %; HR 0,79) ni bila inferiorna standardnemu zdravljenju, ampak tudi ni značilnih dokazov za protektiven učinek pri primarno opazovanem dogodku ali katerem od sekundarnih dogodkov.	Intervencija glede na pojavnost primarno opazovanega dogodka* (11,4 % vs. 12,2 %; HR 0,91) ni bila inferiorna standardnemu zdravljenju, ampak tudi ni značilnih dokazov za protektiven učinek pri primarno opazovanem dogodku* ali katerem od sekundarnih dogodkov.	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (7,1 % vs. 9,0 %; HR 0,78) in ni imela vpliva na druge sekundarne dogodke.	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (12,0 % vs. 13,4 %; HR 0,88), od sekundarnih dogodkov pa je znižala pojavnost možganske kapi (2,7 % vs. 3,5 %; HR 0,76). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (17,1 % vs. 19,6 %, HR 0,85).

*Primarni opazovani dogodek obsega smrt zaradi bolezni srca in ožilja (BSŽ), srčni infarkt in možgansko kap. SB2, sladkorna bolezen tipa 2.

kdanje prakse (*real-world evidence* ali analize RWE). Njihovo zbiranje omogoča vpogled, kako se podatki analiz CVOT obnesejo v realnih okoliščinah in na širokem naboru različnih pacientov. Primer potekajoče in obsežne analize RWE je EMPRISE. Cilj raziskave je v obdobju petih let vključiti 200.000 pacientov iz vsakdanje klinične prakse in primerjati učinek empaglifozina z zaviralci DPP-4 (3). Vmesni rezultati potrjujejo zaključke raziskave EMPA-REG OUT-COME, saj je v skupini, zdravljeni z empagliflozinom, za 50 % manjša pogostost hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (21). Takšne analize RWE bodo pripomogle k odločitvam o načinu zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, kjer se pogosto odločamo med zaviralci SGLT2 in DPP-4 (22).

4 POSODOBLJENE SMERNICE ZDRAVLJENJA

Rezultati analiz CVOT in RWE so pripomogli k spremembi smernic zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Na sliki 1 je prikazan posodobljen algoritem zdravljenja bolnikov s podarkom na preprečevanju bolezni srca in ožilja. K njegovemu nastanku so prispevale posodobitve priporočil zdravljenja največjih mednarodnih strokovnih združenj (23, 24). Pri **European Association for the Study of Diabetes** (EASD) in **American Diabetes Association** (ADA) so objavili skupno priporočilo za zdravljenje hiperglikemije pri slad-

Tabela 2: Povzetek glavnih značilnosti in rezultatov analiz CVOT za učinkovine iz skupine zaviralcev SGLT2.

Table 2: Summary of the main characteristics and results of CVOTs for SGLT2 inhibitors.

IME RAZISKAVE	EMPA-REG (12)	CANVAS (19)	CREDENCE (27)	DECLARE-TIMI 58 (18)
UČINKOVINA	Empagliflozin	Kanagliflozin	Kanagliflozin	Dopagliflozin
POPULACIJA	7020 bolnikov s SB2 in BSŽ	10142 bolnikov s SB2 in BSŽ ali tveganjem za BSŽ	4401 bolnikov s SB2 in KLB	17160 bolnikov s SB2 in BSŽ ali tveganjem za BSŽ
INTERVENCIJA	Enkrat dnevno 10 ali 25 mg empagliflozina (N = 4687)	Enkrat dnevno 100 ali 300 mg kanagliflozina (N = 5795)	Enkrat dnevno 100 mg kanagliflozina (N = 2202)	Enkrat dnevno 10 mg dopagliflozina (N = 8582)
KONTROLA	Placebo (N = 2333)	Placebo (N = 4347)	Placebo (N = 2199)	Placebo (N = 8578)
ZAKLJUČKI	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (10,5 % vs. 12,1 %; HR 0,86), od sekundarnih dogodkov pa je znižala skupno umrljivost (5,7 % vs. 8,3 %; HR 0,68), umrljivost zaradi BSŽ (3,7 % vs. 5,9 %; HR 0,62) in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (2,7 % vs. 4,1 %; HR 0,65).	Intervencija je znižala pojavnost primarno opazovanega dogodka* (9,7 % vs. 11,3 %; HR 0,86), od sekundarnih dogodkov pa je znižala število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (5,5 % vs. 8,7 %; HR 0,67). Napredovanje albuminurije je bilo redkejšo v interventni skupini (8,9 % vs. 12,9 %; HR 0,73).	Intervencija je znižala umrljivost zaradi BSŽ (5,0 % vs. 6,4 %; HR 0,78) in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (4,0 % vs. 6,4 %; HR 0,61). Primarno opazovani dogodki pa so bili povezani z ledvičnimi zapleti in so bili redkejši v interventni skupini (11,1 % vs. 15,5 %; HR 0,70).	Intervencija ni značilno znižala pojavnosti primarno opazovanega dogodka* (8,8 % vs. 9,4 %; HR 0,93), od sekundarnih dogodkov pa je zmanjšala število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (2,5 % vs. 3,3 %; HR 0,73). Znižala se je tudi pojavnosti dogodkov, povezanih z nefropatijo (4,3 % vs. 5,6 %; HR 0,76).

*Primarno opazovani dogodek obsega smrt zaradi bolezni srca in ožilja (BSŽ), srčni infarkt in možgansko kap. SB2, sladkorna bolezen tipa 2.

korni bolezni tipa 2. Bolnike s hkrati prisotnimi boleznimi srca in ožilja delijo v skupino s primarno potrjeno aterosklerozno boleznijo in skupino s prisotnim znanim srčnim popuščanjem. Prvi skupini kot dodatek k zdravljenju z metforminom priporočajo GLP-1RA (priporočen liraglutid) ali zaviralec SGLT2 (priporočen empagliflozin), pri drugi skupini pa kateri koli zaviralec SGLT2 (23). **European Society of Cardiology (ESC)** je izdala svoja priporočila za zmanjševanje zapletov bolezni srca in ožilja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Na podlagi rezultatov raziskav priporočajo zdravljenje z GLP-1RA ali zaviralci SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hkrati prisotnimi potrjenimi boleznimi srca in ožilja ali povečanim tveganjem zanje. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem v prvi vrsti priporočajo zaviralce SGLT2. Pri bolnikih, ki še niso zdravljeni, priporočajo v terapiji prvega izbora monoterapijo z GLP-1RA ali zaviralcem SGLT2, pri ostalih pa se terapija doda obstoječemu zdravljenju (24).

V algoritmu farmakološkega zdravljenja, prikazanem na sliki 1, je v prvi liniji zdravljenja zdravilo izbora še vedno metformin. Ključno vprašanje pri nadaljnjem odločanju glede terapije pa je, ali ima bolnik bolezni srca in ožilja oz. ali so prisotni dejavniki tveganja zanje. Pri ogroženih bolnikih

po novih smernicah takoj dodamo zaviralec SGLT2 ali GLP1-RA. Zaviralci SGLT2 imajo prednost pri bolnikih s srčnim popuščanjem, pri bolnikih, ogroženih za aterosklerozne zaplete bolezni srca in ožilja, pa se lahko odločamo med zaviralci SGLT2 in GLP-1RA. Pri tistih, ki niso ogroženi za bolezni srca in ožilja, dodajamo drugo linijo zdravljenja v primeru potrebe po dodatni ureditvi glikemije, katero zdravilo izberemo, pa je odvisno od ostalih težav bolnika (npr. prekomerna telesna masa, nevarnost hipoglikemij, kronična ledvična bolezen).

5 SKLEP

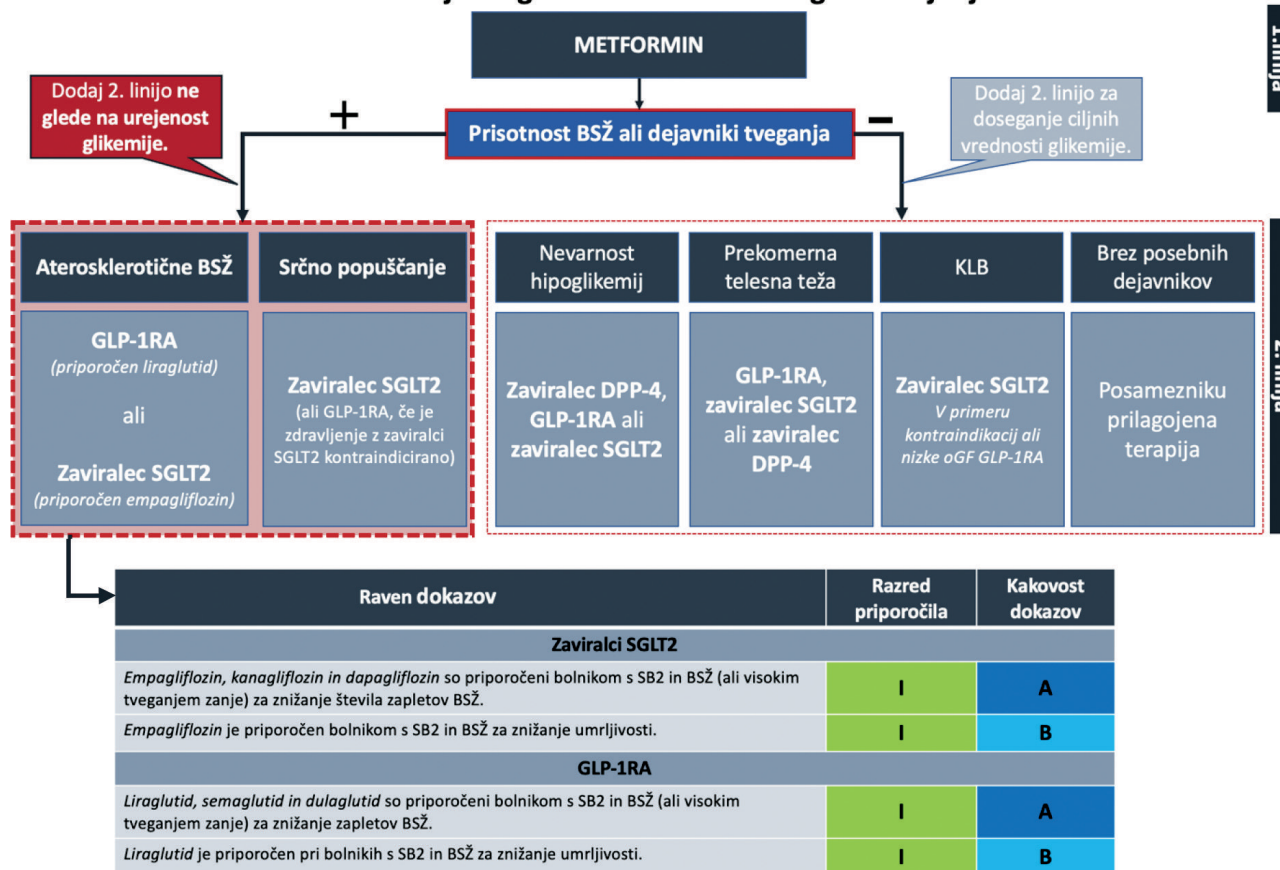
Danes največ bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 umre zaradi srčnega infarkta ali drugih zapletov bolezni srca in ožilja. Že dolgo časa je predmet razprave in raziskav pravi izbor antihiperlipidemičnih zdravil za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so ogroženi za razvoj in zaplete



Posodobljen algoritem farmakološkega zdravljenja SB2

1. linija

2. linija



Slika 1: Posodobljen algoritem farmakološkega zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 z upoštevanimi priporočili največjih mednarodnih strokovnih združenj (ADA, EASD, ESC) (povzeto po referencah 23 in 24).

Figure 1: Updated treatment algorithm for type 2 diabetes with guidelines from ADA, EASD, and ESC (summarized from references 23 and 24)

Legenda: BSŽ – bolezni srca in ožilja, GLP-1RA – agonisti glukagonu podobnih receptorjev, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, SGLT2 – natrij glukozni koprenašalci 2, DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4, KLB – kronična ledvična bolezen, oGF – ocena glomerulne filtracije.

bolezni srca in ožilja. Rezultati številnih analiz CVOT in RWE ponujajo spodbudne podatke o učinkovitosti terapije z zaviralci SGLT2 in GLP-1RA. Posodobljene mednarodne smernice pri ogroženih bolnikih priporočajo čimprejšnjo dopolnitev zdravljenja z metforminom z zaviralci SGLT2 ali GLP-1RA.

6 LITERATURA

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1979;241(19):2035–8.
2. Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, Oliverio R, Cutruzzola A, Cortese C, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):52.
3. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia.* 2019;62(3):357–69.
4. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
5. Bertocchini L, Baroni MG. GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: New Insights and Opportunities for Cardiovascular Protection. *Adv Exp Med Biol.* 2020 Feb;
6. Htike ZZ, Zaccardi F, Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy in management of type 2 diabetes: Choosing the right agent for individualised care. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2016;16:128–37.



7. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):407–14.
8. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728–42.
9. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:161–74.
10. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1335–80.
11. Fitchett D, Butler J, Van De Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOMEVR trial. *Eur Heart J.* 2018;39(5):363–70.
12. Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):101.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–44.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–30.
15. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157).
16. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–39.
17. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105–13.
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
21. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the EMPRISE Study. *Circulation.* 2019;139(25):2822–30.
22. Schernthaner G, Karasik A, Abraitienė A, Ametov AS, Gaàl Z, Gumprecht J, et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):115.
23. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
25. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;6(11):859–69.
26. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841–51.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306.

PRINCIPI FARMAKOGENETIKE – OD GENETSKE VARIABILNOSTI DO TERAPEVTSKIH PRIPOROČIL

PRINCIPLES OF PHARMACOGENETICS – FROM GENETIC VARIABILITY TO THERAPEUTIC RECOMMENDATIONS

AVTORJA / AUTHORS:

asist. dr. Sara Redenšek, mag. farm.

prof. dr. Vita Dolžan, dr. med, spec. lab. med. gen.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Inštitut za biokemijo, Laboratorij za farmakogenetiko,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vita.dolzhan@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Ljudje se na zdravila v smislu učinkovitosti in pojava neželenih učinkov ne odzivajo enako. Približno 5 do 13 % bol-

POVZETEK

Približno 20 do 30 % variabilnosti v odgovoru na zdravljenje v smislu učinkovitosti in pojava neželenih učinkov lahko pripišemo spremembam v genih za presnovne encime, prenašalce in tarče zdravilnih učinkovin. Na podlagi rezultatov velikega števila farmakogenetskih raziskav so strokovnjaki že oblikovali farmakogenetska priporočila za 112 parov gen-zdravilna učinkovina. Večina dosedanjih raziskav se je osredotočala le na posamezne pare gen-zdravilna učinkovina, v zadnjem času pa teče kar nekaj prospektivnih raziskav, ki temeljijo na pre-emptivnem oz. vnaprejšnjem farmakogenetskem testiranju. Ena takšnih raziskav je raziskava PRE-PARE, ki poteka tudi v Sloveniji. V sklopu te raziskave poteka vnaprejšnje farmakogenetsko testiranje za nabor 48 genetskih različic v 13 farmakogenih, na podlagi rezultatov pa izdelava priporočil za 40 vključitvenih zdravilnih učinkovin. Glavni namen raziskave je proučiti, ali je zdravljenje, ki je v skladu s priporočili prilagojeno farmakogenetskimi značilnostim posameznika, varnejše od dosedanjega načina zdravljenja, ali je stroškovno učinkovitejše in ali doprinese k večji kakovosti življenja bolnikov.

KLJUČNE BESEDE:

K posamezniku usmerjena medicina, farmakogenetska priporočila, polimorfizem posameznega nukleotida, vnaprejšnje testiranje, par gen-zdravilna učinkovina

ABSTRACT

It is estimated that 20 to 30% of variability in drug response in terms of efficacy and occurrence of adverse events is attributed to genetic variability in metabolic enzymes, transporters and drug targets. Various pharmacogenetic studies have already been performed and pharmacogenetic recommendations for 112 gene-drug pairs have already been proposed based on their results. The majority of studies have evaluated individual gene-drug pairs, but lately prospective studies based on preemptive pharmacogenetic testing have been undertaken. A part of such study named PREPARE is currently ongoing in Slovenia. There are 13 pharmacogenes with 48 genetic variants and 40 index drugs included in the

study. The main goal of this study is to explore whether treatment according to the pharmacogenetic guidelines is safer, financially more efficient and increases the quality of patient's life more compared to the treatment according to the regular guidelines.

KEY WORDS:

Personalised medicine, pharmacogenetic recommendations, single nucleotide polymorphism, pre-emptive testing, gene-drug pair

nikov doživi neželene učinke zaradi zdravljenja oz. je zdravljenje pri njih neučinkovito. Kljub upoštevanju smernic zdravljenja je pogosto potrebno odmerik zdravila prilagoditi ali pa zdravilo celo zamenjati (1).

Na interindividualne razlike v odgovoru na zdravljenje vpliva več dejavnikov, kot so starost, telesna masa, spol, etnična pripadnost, osnovna bolezen in pridružene bolezni, prehrana, človekove razvade in druga zdravila. Kar 20 do 30 % lahko k tej variabilnosti prispevajo genetski dejavniki, zlasti genetske različice v genih za presnovne encime, prenašalce in tarče zdravilnih učinkovin, t. i. farmakogeni (1, 2). Raziskovalci med pristopi, ki bi omogočili k posamezniku usmerjeno zdravljenje, veliko pozornosti posvečajo genetskimi značilnostim posameznika. Veliko je že znanega o vplivu genetske variabilnosti presnovnih encimov, prenašalcev in tarčnih proteinov na odgovor na zdravljenje, v zadnjem času pa raziskujejo tudi variabilnost v genih, ki sodelujejo pri razvoju in poteku bolezni (1). Med genetskimi različicami so najpogostejši polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP, *single nucleotide polymorphism*), kjer gre za zamenjavo enega nukleotida v genetskem zapisu, tako da je v populaciji moč najti dva ali več različnih alelov na določenem lokusu. Poleg SNP h genetski variabilnosti prispevajo tudi insercije in delecije posameznih nukleotidov, spremenljivo število tandemskih ponovitev, mikrosateliti ter delecije in duplikacije delov genov, celih genov ali kromosomskih regij. Genetske različice farmakogenov preko vpliva na izražanje ali delovanje encimov, prenašalcev in tarč zdravilnih učinkovin lahko vodijo do sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravilne učinkovine, s tem pa lahko vplivajo tudi na učinkovitost zdravilne učinkovine in na pojav neželenih učinkov (2).

Do sedaj je največ farmakogenetskih raziskav proučevalo genetske različice citokromov P450 (CYP). V prvi fazi presnove zdravilnih učinkovin v jetrih sodelujejo encimi iz družin CYP1, CYP2 in CYP3. Glede na rezultate farmakogenetskih

raziskav so z vidika vpliva genetskih različic na presnovo zdravilnih učinkovin najpomembnejši naslednji predstavniki CYP (3): CYP2D6, CYP2C9 in CYP2C19. Glede na genotip presnovnih encimov ločimo štiri različne fenotipe: počasni presnavjalci (PM, *poor metabolisers*), srednje hitri presnavjalci (IM, *intermediate metabolisers*), hitri presnavjalci (EM, *extensive metabolisers*) in ultra hitri presnavjalci (UM, *ultrarapid metabolisers*) (4, 5). Poleg genetske variabilnosti CYP pa na odgovor na zdravljenje lahko vpliva tudi genetska variabilnost prenašalcev in tarčnih molekul, kot so direktne proteinske tarče zdravilnih učinkovin, signalne molekule in proteini, vključeni v patogenezo bolezni (6–8).

Številne farmakokinetične raziskave, genetske asociacijske raziskave, randomizirane klinične raziskave in meta-analize le-teh so dokazale vpliv variabilnosti nekaterih kandidatnih genov na odgovor na zdravljenje in omogočile oblikovanje farmakogenetskih priporočil za prilagajanje zdravljenja genetskimi značilnostim posameznika. Farmakogenetsko testiranje posameznika pred pričetkom zdravljenja, t. i. pre-emptivno oz. vnaprejšnje farmakogenetsko testiranje, bi lahko lečečemu zdravniku omogočilo izbiro zdravila in odmerka glede na farmakogenetske značilnosti posameznika v skladu z aktualnimi farmakogenetskimi priporočili. Pomembno je, da rezultat farmakogenetskega testiranja, ki kaže na genetsko spremembo, ponudi ukrep v obliki prilagoditve zdravljenja, ki je sicer enako ali bolj učinkovito in prinaša manjše tveganje za pojav neželenih učinkov (9). Namen prispevka je predstaviti delovne skupine, ki na podlagi obstoječih podatkov oblikujejo farmakogenetska priporočila, podatkovne farmakogenetske zbirke, primera farmakogenetskih priporočil za pogosto predpisani zdravilni učinkovini in evropski projekt implementacije vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja v klinično prakso PREPARE.

2 MEDNARODNE DELOVNE SKUPINE ZA FARMAKOGENETIKO

Skupine strokovnjakov z multidisciplinarnih področij so oblikovale mednarodne delovne skupine, da bi enotno pregledale in ovrednotile farmakogenetske podatke različnih farmakogenetskih raziskav. Delovne skupine skušajo prenesti rezultate farmakogenetskih testiranj v klinično uporabo z oblikovanjem prosto dostopnih, s strani strokovnjakov ovrednotenih, na dokazih temelječih in sproti posodabljenih priporočil za zdravljenje, prilagojeno genetskimi značilnostim posameznika (10). Priporočila so oblikovana le za pomoč



zdravnikom pri predpisovanju zdravil. Zdravnik je odgovoren za izbor zdravljenja, ki je najbolj optimalno za posameznega bolnika (3).

2.1 NIZOZEMSKA DELOVNA SKUPINA ZA FARMAKOGENETIKO

Nizozemsko delovno skupino za farmakogenetiko (DPWG, *Dutch Pharmacogenetics Working Group*) so ustanovili leta 2005. Sestavljena je iz kliničnih farmacevtov, zdravnikov, kliničnih farmakologov, epidemiologov in toksikologov in oblikuje priporočila za zdravljenje na podlagi dognanj s področja farmakogenetike. Raziskave, ki jih pri oblikovanju priporočil upoštevajo, morajo dosegati zadosten nivo kakovosti in klinične relevantnosti. Po pregledu literature skupina oblikuje priporočila za zdravljenje za določene pare gen-zdravilna učinkovina, ki svetujejo (i) prilagoditev odmerka, (ii) spremljanje bolnika zaradi višjega tveganja za neučinkovitost zdravljenja ali razvoj neželenih učinkov ali (iii) zamenjavo zdravilne učinkovine. Prizadevajo si, da bi farmakogenetska priporočila vključili v elektronsko zdravstveno kartoteko (11). Do sedaj so oblikovali priporočila za 49 različnih zdravilnih učinkovin (3).

2.2 KONZORCIJ ZA IMPLEMENTACIJO KLINIČNE FARMAKOGENETIKE

Konzorcij za implementacijo klinične farmakogenetike (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) so ustanovili leta 2009. Sestavljajo ga strokovnjaki s področij farmakogenetike, farmakogenomike in laboratorijske medicine. Člani konzorcija želijo povezati genetsko variabilnost z odgovorom na zdravljenje, s terapevtskim indeksom zdravila in z napredovanjem bolezni ter na ta način oblikovati priporočila, kako ravnati v primeru, ko je bolnik nosilec določene genetske različice. Rezultati raziskav, ki jih člani konzorcija upoštevajo pri oblikovanju priporočil, morajo zadostiti določenim kriterijem kakovosti in klinične relevantnosti (10). Do sedaj so oblikovali priporočila za 60 zdravilnih učinkovin (3). Prav tako kot pri DPWG je tudi pri CPIC glavni in končni cilj vključitev priporočil v elektronsko zdravstveno kartoteko za čim večjo dostopnost teh podatkov zdravnikom. V ta namen so leta 2013 oblikovali delovno skupino informatikov, ki skrbi za implementacijo priporočil v medicinske programe na uporabniku prijazen način (12). CPIC se zavzema tudi za standardizacijo nomenklature funkcionalnega statusa alelov in fenotipov, ki so določeni na podlagi genotipa, odvisno od funkcije proteina (13).

2.3 KANADSKO FARMAKOGENOMSKO ZDRUŽENJE ZA VARNOST ZDRAVIL

Kanadsko farmakogenomsko združenje za varnost zdravil (CPNDS, *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*) so ustanovili leta 2004. Sestavlja ga multidisciplinarna skupina znanstvenikov in zdravnikov. Glavna cilja združenja sta poročanje o vplivu genetske variabilnosti na razlike v odgovoru na zdravljenje in implementacija znanja o farmakogenomiki za izboljšanje varnosti in učinkovitosti zdravil pri otrocih. Združenje ne stremi le k sintezi do sedaj pridobljenega znanja, temveč je neposredno vključeno v raziskave na področju farmakogenomike. V največji meri se ukvarjajo s pojavljanjem neželenih učinkov in njihovimi vzroki na genetskem nivoju (14).

3 FARMAKOGENETSKE PODATKOVNE ZBIRKE

Najpomembnejša podatkovna zbirka na področjih farmakogenetike in farmakogenomike je Podatkovna zbirka farmakogenomike (PharmGKB, *The Pharmacogenomics Knowledge Base*), ki so jo ustanovili leta 2000 (15). V njej so objavljena vsa najnovejša farmakogenetska priporočila, ki so jih oblikovali DPWG, CPIC, CPNDS in drugi. PharmGKB vsebuje informacije farmakogenetske narave za 409 zdravilnih učinkovin, ki so jih odobrile ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, *Food and Drug Administration*), Evropska agencija za zdravila (EMA, *European Medicines Agency*), Japonska agencija za zdravila in medicinske pripomočke (PMDA, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) in Združenje za zdravstvene storitve (HCSC, *Health Care Service Corporation*). Podani so tudi podatki o klinično pomembnih genetskih različicah, ki so v farmakogenetskih raziskavah že bile povezane z odgovorom na zdravljenje. Trenutno je v zbirki navedenih 165 priporočil za zdravljenje glede na že določene genetske različice. Kuratorji zbirke so oblikovali seznam 68 pomembnih genov, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje. Pomemben doprinos zbirke so tudi shematsko prikazane interaktivne biološke poti, ki so vključene v farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravilnih učinkovin. Trenutno je takšnih shem 153 (3, 15). Leta 2002 so vzpostavili Nomenklaturno podatkovno zbirko genetskih različic citokromov P450 (*The Human Cytochrome P450 (CYP) allele Nomenclature Database*), ki ureja nomenklaturo CYP po principu oznak različic gena z *.

Leta 2017 so to zbirko premestili pod okrilje zbirke Konzorcija za farmakogenetske različice (PharmVar, *Pharmacogene Variation Consortium*) (4). V tej zbirki najdemo podatke o genetskih različicah genov za presnovne encime CYP, ki se jim bodo v prihodnosti pridružile tudi genetske različice drugih genov, kot so geni za prenašalce in geni, ki vplivajo na farmakodinamiko zdravilnih učinkovin. Kuratorji zbirke skrbijo za redne posodobitve seznama znanih alelov posameznih genov, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje, in za popis funkcij posameznih genetskih različic. Prizadevajo si tudi za standardizacijo nomenklature alelov CYP (4, 15). Nomenklaturu, ki jo predlaga PharmVar, uporabljajo tudi člani konzorcijev CPIC in DPWG.

4 PRIMERA FARMAKOGENETSKIH PRIPOROČIL ZA IZBRANA PARA GEN-ZDRAVILNA UČINKOVINA

Farmakogenetska priporočila, ki so jih oblikovale delovne skupine DPWG, CPIC in CPNDS, so bila v času priprave tega prispevka podana za 84 zdravilnih učinkovin in 23

genov, ki tvorijo 112 parov gen-zdravilna učinkovina (3). Spodaj predstavljamo dva primera parov gen-zdravilna učinkovina za zdravilni učinkovini, ki ju pogosto predpisujemo tudi v Sloveniji.

4.1 CYP2D6 IN TRAMADOL

Tramadol spada v skupino opioidnih analgetikov. V prvi fazi jetrne presnove se presnavlja preko CYP2D6, CYP2B6 in CYP3A4. Gre za reakcije O- in N-demetilacije, pri čemer nastane pet različnih demetiliranih presnovkov. O-desmetiltramadol, ki nastaja preko encima CYP2D6, je najpomembnejši presnovek in je farmakološko bolj učinkovit od tramadola. Če ima bolnik zaradi spremembe v genetskem zapisu spremenjeno hitrost presnavljanja preko tega encima, se lahko odgovor na zdravljenje spremeni tako v smislu učinkovitosti kot tudi pojava neželenih učinkov, kot so slabost, bruhanje, zaprtje, depresija dihanja, zmedenost in zadrževanje urina (preglednica 1) (16).

4.2 CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 IN VARFARIN

Varfarin je eden izmed najpogosteje predpisovanih anti-koagulantov. Po mehanizmu delovanja je antagonist vitamina K, kar pomeni, da zavira delovanje podenote 1 en-

Preglednica 1: Priporočila DPWG za prilagajanje zdravljenja s tramadolom glede na fenotip CYP2D6 (3).

Table 1: DPWG guidelines for adjustment of treatment with tramadol according to the CYP2D6 phenotype (3).

Fenotip CYP2D6 (Genotip)	Večja verjetnost za neželen izid zdravljenja brez upoštevanja priporočil	Priporočila, ki temeljijo na rezultatih farmakogenetskih testiranj
Počasen presnavljalec (dva neaktivna alela (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42))	Neučinkovito zdravljenja bolečina	Bodi pozoren na zmanjšano učinkovitost. Če učinek ni zadosten, izberi drug analgetik neopioidnega tipa.
Srednje hiter presnavljalec (dva alela z zmanjšano funkcijo (*9, *10, *17, *29, *36, *41); en aktiven (*1, *2, *33, *35) in en neaktiven (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) alel; en alel z zmanjšano funkcijo (*9, *10, *17, *29, *36, *41) in en neaktiven alel (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42))	Neučinkovito zdravljenja bolečina	Bodi pozoren na zmanjšano učinkovitost. Če učinek ni zadosten, povišaj odmere ali izberi drug analgetik neopioidnega tipa.
Hiter presnavljalec	/	Ni priporočil
Ultra hiter presnavljalec (duplikacija gena v odsotnosti neaktivnega alela (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) ali alela z zmanjšano funkcijo (*9, *10, *17, *29, *36, *41))	Pojav neželenih učinkov	Zmanjšaj odmerek za 30 % in bodi pozoren na pojav neželenih učinkov (npr. slabost, bruhanje, zaprtje, depresija dihanja, zmedenost, zadrževanje urina) ali izberi drug analgetik neopioidnega tipa.



cimskega kompleksa vitamin K epoksid reduktaze (VKORC1). Slednji katalizira redukcijo vitamin K-2,3-epoksida v aktivno obliko vitamina K, ki je pomemben kofaktor zorenja faktorjev strjevanja krvi. Varfarin tako zmanjša koncentracijo aktivne oblike vitamina K. Terapevtsko okno varfarina je zelo ozko, zato se lahko kljub pogostemu sledenju bolnika in prilagajanju zdravljenja glede na protrombinski čas pojavijo neželeni učinki, kot so krvni strdki ali krvavitve. Varfarin je racemna zmes R- in S-varfarina. Bolj učinkovit je S-varfarin, ki se v neaktivno obliko presnavlja preko CYP2C9 (1).

Določene genetske različice *VKORC1* in *CYP2C9* so bile povezane s potrebo po nižjih odmerkih varfarina. *CYP2C9* *2 in *3, ki sta najpogostejša polimorfna alela tega encima v evropski populaciji, zmanjšata funkcijo encima. S tem se zmanjša presnova varfarina, kar pomeni, da so pri nosilcih teh dveh alelov potrebni manjši odmerki za vzdrževanje optimalne plazemske koncentracije in doseganje terapevtskega učinka. Nosilci alela *VKORC1* rs9923231 A imajo zmanjšano izražanje tega gena, kar vodi v zmanjšano tvorbo aktivne oblike vitamina K. Ti bolniki so bolj občutljivi na delovanje varfarina in imajo s tem višje tveganje za pojav krvavitve. Posledično potrebujejo nižje odmerke za optimalen terapevtski učinek kot nosilci alela G (16, 17). Asociacijske raziskave celotnega genoma so pokazale, da na odgovor na zdravljenje z varfarinom vpliva tudi gen za encim CYP4F2. Ta katalizira pretvorbo vitamina K v hidroksiliran vitamin K. Pri nosilcih alela *CYP4F2* rs2108622 A je funkcija encima zmanjšana, kar pomeni, da je na voljo več vitamina K za koagulacijsko kaskado, iz česar sledi, da je potrebno za želen terapevtski učinek odmerka varfarina zvišati (17, 18).

Odmerek varfarina za posameznega bolnika se lahko prilagaja s pomočjo algoritma, ki poleg nekaterih demografskih, kliničnih in okoljskih dejavnikov upošteva tudi zgoraj naštetih genetske dejavnike in je dostopen na spletni strani www.warfarindosing.org (19, 20). Odmerek varfarina glede

na genotip *CYP2C9* in *VKORC1* lahko prilagajamo, kot je navedeno v preglednici 2. Takšen način prilagajanja priporoča tudi FDA (3).

5 RAZISKAVA PREPARE V OKVIRU PROJEKTA VSESPLOŠNA FARMAKOGENOMIKA

Randomizirane kontrolirane raziskave so že primerjale zdravljenje, prilagojeno glede na farmakogenetska priporočila, s standardnim zdravljenjem. Vendar je večina dosedanjih raziskav proučevala vpliv le nekaj genetskih različic na odgovor na posamezno zdravlilno učinkovino.

Pregled parov gen-zdravilna učinkovina, za katere mednarodne skupine CPIC, DPWG in CPNDS podajajo priporočila, pokaže, da je v teh priporočilih najpogosteje zastopanih 13 genov. Po nekaterih raziskavah naj bi 95 % evropske populacije nosilo vsaj eno genetsko različico, ki dokazano vpliva na odgovor na zdravljenje (22), zato se v zadnjem času vse bolj uveljavlja zamisel o vnaprejšnjem farmakogenetskem testiranju. Pri tovrstnem testiranju bi že pred začetkom zdravljenja preverili variabilnost več genov, ki dokazano vplivajo na odgovor na zdravljenje s paleto različnih zdravilnih učinkovin. Na takšen način bi lahko genetsko informacijo za namen prilagoditve terapije uporabili že ob uvedbi le-te (23).

Pod okriljem programa Obzorja 2020 in Konzorcija za vesplošno genomiko (*UPGx Consortium*) poteka projekt Vesplošna farmakogenomika, ki je sestavljen iz štirih stebrov. Prvi steber predstavlja razvoj programske in tehnološke platforme za izvedbo raziskave ter izobraževanje zdravstvenih delavcev. Drugi steber predstavlja klinična raziskava z naslovom »*PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions (PREPARE) study*«. Tretji steber se osredotoča na identifikacijo novih genetskih

Preglednica 2: Priporočeni dnevni odmerki (mg/dan) za doseg tarčnega mednarodnega umerjenega razmerja (INR, international normalised ratio) glede na genotip *CYP2C9* in *VKORC1* (3).

Table 2: Recommended warfarin daily dose (mg/day) to achieve the target international normalised ratio (INR) according to the genotype *CYP2C9* and *VKORC1* (3).

<i>VKORC1</i> rs9923231	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3	<i>CYP2C9</i> *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Genotip *CYP2C9* je zapisan z nomenklaturo z uporabo *. Vse znane različice je moč najti v podatkovni zbirki PharmVar (4, 21).

različic, ki bi lahko vplivale na odgovor na zdravljenje in prispevale k interakcijam med zdravilnimi učinkovinami in med zdravilnimi učinkovinami in geni. Četrty steber pa se osredotoča na etična vprašanja, povezana z implementacijo farmakogenetskega testiranja v klinični praksi (22).

Raziskava PREPARE je mednarodna prospektivna, randomizirana, kontrolirana raziskava, v katero je trenutno vključenih že več kot 6000 bolnikov iz sedmih evropskih držav, med katerimi je tudi Slovenija. Nabor genetskih označevalcev sestavlja 48 genetskih različic v 13 farmakogenih (preglednica 3). Vključenih zdravilnih učinkovin je 40 (preglednica 3). Glavni namen raziskave je proučiti, ali je zdravljenje, ki je v skladu s priporočili prilagojeno farmakogenetskim značilnostim posameznika, varnejše od dosedanjega načina zdravljenja, ali je stroškovno učinkovitejše in ali doprinese k večji kakovosti življenja bolnikov (22).

Bolnik je povabljen v raziskavo, ko mu zdravnik prvič predpiše eno izmed vključitvenih zdravilnih učinkovin. Bolnike za namen ugotavljanja pojava neželenih učinkov raziskovalci sledijo še tri mesece po vključitvi. Ob sledenju preverijo vrsto in resnost morebitnega neželenega učinka in vzročno povezanost zdravilne učinkovine z neželenim učinkom. Raziskava je razdeljena na dve obdobji vključevanja, in sicer na kontrolno in študijsko obdobje. Obe obdobji trajata 18 mesecev. Bolniki, ki so v raziskavo vključeni znotraj študijskega obdobja, prejmejo rezultate vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja ob začetku zdravljenja z določeno vključitveno zdravilno učinkovino, s čimer zdravniki dobijo možnost takojšnje prilagoditve odmerka ali izbire zdravilne učinkovine glede na genetske značilnosti bolnika. Bolnike, ki jih v raziskavo vključijo znotraj kontrolnega obdobja, zdravijo po običajnih smer-

nicah zdravljenja, farmakogenetsko testiranje pa za vse vključene bolnike izvedejo istočasno, in sicer ob koncu kontrolnega obdobja, ko bolnik in lečeči zdravnik prejmeta farmakogenetski izvid. Lečeči zdravnik prejme rezultate v obliki farmakogenetskega izvida s priporočili za zdravljenje za vse vključitvene zdravilne učinkovine glede na bolnikov genotip in fenotip farmakogenov iz preglednice 3. Bolnik poleg izvida prejme tudi kartico z varnostno kodo (*Safety-Code card*) (slika 1), na kateri so navedene vse zdravilne učinkovine, za katere bolnik glede na priporočila potrebuje prilagoditev zdravljenja, in koda QR, s katero bolnik lahko dostopa do elektronske verzije farmakogenetskega izvida (22).

PREPARE je prva tovrstna raziskava, ki upošteva farmakogenetska priporočila DPWG in ne smernic CPIC, po katerih so izvedli že kar nekaj drugih raziskav (22). Je tudi prva tovrstna raziskava, ki je izvedena v evropskem prostoru, kar je tudi razlog za upoštevanje priporočil DPWG, ki izhajajo z Nizozemske. Ostale raziskave so namreč izvedli v Združenih državah Amerike in so zato upoštevale priporočila tamkajšnjega konzorcija CPIC. Nekatere izmed raziskav so se tako kot raziskava PREPARE osredotočile na primerjavo izida zdravljenja z upoštevanjem farmakogenetskih priporočil v primerjavi z zdravljenjem po običajnih smernicah in na razvoj samega testiranja (24–27). Druge raziskave so obravnavale praktični vidik implementacije farmakogenetike in farmakogenomike v vsakodnevno klinično prakso z razvijanjem sistemov za prenos rezultatov farmakogenetskih testov v elektronsko klinično dokumentacijo in za interpretacijo rezultatov in pomoč pri kliničnem odločanju na podlagi le-teh (28, 29). Ugodni rezultati raziskav, ki proučujejo prednosti upoštevanja farmakogenetskih priporočil pri izidu zdravljenja, bi v vsakodnevno klini-

QR Code

Laboratorij za farmakogenetiko
+386 1 543 7665
Inštitut za biokemijo
Medicinska fakulteta
Univerza v Ljubljani
Vrazov trg 2 1000 Ljubljana

safety-code
The Medication Safety Code Initiative
Sodelujem v študiji UPGx PREPARE
(študijska skupina). Za več informacij
obiščite spletno stran
www.upgx.eu/study
Za zdravstvene delavce:
Odčitajte QR kodo za informacije o
priporočenih odmerkih zdravil, ki
temeljijo na rezultatih
farmakogenomske analize pri tem
bolniku.

U-PGx www.safety-code.org

Ime: **Ime Priimek**
Datum rojstva: **29. 02. 1997** ID bolnika: **29021997**

Gen, status	Priporočamo prilagoditev zdravljenja z:
CYP2C19	Clopidogrel, Sertraline
Poor metabolizer	
Ostali pomembni geni	TPMT (Low activity), VKORC1 (rs9923231 AA), SLCO1B1 (rs4149056 CT), CYP2D6 (Poor metabolizer), Za več informacij odčitajte QR kodo ali obiščite spletno stran.

Datum tiska: 31.01.2017

Slika 1: Kartica z varnostno kodo (22).

Figure 1: Safety-code card (22).

Preglednica 3: Seznam parov gen-zdravilna učinkovina, ki so vključeni v raziskavo PREPARE (22).

Table 3: List of gene-drug pairs included in the study PREPARE (22).

Skupina zdravilnih učinkovin	Zdravilna učinkovina	Farmakogen	Fenotip/genotip s priporočili
Antiarritmiki	Flekainid	CYP2D6	PM, IM
	Propafenon	CYP2D6	PM, IM, UM
Analgetiki	Kodein	CYP2D6	PM, IM, UM
	Tramadol	CYP2D6	PM, IM, UM
Protitumorne učinkovine	Kapecitabin	DPYD	Ocena aktivnosti gena < 2
	Fluorouracil	DPYD	Ocena aktivnosti gena < 2
	Irinotekan	UGT1A1	PM, *28/*28
	Tamoksifen	CYP2D6	PM, IM
	Tegafur	DPYD	Ocena aktivnosti gena < 2
Antikoagulanti	Acenokumarol	VKORC1	rs9934438 – genotip TT
	Klopidogrel	CYP2C19	PM, IM
	Fenprokumon	VKORC1	rs9934438 – genotip TT
	Varfarin	CYP2C9 VKORC1	*1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3, IM, PM, rs9934438 – genotip TT
Antidepresivi	Citalopram	CYP2C19	PM, IM
	Escitalopram	CYP2C19	PM, IM, UM
	Paroksetin	CYP2D6	UM
	Sertralin	CYP2C19	PM, IM
	Venlafaksin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Amitriptilin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Klomipramin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Doksepin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Imipramin	CYP2D6 CYP2C19	PM, IM, UM PM
	Nortriptilin	CYP2D6	PM, IM, UM
Antiepileptiki	Fenitoin	CYP2C9	IM, PM, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3
Antihipertenzivi	Metoprolol	CYP2D6	PM, IM, UM
Protimikrobne učinkovine	Efavirenz	CYP2B6	PM, IM
	Flukloksacilin	HLAB	HLAB*5701 pozitiven
	Vorikonazol	CYP2C19	PM, IM
Antipsihotiki	Aripiprazol	CYP2D6	PM
	Haloperidol	CYP2D6	PM, UM
	Pimozid	CYP2D6	PM, IM
	Zuklopentiksol	CYP2D6	PM, IM, UM
Hipolipemiki	Atorvastatin	SLCO1B1	rs4149056 – genotipa TC in CC
	Simvastatin	SLCO1B1	rs4149056 – genotipa TC in CC
Imunosupresivi	Azatioprin	TPMT NUDT15	PM, IM PM, IM
	Merkaptopurin	TPMT NUDT15	PM, IM PM, IM
	Takrolimus	CYP3A5	Homozigotni ali heterozigotni ekspresorji
	Tiogvanin	TPMT NUDT15	PM, IM PM, IM
	Drugo	Atomoksetin	CYP2D6
	Zdravila z estrogeni	F5	rs6025 - homozigoti za polimorfni alel ali heterozigoti

PM – Počasen presnavljalec

IM – Srednje hiter presnavljalec

UM – Ultra hiter presnavljalec

čno prakso lahko uvedli zelo dragoceno orodje, s katerim bi se izboljšala učinkovitost zdravljenja in zmanjšala pojavnost neželenih učinkov. Zdravnik bi ob odločitvi, da bolniku predpiše zdravilno učinkovino, za katero obstajajo farmakogenetska priporočila, bolnika napotil na farmakogenetsko testiranje. Na podlagi izvidov testiranja in s tem na podlagi farmakogenetskih značilnosti bolnika pa bi zdravnik po posvetu s kliničnim farmacevtom bolniku nato predpisal ustrezno zdravilno učinkovino v ustreznem odmerku.

6 IMPLEMENTACIJA FARMAKOGENETSKEGA TESTIRANJA V KLINIČNO PRAKSO IN PRILOŽNOST ZA VKLJUČITEV FARMACEVTA

Veliko raziskav je že potrdilo klinično uporabnost farmakogenetskih priporočil, vendar kljub temu v vsakodnevni klinični praksi teh priporočil še ne uporabljamo. Ena izmed ključnih težav je pomanjkljivo izobraževanje zdravnikov, farmacevtov in drugih zdravstvenih delavcev, da bi znali identificirati bolnike, ki tovrstno testiranje potrebujejo, obrazložiti genetske podatke in uporabiti rezultate in priporočila pri vsakodnevnem delu (30–33). Poleg tega trenutno ni ustrezne programske infrastrukture za shranjevanje genetskih podatkov in za njihovo interpretacijo, ki bi omogočila, da bi bili ti podatki zdravniku in farmacevtu na voljo takrat, ko jih potrebuje za prilagoditev terapije (30, 32). Ovira, ki jo bo potrebno razrešiti, je tudi kritje stroškov farmakogenetskega testiranja s strani zdravstvene zavarovalnice (9, 30, 32, 34). Ob genetskih testih se porajajo etična vprašanja, kot so zaupnost podatkov, diskriminacija, stigmatizacija in vprašanja sekundarnih odkritij (30, 35). Priporočila, podana s strani različnih delovnih skupin, kot sta DPWG in CPIC, se v posameznih primerih razlikujejo, kot npr. glede zdravljenja s tamoksifenom in escitalopramom. Priporočila bi bilo potrebno pred implementacijo v klinično prakso uskladiti (3, 36). Klinični laboratoriji so že sedaj v splošnem dobro opremljeni za izvajanje farmakogenetskih testiranj, vendar bi bilo potrebno postopke standardizirati posebej za ta namen (36).

Pri uvedbi farmakogenetskih priporočil v smernice zdravljenja bi lahko veliko vlogo imeli farmacevti, še posebej klinični farmacevti in farmacevti svetovalci. Pri prilagajanju terapije je namreč potrebno narediti celoten farmakoterapijski pregled posameznikovega zdravljenja in upoštevati

interakcije med zdravilnimi učinkovinami. Nekatere zdravilne učinkovine so zaviralci ali induktorji CYP, kar prav tako pomembno vpliva na odgovor na zdravljenje. Prav tako je interakcije med zaviralci in substrati encimov potrebno upoštevati pri različno hitrih presnavljajcih (16). Klinični farmacevti in farmacevti svetovalci so s svojim širokim znanjem urejanja in optimizacije obsežnih terapevtskih shem posameznim bolnikom primerno usposobljeni za podporo pri implementaciji farmakogenetskih podatkov v klinično odločanje glede zdravljenja bolnika (37).

Ameriško združenje kliničnih farmacevtov (ASHP, *American Society of Health-system Pharmacists*) vidi vlogo farmacevtov pri implementaciji farmakogenetike in farmakogenetike v vsakodnevno klinično prakso na različnih ravneh, kot so (i) obvladovanje in razumevanje področja za ustrezno svetovanje glede skrbi za bolnika, (ii) prepoznavanje bolnikov, ki potrebujejo farmakogenomsko testiranje za varnejše, učinkovitejše in stroškovno ugodnejše zdravljenje, (iii) interpretacija rezultatov farmakogenomskega testiranja in podpora zdravniku pri vodenju zdravljenja, (iv) optimizacija terapije glede na rezultate testiranja, (v) izobraževanje in podajanje rezultatov testiranja zdravnikom in bolnikom in (vi) raziskovanje na področju farmakogenetike (32). Ponekod, npr. v Kanadi, na Nizozemskem in v Združenih državah Amerike, se farmacevti že aktivno vključujejo v proces implementacije farmakogenetskega in farmakogenomskega testiranja v klinično odločanje o zdravljenju bolnikov z zdravilnimi učinkovinami, za katera že obstajajo farmakogenetska priporočila (30, 32, 37–39). Raziskave kot ključno pri vključevanju farmacevtov v klinično odločanje o zdravljenju na podlagi farmakogenetskih testov izpostavljajo predvsem zgodnje izobraževanje na tem področju (40).

7 SKLEP

Principi k posamezniku usmerjene medicine se vedno bolj uveljavljajo v klinični praksi. Vnaprejšnje farmakogenetsko testiranje je eden izmed načinov, kako lahko pri posamezniku na podlagi farmakogenetske informacije optimiziramo terapevtsko shemo, izboljšamo učinkovitost zdravljenja in zmanjšamo pojav neželenih učinkov. Rezultati vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja so aktualni vse življenje in so tako lahko dostopni že takoj ob začetku zdravljenja z zdravilno učinkovino, za katero so na voljo farmakogenetska priporočila. V prihodnosti je potrebnih še več prospe-



ktivnih raziskav, kot je raziskava PREPARE, da bo možno dodobra oceniti in dokazati prednosti upoštevanja farmakogenetskih priporočil tako v smislu boljšega odgovora na zdravljenje kot tudi v smislu farmakoekonomske učinkovitosti.

8 LITERATURA

1. Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy-Recent Progress and Future Developments. *Aaps J*. 2017;20(1):017-0161.
2. Dolžan V. Genetic polymorphisms and drug metabolism. *Zdravniški vestnik*. 2007;76:11-5-11-12.
3. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7.
4. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401.
5. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics*. 2010;4(4):278-81.
6. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-8.
7. Zamboni CF, Pengo V, Padrini R, Basso D, Schiavon S, Fogar P, et al. VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genetic-based algorithm for warfarin dosing: an Italian retrospective study. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):15-25.
8. Dean L. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype.
9. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015;526(7573):343-50.
10. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):464-7.
11. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(5):781-7.
12. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab*. 2014;15(2):209-17.
13. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19(2):215-23.
14. Ross CJ, Visscher H, Sistonen J, Brunham LR, Pussegoda K, Loo TT, et al. The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: a model for safety pharmacology. *Thyroid*. 2010;20(7):681-7.
15. Sim SC, Altman RB, Ingelman-Sundberg M. Databases in the area of pharmacogenetics. *Hum Mutat*. 2011;32(5):526-31.
16. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73.
17. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404.
18. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *Plos Genet*. 2009;5(3):20.
19. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):326-31.
20. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753-64.
21. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Oscarson M, Nebert DW. Human cytochrome P450 (CYP) genes: recommendations for the nomenclature of alleles: Pharmacogenetics. 2000 Feb;10(1):91-3. doi: 10.1097/00008571-200002000-00012.
22. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Davila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341-58.
23. Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res*. 2017;34(8):1551-5.
24. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31.
25. Johnson JA, Burkley BM, Langae TY, Clare-Salzler MJ, Klein TE, Altman RB. Implementing personalized medicine: development of a cost-effective customized pharmacogenetics genotyping array. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):437-9.
26. Pulley JM, Denny JC, Peterson JF, Bernard GR, Vnencak-Jones CL, Ramirez AH, et al. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):87-95.
27. O'Donnell PH, Danahey K, Jacobs M, Wadhwa NR, Yuen S, Bush A, et al. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care--initial results of the University of Chicago "1,200 Patients Project". *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;1:68-75.
28. Hicks JK, Stowe D, Willner MA, Wai M, Daly T, Gordon SM, et al. Implementation of Clinical Pharmacogenomics within a Large Health System: From Electronic Health Record Decision Support to Consultation Services. *Pharmacotherapy*. 2016;36(8):940-8.
29. Gottesman O, Scott SA, Ellis SB, Overby CL, Ludtke A, Hulot JS, et al. The CLIPMERGE PGx Program: clinical implementation of personalized medicine through electronic health records and genomics-pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(2):214-7.
30. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical

- pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:89-106.*
31. Just KS, Turner RM, Dolzan V, Cecchin E, Swen JJ, Gurwitz D, et al. Educating the Next Generation of Pharmacogenomics Experts: Global Educational Needs and Concepts. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(2):313-6.
 32. Wang YT, Merl MY, Yang J, Zhu ZX, Li GH. Opportunities for pharmacists to integrate pharmacogenomics into clinical practice. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(2):169-78.
 33. Gurwitz D, Zika E, Hopkins MM, Gaisser S, Ibarreta D. Pharmacogenetics in Europe: barriers and opportunities. *Public Health Genomics.* 2009;12(3):134-41.
 34. Rigter T, Jansen ME, de Groot JM, Janssen SWJ, Rodenburg W, Cornel MC. Implementation of Pharmacogenetics in Primary Care: A Multi-Stakeholder Perspective. *Front Genet.* 2020;11(10).
 35. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Requirements for comprehensive pharmacogenetic genotyping platforms. *Pharmacogenomics.* 2016;17(8):917-24.
 36. Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Hoffman JM. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics.* 2018;19(10):847-60.
 37. Owusu-Obeng A, Weitzel KW, Hatton RC, Staley BJ, Ashton J, Cooper-Dehoff RM, et al. Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. *Pharmacotherapy.* 2014;34(10):1102-12.
 38. Bank PCD, Swen JJ, Schaap RD, Klootwijk DB, Baak-Pablo R, Guchelaar HJ. A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(10):1532-41.
 39. van der Wouden CH, Paasman E, Teichert M, Crone MR, Guchelaar HJ, Swen JJ. Assessing the Implementation of Pharmacogenomic Panel-Testing in Primary Care in the Netherlands Utilizing a Theoretical Framework. *J Clin Med.* 2020;9(3).
 40. Haga SB, Moaddeb J. Pharmacogenomics courses in pharmacy school curricula. *Pharmacogenomics.* 2019;20(9):625-30.



TARČNA RAZGRADNJA PROTEINOV Z UPORABO HIMERNIH MOLEKUL

UTILIZING PROTEOLYSIS- TARGETING CHIMERAS FOR TARGETED PROTEIN DEGRADATION

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Aleša Bricelj, mag. farm.
prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.
doc. dr. Izidor Sosič, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: izidor.sosic@ffa.uni-lj.si

1 UBIKVITIN-PROTEASOMSKI SISTEM

Za vzdrževanje homeostaze so celice razvile dinamičen sistem samouravnavaanja, s pomočjo katerega se prilagajajo

POVZETEK

V zadnjih letih se je razvoj himernih molekul, ki izkoriščajo ubikvitin-proteasomski sistem za proteolitično razgradnjo tarčnih proteinov, izkazal za izjemno obetaven pristop v farmacevtski kemiji. Tovrstne himerne razgrajevalce imenujemo molekule PROTAC (*proteolysis-targeting chimeras*), sestavljeni pa so iz treh delov: liganda za izbrano ubikvitin ligazo E3, ustreznega distančnika oz. vmesnika in liganda, ki se veže na tarčni protein. Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko te molekule v nizkih koncentracijah in z visoko selektivnostjo dosežejo razgradnjo tarčnega proteina. Tovrsten farmakološki pristop se je že izkazal za boljšo alternativo klasičnemu farmakološkemu modelu zasedenosti receptorjev ali encimov predvsem pri patoloških stanjih, pri katerih se pogosto razvije odpornost na klasične zaviralce proteinov, bodisi zaradi kompenzatornega povečanja izražanja ali mutacije tarčnega proteina.

KLJUČNE BESEDE:

himerni razgrajevalci, ligaze E3, proteasom, razgradnja proteinov

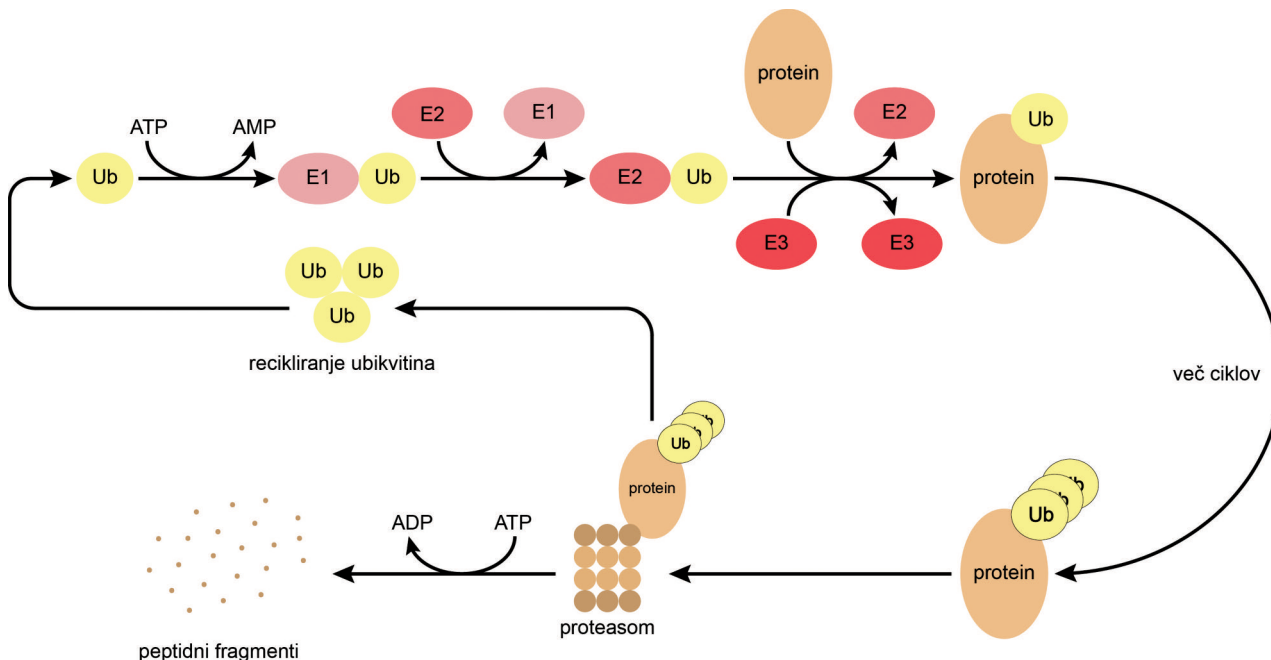
ABSTRACT

A novel approach using chimeric molecules that utilise the ubiquitin-proteasome system to induce proteolytic degradation of targeted proteins has been discovered recently. These bifunctional compounds are termed proteolysis-targeting chimeras or PROTACs and are comprised of three elements: a ligand for the E3 ligase, a ligand binding to the protein of interest and a linker connecting the two. The mechanism of action allows PROTACs to induce the degradation of a targeted protein in low concentrations and with high selectivity. This event-driven pharmacological approach represents a better alternative to the occupancy-driven strategy, particularly in diseases, in which resistance to classical protein inhibitors or their compensatory over-expression often develop.

KEY WORDS:

proteolysis-targeting chimeras, E3 ligases, proteasome, protein degradation

na spremembe okolja in preprečujejo okvare. Kakovost proteinov med drugim uravnava sistem ubikvitin-protea-



Slika 1: Razgradnja proteinov preko poti ubikvitin-proteasom (2).

Figure 1: The ubiquitin-proteasome system's involvement in protein degradation (2).

som, preko katerega v največjem obsegu poteka odstranjevanje poškodovanih, nefunkcionalnih in odsluženih znotrajceličnih proteinov. Veliki cilindrični proteinski kompleksi, imenovani proteasomi, so zadolženi za razgradnjo z ubikvitinom kovalentno označenih proteinov. Pripenjanje 76 aminokislin dolgih ubikvitinskih oznak poteka v treh stopnjah (slika 1):

1. encim E1 tvori tioestersko vez z ubikvitinom,
2. konjugacija z encimom E2, ki katalizira prenos ubikvitina z E1 na aktivno mesto E2 s trans(tio)esterifikacijo,
3. ubikvitin ligaza E3 tvori izopeptidno vez med C-terminalnim glicinom ubikvitina in lizinom tarčnega proteina.

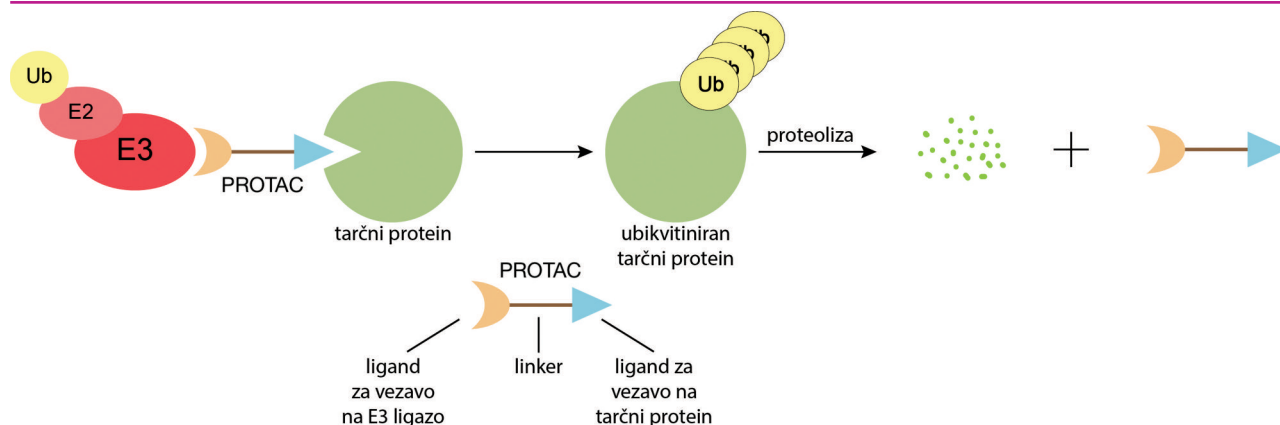
Zadnji korak se lahko večkrat ponovi, tako da nastane poliubikvitinska veriga (več zaporedno vezanih ubikvitinskih enot preko lizinskih ostankov predhodno vezanih ubikvitinov) na ϵ -amino stranski skupini lizina tarčnega proteina. Proteasom tako označene proteine prepozna in jih proteolitično razgradi na manjše fragmente (1, 2). Humani genom kodira za dva encima E1 in za okoli 50 encimov E2, medtem ko poznamo več kot 600 različnih ubikvitin ligaz E3. Slednje narekujejo tudi substratno specifičnost ter tako odločilno vplivajo na prepoznavanje ustreznih tarčnih proteinov (1).

2 MOLEKULE PROTAC: SESTAVA IN MEHANIZEM DELOVANJA

Bifunkcionalne molekule, ki za svoje farmakološko delovanje izkoriščajo ubikvitin-proteasomski sistem, so t. i. himerne molekule, ki povzročajo razgradnjo tarčnega proteina (PROTACs, proteolysis-targeting chimeras'). Vsaka molekula PROTAC je sestavljena iz treh delov: liganda za izbrano ubikvitin ligazo E3, ustreznega distančnika oz. vmesnika in liganda, ki se veže na tarčni protein (slika 2). Učinkovita molekula PROTAC je sposobna namestiti tarčni protein na ustrezni razdalji in v pravilni orientaciji glede na ligazo E3, da lahko potečeta njegova ubikvitinacija in nadaljnja razgradnja s proteasomom (3).

3 PREDNOSTI STRATEGIJE PROTAC

Tako dedne kot tudi pridobljene bolezni so pogosto posledica abnormalnega delovanja proteinov (npr. ko pride do



Slika 2: Princip delovanja molekul PROTAC (4).

Figure 2: PROTAC-mediated protein degradation (4).

njihovega prekomernega izražanja). Tradicionalen pristop načrtovanja učinkovin se v večji meri poslužuje uporabe klasičnih zaviralcev, ki delujejo po principu farmakološkega modela zasedenosti (*occupancy-driven model*). Za zadosten farmakološki učinek tovrstni zaviralci zahtevajo konstantno vzdrževanje visokih lokalnih koncentracij učinkovine, visoki odmerki pa pogosto vodijo v pojavnost učinkov na netarčne makromolekule (*off-target effects*). Spojine PROTAC delujejo po alternativnem pristopu, in sicer po farmakološkemu modelu dogodka (*event-driven model*), pri katerem se delovanje patoloških proteinov obvladuje z zniževanjem njihove koncentracije (5).

Mehanizem delovanja spojin PROTAC ima številne prednosti, in sicer je ena izmed bistvenih predvsem ta, da se po ubikvitinaciji tarče molekula PROTAC sprosti z obeh vezavnih mest in je zmožna cikla svojega delovanja večkrat ponoviti. Na ta način deluje kot katalizator in je sposobna tudi v substehiometričnih količinah doseči skoraj popolno razgradnjo tarčnega proteina. Ko se ta začne ponovno izražati, mora PROTAC razgraditi le majhno število novonastalih proteinov. Tudi po neizogibnem metabolizmu spojine PROTAC se bo njen učinek obdržal tako dolgo, dokler celice ne sintetizirajo patološko relevantnih količin proteina. V teoriji bi tako za doseganje farmakološkega učinka potrebovali mnogo nižje odmerke zdravilne učinkovine v primerjavi s klasičnimi nizkomolekularnimi učinkovinami (3). Spojine PROTAC lahko ustrezno učinkovitost dosežejo tudi ob majhni zasedenosti tarče, zato je mogoče pri načrtovanju uporabiti ligande z nižjo afiniteto, ki bi jih sicer opustili v razvoju klasičnih nizkomolekularnih učinkovin. Ker moramo želeno tarčo le pripeljati do ligaze E3, se lahko ligand veže na kateri koli del proteina in ne nujno na mesto, ki bo zaviralo njegovo delovanje. Pristop je zato uporaben za

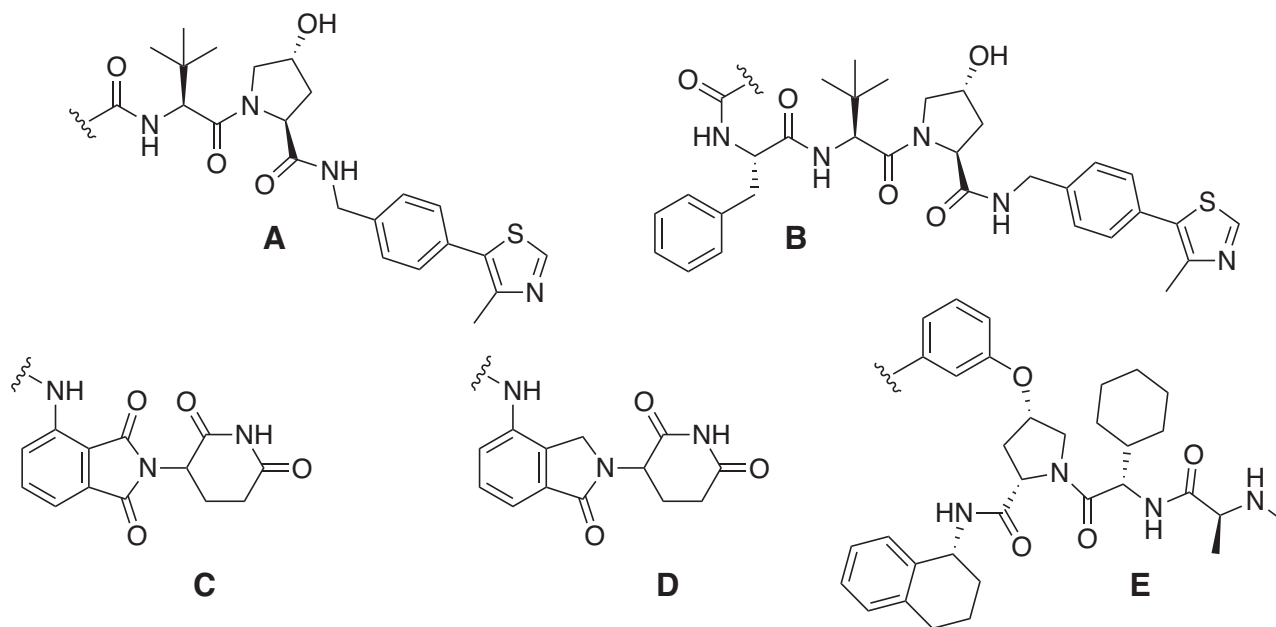
del proteoma, kjer aktivno mesto makromolekul ni ustrezno definirano ali pa je težko načrtovati molekule, ki bi se nanje vezale z visoko afiniteto, na primer transkripcijski faktorji in ogrodni proteini (3).

Zaradi možnosti vezave liganda na kateri koli del proteina si lahko pri načrtovanju spojin izberemo tako mesto, ki se pojavlja le na izbrani tarči, ne pa tudi na sorodnih proteinih. Učinkovitost spojin PROTAC je odvisna od interakcij protein-protein med ligazo E3 in tarčnim proteinom, te pa večinoma narekujejo aminokislinski ostanki na površini proteina, zato lahko molekula PROTAC deluje z večjo selektivnostjo med sorodnimi proteini kot klasične nizkomolekularne učinkovine. Številne raziskave so pokazale, da selektivnost razgradnje celo presega selektivnost vezave izbranega proteinskega liganda, tako da netarčna vezava molekule PROTAC ne povzroči nujno tudi razgradnje vezanega proteina. Ta dodaten nivo specifičnosti lahko uravnavamo tudi z izbiro ligaze E3 in distančnika (3).

Pristop tarčne razgradnje proteinov obeta možnost izogibanja fiziološkim kompenzacijskim mehanizmom, pri katerih pride do pojava pridobljene odpornosti ob redni uporabi zaviralcev patogenih proteinov, bodisi preko prekomernega izražanja tarčnega proteina ali pa njegove mutacije (6).

4 LIGAZE E3 IN LIGANDI ZANJE

Humani genom kodira za več kot 600 različnih ligaz E3, vendar so do sedaj s spojinami PROTAC ciljali le peščico



Slika 3: Kemijske strukture ligandov za VHL-1 (A) in VHL-2 (B) (9), cereblon (pomalidomid (C) in lenalidomid (D)) in IAP (angl. 'inhibitor of apoptosis'; apoptozo zavirajoči protein) (E) (3).

Figure 3: Chemical structures of ligands for VHL-1 (A) and VHL-2 (B) (9), cereblon (pomalidomide (C) and lenalidomide (D)) and IAP (E) (3).

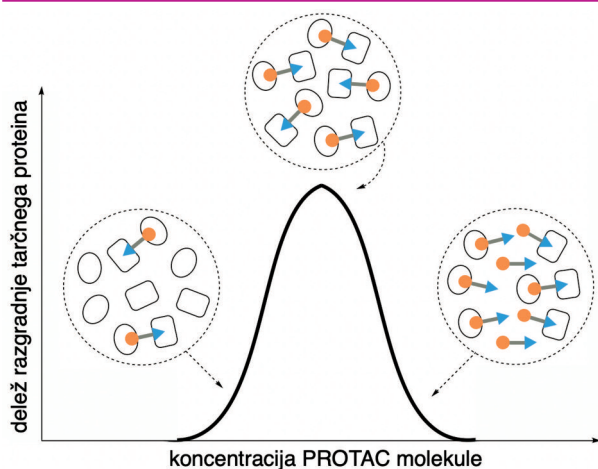
teh encimov. Obstaja velika verjetnost, da je na voljo veliko alternativnih, še neraziskanih ligaz E3, ki delujejo mnogo bolje od že raziskanih (7). Najpogosteje izkoriščeni ligazi E3 sta von Hippel-Lindau (VHL) in cereblon, saj sta oba sposobna ubikvitinirati citosolne, membranske ter jedrne proteine in omogočata izkoriščanje te metodologije pri širokem naboru potencialnih tarč, poleg tega pa so zanju specifični ligandi v literaturi dobro opisani (slika 3) (8).

Cereblon je primarna tarča imunomodulatornih učinkovin iz skupine imidov, kot so talidomid, lenalidomid in pomalidomid. Njihova vezava ojača interakcijo med cereblonom in dvema limfoidnima transkripcijskima faktorjema, IKZF1 (Ikaros) in IKZF3 (Aiolos), kar vodi v njuno ubikvitinacijo in razgradnjo. Omenjena interakcija ponuja možnost posrednega vrednotenja prehajanja molekul PROTAC skozi celično membrano in vezave na cereblon preko razgradnje IKZF1 in IKZF3 (8, 10).

Pri načrtovanju molekul PROTAC ne smemo spregledati dejstva, da v nekaterih primerih ni sočasne ekspresije ligaze E3 in tarčnega proteina v istem tkivu, kar lahko raziskovalcem predstavlja pomembno oviro in izziv. Upoštevati je potrebno tudi značilnosti uporabljenih ligandov za ligazo E3: njihovo metabolno stabilnost, fizikalno-kemijske lastnosti (v primeru, da je ligand za tarčni protein

zelo lipofilan, lahko hidrofilan ligand za cereblon uravnovesi lastnosti končne molekule PROTAC), varnostni profil, tkivno in tumorsko specifičnost ter morebitne vplive na neosubstrate, tj. makromolekule, ki lahko postanejo tarča ligaze E3 po tem, ko se nanjo veže kakršenkoli ligand (11, 12).

Čas zasedanja in afiniteta vezave obeh ligandov do ligaze E3 ter tarčnega proteina imata pomemben vpliv na razgradnjo. Ob zelo močni afiniteti in posledični vezavi s počasno disociacijo lahko pride do zmanjšanja učinkovitosti, saj spojina PROTAC ne more delovati katalitično. Nasprotno ob prekratnem času vezave in nizki afiniteti vezave ligaza E3 nima dovolj časa, da bi katalizirala prenos ubikvitina na tarčni protein (3). Kot pri ostalih trikomponentnih sistemih pa lahko tudi pri spojinah PROTAC pride do pojave t. i. Hookovega efekta, ki je oblika negativne interference. Pri koncentracijah spojine PROTAC, ki bistveno presegajo koncentracijo, pri kateri je dosežena 50-odstotna razgradnja tarče (DC_{50}), pride do avtoinhibicije tvorbe kompleksov ligaza E3-PROTAC-tarčni protein zaradi povečanih nivojev binarnih kompleksov PROTAC-ligaza E3 in PROTAC-tarčni protein (slika 4). Posledica tega je, da se z naraščajočo koncentracijo spojine PROTAC količina stabilnih ternarnih kompleksov zmanjšuje, namesto da bi se povečevala (4).



Slika 4: Pojavnost Hookovega efekta v odvisnosti od koncentracije PROTAC spojine in posledičen vpliv na delež razgradnje tarčnega proteina (4).

Figure 4: A high concentration of PROTAC results in a Hook effect, where the formation of ternary complexes is precluded, thus reducing the degradation of the target protein (4).

5 IZBIRA VMESNIKA

Premišljena izbira distančnika oz. vmesnika je eden izmed najpomembnejših aspektov načrtovanja himernih molekul in lahko pomeni razliko med zelo dobro ali neuporabno spojino PROTAC. Poleg njegove dolžine in sestave sta odločilna tudi mesto in način vezave na oba liganda (12). Sterične omejitve so eden izmed glavnih dejavnikov, ki preprečijo razgradnjo tarče. Stabilni ternarni kompleksi ligaza E3-PROTAC-tarča so odvisni od ugodnih interakcij protein-protein, te pa dosežemo le z idealno orientacijo ligaze E3 napram tarčnemu proteinu, ki jo omogočajo ustrezni distančniki. Crews in sodelavci so ob testiranju selektivnih razgrajevalcev androgenih receptorjev opazili 50-odstotni padec razgradnje receptorja ob podaljšanju pegiliranega distančnika z 8 na 13 ogljikovih atomov, kar dokazuje, da struktura in dolžina distančnika narekujeta aktivnost končne molekule (13). Pri seriji spojin PROTAC, ki so bile sestavljene iz identičnega liganda za tarčni protein in distančnika ter so se razlikovale le v afiniteti liganda do ligaze E3 VHL, so ugotovili, da je ustrezen distančnik vseeno omogočil tvorbo ugodnih interakcij protein-protein, ki so lahko kompenzirale zmanjšano afiniteto do ligaze E3 in povzročile tvorbo ternarnih kompleksov z zadostno stabilnostjo za potek ubikvitinacije (8).

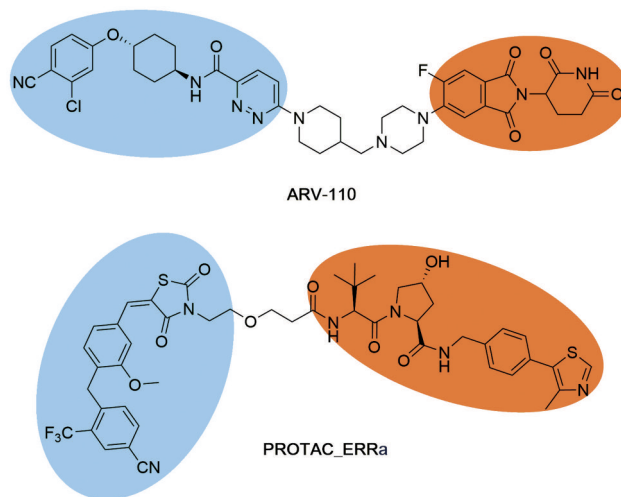
Poleg vpliva na moč in selektivnost delovanja imajo strukturne značilnosti distančnika vpliv tudi na fizikalno-kemijske lastnosti celotne molekule ter posledično na njeno celično permeabilnost, vodotopnost, metabolno stabilnost in porazdeljevanje. Racionalno načrtovanje trenutno še ni mogoče, saj pravil za izbiro distančnikov, ki bi zagotovili optimalno orientacijo, še ni na voljo (3).

6 FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI SPOJIN PROTAC

Z vidika fizikalno-kemijskih lastnosti je očitno, da himerne molekule krepko presegajo pravila po Lipinskem, ki za doseganje peroralne aplikacije preferirajo spojine z molekulsko maso med okoli 300 in 500 Da. V splošnem se molska masa molekul PROTAC giblje med 700 in 1000 Da in več, zaradi česar bi pričakovali manjšo verjetnost peroralne aplikacije ter vprašljive metabolno stabilnost, vodotopnost in sposobnost prehajanja bioloških membran (14). Kljub temu veliko avtorjev opisuje uspešno prehajanje teh spojin v celice, zelo spodbudna so tudi objavljena testiranja na miših, podganah, prašičih Bama in opicah rezus *in vivo*, pri katerih so razgradnjo preiskovanega proteina FKBP12 po peroralni aplikaciji dosegli v večini organov in tkiv, razen v možganih, kjer je bilo za učinek potrebno molekulo injicirati intracerebroventrikularno (15).

7 RAZVOJ IN PERSPEKTIVNOST TARČNE RAZGRADNJE S SPOJINAMI PROTAC

Področje se je začelo razvijati leta 2001, ko so Sakamoto, Crews in Deshaies s sodelavci opisali prvi primer, pri katerem so izkoristili aktivnost ligaze E3 za razgradnjo metionin aminopeptidaze 2, katere funkcija je med drugim spodbujanje angiogeneze pri nekaterih vrstah raka (16). Do sedaj so molekule PROTAC opisali že na več kot 30 proteinskih tarčah, ki so kritične za razvoj bolezni, med katere spadajo jedrni receptorji (estrogenski in androgenski receptorji (slika 5), receptorji retinojske kisline), protein kinaze (anaplastična limfomna kinaza, Brutonova tirozin kinaza, protein kinaza B), regulatorji transkripcije (BRD4, sirtuin 2, histon deacetilaza 6), regulatorni proteini (celični vezavni protein za retinojsko kislino I/II, estrogenu soroden



Slika 5: Primera struktur delujočih spojin PROTAC. ARV-110 povzroči s cereblonom inducirano razgradnjo androgenega receptorja, PROTAC_ERRa pa preko VHL ligaze E3 povzroči razgradnjo receptorja ERRa. Liganda za vezavo na tarčni protein sta obarvana z modro, liganda za izbrano ligazo E3 pa z oranžno barvo (18, 19).

Figure 5: Examples of active PROTACs. ARV-110 induces the degradation of the androgen receptor by hijacking cereblon for its E3 ligase activity, while PROTAC_ERRa causes the degradation of the estrogen-related receptor alpha by recruiting VHL. Ligands, binding to the protein of interest, are marked in blue, whereas the ligands for E3 ligase are coloured orange (18, 19).

receptor α), proteini, ki so povezani z nevrodegenerativnimi boleznimi (Huntingtin, Tau, alfa sinuklein), fuzijski proteini in mnogi drugi (17). Strnjen pregled relevantnih molekul PROTAC skupaj z njihovo potencialno uporabo je predstavljen v referenci 18.

Ugodni rezultati testiranj in vivo so potisnili metodologijo PROTAC v središče pozornosti razvoja novih zdravilnih učinkovin. Trenutno vodilno biotehnoško podjetje na tem področju, Arvinas, je v začetku leta 2019 omogočilo začetek prve faze kliničnih testiranj z molekulo PROTAC ARV-110 (slika 5) za razgradnjo androgenskih receptorjev pri metastatskem, na kastracijo odpornem raku prostate, kasneje istega leta pa so v prvo fazo kliničnih preizkušanj vpejali še molekulo PROTAC ARV-471 za razgradnjo estrogenskih receptorjev pri raku dojke (20). Zaenkrat dostopni podatki o klinični varnosti in farmakokinetiki za obe testirani spojini kažejo, da so pacienti učinkovini dobro prenašali in sta primerni za nadaljnji razvoj zdravil (21).

8 SKLEP

Tarčna razgradnja proteinov z uporabo molekul PROTAC predstavlja izjemno obetaven pristop na področju načrto-

vanja novih učinkovin, predvsem zaradi katalitičnega mehanizma delovanja in možnosti doseganja visoke selektivnosti razgradnje zelene tarče. Metoda ima velik potencial tudi v terapiji bolezni, katerih patogeneza vključuje proteine in encime, ki jih težko ciljamo in zaviramo s klasičnimi nizkomolekularnimi zaviralci, ter v primerih, kjer je ob uporabi nizkomolekularnih učinkovin prišlo do razvoja neodzivnosti, kar se pogosto pojavi pri številnih rakavih obolenjih.

9 LITERATURA

1. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science*. 2019 Nov 15;366(6467):818-22.
2. Eldridge AG, O'Brien T. Therapeutic strategies within the ubiquitin proteasome system. *Cell Death Differ*. 2010 Jan;17(1):4-13.
3. Scheepstra M, Hekking KFW, van Hijfte L, Folmer RHA. Bivalent Ligands for Protein Degradation in Drug Discovery. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:160-76.
4. An S, Fu L. Small-molecule PROTACs: An emerging and promising approach for the development of targeted therapy drugs. *EBioMedicine*. 2018 Oct;36:553-62.
5. Cromm PM, Crews CM. Targeted Protein Degradation: from Chemical Biology to Drug Discovery. *Cell Chem Biol*. 2017 Sep;24(9):1181-90.

6. Wang P, Zhou J. Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC): A Paradigm-Shifting Approach in Small Molecule Drug Discovery. *Curr Top Med Chem*. 2018 Nov 26;18(16):1354-6.
7. Chamberlain PP, Hamann LG. Development of targeted protein degradation therapeutics. *Nat Chem Biol*. 2019 Oct;15(10):937-44.
8. Bondeson DP, Smith BE, Burslem GM, Buhimschi AD, Hines J, Jaime-Figueroa S, et al. Lessons in PROTAC Design from Selective Degradation with a Promiscuous Warhead. *Cell Chem Biol*. 2018 Jan;25(1):78-87.e5.
9. Zengerle M, Chan K-H, Ciulli A. Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. *ACS Chem Biol*. 2015 Aug 21;10(8):1770-7.
10. Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, MacBeth KJ, Hurst SN, Udeshi ND, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS. *Nature*. 2015 Jul;523(7559):183-8.
11. Moon S, Lee B-H. Chemically Induced Cellular Proteolysis: An Emerging Therapeutic Strategy for Undruggable Targets. *Mol Cells [Internet]*. 2018 Nov 30 [cited 2020 Mar 17];41(11). Available from: <https://doi.org/10.14348/MOLCELLS.2018.0372>
12. Churcher I. Protac-Induced Protein Degradation in Drug Discovery: Breaking the Rules or Just Making New Ones? *J Med Chem*. 2018 Jan 25;61(2):444-52.
13. Toure M, Crews CM. Small-Molecule PROTACS: New Approaches to Protein Degradation. *Angew Chem Int Ed*. 2016 Feb 5;55(6):1966-73.
14. Neklesa TK, Winkler JD, Crews CM. Targeted protein degradation by PROTACs. *Pharmacol Ther*. 2017 Jun;174:138-44.
15. Guo J, Liu J, Wei W. Degrading proteins in animals: "PROTAC"tion goes in vivo. *Cell Res*. 2019 Mar;29(3):179-80.
16. Sakamoto KM, Kim KB, Kumagai A, Mercurio F, Crews CM, Deshaies RJ. Protacs: Chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Jul 17;98(15):8554-9.
17. Zou Y, Ma D, Wang Y. The PROTAC technology in drug development: The PROTAC technology in drug development. *Cell Biochem Funct*. 2019 Jan;37(1):21-30.
18. Sun X, Gao H, Yang Y, He M, Wu Y, Song Y, et al. PROTACs: great opportunities for academia and industry. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Dec;4(1):64.
19. Halford B. Arvinas unveils PROTAC structures. *Chemical & Engineering News* 2021 Apr;99(14)
20. Protein-slaying drugs could be the next blockbuster therapies [Internet]. *Nature: news feature*; 2019 [updated 2019 March 20; cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00879-3#ref-CR4>
21. Arvinas Reports Fourth Quarter and Full Year 2019 Financial Results and Provides Corporate Update [Internet]. *Arvinas: press release*; [updated 2019 March 16; cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://ir.arvinas.com/news-releases/news-release-details/arvinas-reports-fourth-quarter-and-full-year-2019-financial>

OD STAREGA ZDRAVILA DO NOVE PROTIMIKROBNE INDIKACIJE

REPURPOSING OLD DRUGS FOR NEW ANTIMICROBIAL INDICATION

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Rok Frlan, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: rok.frlan@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Naraščajoča odpornost mikroorganizmov na antibiotike predstavlja po besedah Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) eno največjih groženj javnemu zdravju. Po trenutnih ocenah naj bi v Evropi letno zaradi odpornosti na protimikrobna zdravila umrlo 33.000 ljudi, do leta 2050 pa naj bi se to število na svetovni ravni povzpelo na 10 milijonov smrti na leto. V zadnjih letih predstavljajo veliko težavo tudi večji izbruhi okužb z mnogimi virusi (MERS-CoV, SARS-CoV-2, ebola, zika), bakterijami (na karbapenem odporna *Klebsiella pneumoniae*, na kolistin odporne bakterije družine Enterobacteriaceae) in glivami (*E. rostratum*).

POVZETEK

Povečevanje odpornosti mikroorganizmov na obstoječe terapevtske možnosti predstavlja resno grožnjo javnemu zdravju. Ena od strategij v boju proti mikroorganizmom je uporaba zdravil, ki prvotno niso bila namenjena terapiji okužb z mikrobi. Postopek razvoja, pri katerem staro zdravilo pridobi novo indikacijo, je bistveno cenejši in krajši kot razvoj popolnoma novega zdravila. Kljub mnogim prednostim je uspešnih zgodb na tem področju relativno malo. Vzrok so težave, ki so povezane s ceno kliničnih preskušanj, varstvom intelektualnih pravic in z zagotavljanjem ustreznih farmakokinetičnih ter farmakodinamičnih lastnosti preskušanih zdravil. Za raziskovanje protimikrobnih učinkov so v uporabi tri osnovne metode: fenotipsko reševanje, računalniške metode ali naključno opazovanje neželenih učinkov. Glede na povečano zanimanje za to področje v zadnjih letih pričakujemo, da bo opisani pristop bistveno povečal nabor protimikrobnih zdravil v prihodnjih letih.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, nova indikacija starega zdravila, odpornost, preizkušanje učinkovin, protimikrobna zdravila

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the greatest threats to global public health today. A possible therapeutic strategy in the fight against microorganisms is to find new uses for approved or investigational drugs that are outside the scope of their original medical indication. Drug repurposing is a much cheaper and shorter alternative as compared to the typical route for *de novo* drug development. Despite many major advantages of drug repurposing, there are only a few success stories in the field of antimicrobials. A possible reason for that may lay in high prices of clinical trials, intellectual property laws, and the establishment of adequate pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. In general, there are three basic methods that are used in drug repurposing research, phenotypic screening, computer-based methods and serendipitous observations. Because of the increased interest in drug repurposing, a significant increase of



new antimicrobial drugs can be expected in the future.

KEY WORDS:

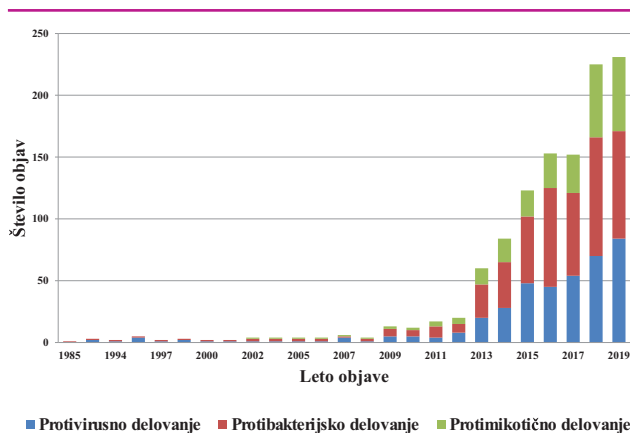
antibiotics, antimicrobial drugs, drug repurposing, resistance, screening of compounds

Vsem tem izbruhom je skupna odpornost ali zmanjšana občutljivost na večino znanih oblik protimikrobne terapije (1).

Kljub velikemu znanstvenemu in tehnološkemu napredku biomedicine v zadnjih tridesetih letih, se ta ne odraža v registraciji večjega števila novih protimikrobnih zdravil. Zaradi hitrega razvoja odpornosti, ozkega spektra delovanja in posledično manjšega zaslužka je farmacevtska industrija v zadnjih treh desetletjih močno zmanjšala sredstva za raziskave in razvoj omenjenega področja ter se usmerila v razvoj zdravil za kronične bolezni, pri katerih je možnost zaslužka višja, npr. v razvoj zdravil za zdravljenje bolezni srca in ožilja (2).

2 NOVA INDIKACIJA ZA STARO ZDRAVILO

Eden od možnih pristopov pri spopadanju z vse večjimi težavami pri zagotavljanju ustreznega nabora terapevtskih možnosti je testiranje protimikrobnega delovanja zdravil, ki prvotno niso bila namenjena terapiji okužb z mikrobi. V zadnjih letih se je zanimanje za odkrivanje novih protimikrobnih indikacij za stara zdravila močno povečalo (*drug repurposing*), kar se kaže predvsem v povečanem številu znanstvenih objav na to temo (slika 1). Osnova za tak polifarmakološki pristop leži v zavedanju, da učinkovine ne delujejo povsem specifično samo na eno tarčo, temveč po nekaterih ocenah v povprečju na 6 do 7,5 tarč (3). Poleg terapevtskega učinka imajo zdravila tudi neželene učinke. Ti so mnogokrat posledica skupnih metabolnih poti in/ali različnih genetskih dejavnikov, ki skrbijo za nemoteno delovanje organizma ali pa so odgovorni za razvoj različnih bolezenskih stanj. Mikroorganizmi za svoje preživetje in razmnoževanje v organizmu gostitelja uporabljajo mnoge telesu lastne molekule in/ali metabolne poti, na katere lahko vplivamo z zdravili (3). Ker je trenutni nabor tarč znanih protimikrobnih učinkovin relativno majhen, predvidevamo, da jih je mnogo še vedno neodkritih. Testiranje



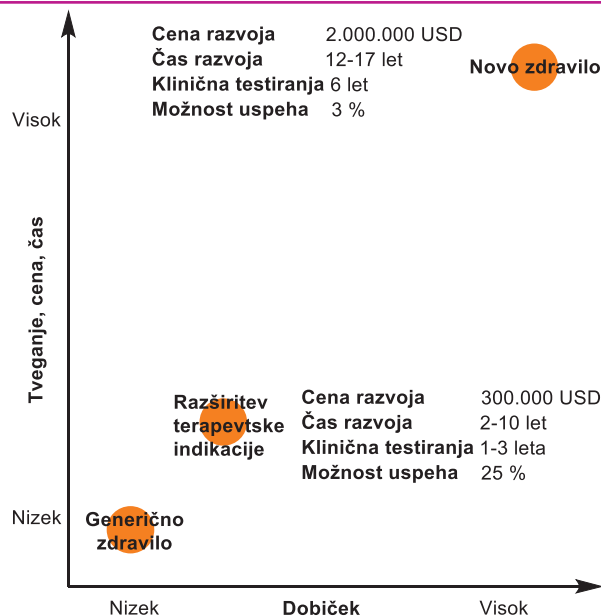
Slika 1: Število objav na temo nove protimikrobne indikacije za stara zdravila po posameznih protimikrobnih razredih (vir: PubMed).

Figure 1: Number of publications on drug repurposing by individual antimicrobial class (source: PubMed).

zdravil na rast in razvoj mikroorganizmov je tako eden od možnih načinov, kako najti nove perspektivne tarče. Ta pristop je zanimiv predvsem za akademske institucije in manjše laboratorije (4).

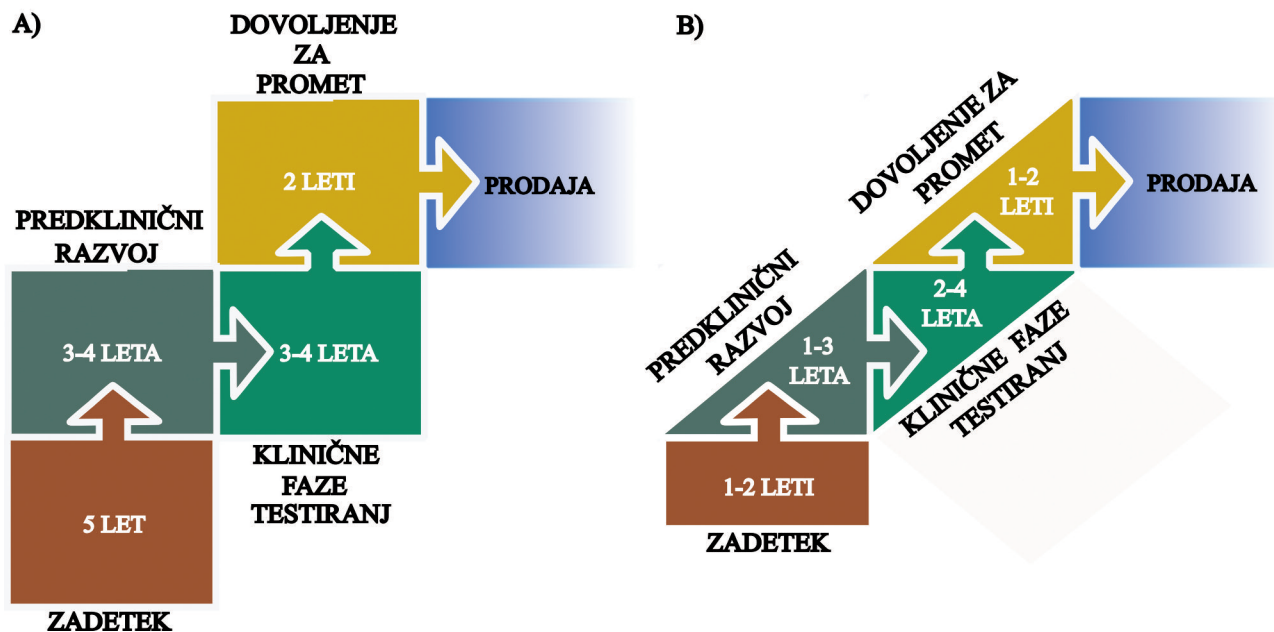
3 PREDNOSTI RAZVOJA ZDRAVILA Z NOVO INDIKACIJO

Proces razvoja zdravila z novo indikacijo ima mnoge prednosti v primerjavi s klasičnim razvojem. Največje prednosti so predvsem nižja cena, krajši čas razvoja in bistveno manjše tveganje za neuspeh (slika 2, preglednica 1) (5). Zaradi pomanjkanja novih protimikrobnih učinkovin je to privlačna alternativa, ki lahko zapolni inovacijsko vrzel na tem področju. Poleg učinkovin registriranih zdravil so primerni kandidati tudi spojine, pri katerih se je razvoj zaradi nezadostne učinkovitosti za prvotno indikacijo ustavil v fazi II ali III kliničnih preskušanj (6). Klasičen postopek razvoja novega zdravila je kompleksen, drag in dolgotrajen proces. Celoten proces od odkritja do registracije traja od 12 do 17 let in povprečno stane približno 2 milijardi ameriških dolarjev. Za učinkovine, ki so že prestale prve faze kliničnih preskušanj, je tako znanih veliko podatkov o kemijski sintezi, farmacevtsko-tehnološkem razvoju formulacije, farmakokinetiki in toksikoloških podatkih. Zato pri razvoju zdravila za novo indikacijo običajno ni potrebe po ponovnem preskušanju v prvih kliničnih fazah (faza 0, I in IIa). V predklinični fazi tako ovrednotimo samo



Slika 2: Shematska primerjava tveganja, cene in časa razvoja ter dobička za generično zdravilo, novo zdravilo ter razširitev terapevtske indikacije. V čas razvoja so vključene predklinične in klinične raziskave. Možnost uspeha nam pove, kolikšen delež protimikrobnih spojin je uspešno prestalo vse faze kliničnih preskušanj (5).

Figure 2: Schematic comparison of risk, cost, time and profit between a generic drug development, a new drug development, and drug repurposing. Preclinical and clinical research is included in the development time. Success probability tells us what proportion of antimicrobial compounds have successfully passed all phases of clinical trials (5).



Slika 3: Primerjava trajanja razvoja v posameznih fazah kliničnih preskušanj med a) klasičnim postopkom razvoja novega zdravila in b) razvojem starega zdravila za novo indikacijo (8).

Figure 3: Comparison of individual clinical phase duration between a) usual drug discovery and b) drug repurposing (8).

učinkovitost za novo indikacijo na celicah in živalskih modelih, nato pa nadaljujemo z vrednotenjem neposredno v drugi fazi, v kateri še enkrat preverjamo učinkovitost zdravila. Na ta način se stroški razvoja znižajo na približno 300 milijonov ameriških dolarjev, čas razvoja pa na 3 do 12 let (slika 3) (7).

Prav tako je med obema postopkoma razlika v deležu spojin, ki uspešno prestanejo vse faze kliničnih preskušanj. Pri klasičnem razvoju so za protimikrobne spojine izračunali, da v povprečju samo 3 % spojin, ki pridejo v prvo fazo, uspešno zaključijo vse faze preskušanj. Največkrat je vzrok za neuspeh v težavah z varnostjo ali učinkovitostjo. Ker so zdravila, ki jim želimo dodati protimikrobno indikacijo, že testirali na varnost, je tveganje za neuspeh bistveno manjše. Po nekaterih ocenah naj bi približno 25 % takih spojin uspelo priti iz faze II do registracije, kar je bistveno več kot pri običajnem razvoju (8).

4 OVIRE V RAZVOJU ZDRAVILA Z NOVO INDIKACIJO

Kljub vsem prej naštetim prednostim je pri razvoju novih protimikrobnih zdravil kar nekaj ovir, ki negativno vplivajo na zanimanje farmacevtske industrije za vlaganje v to področje, zaradi česa je ta pristop bolj zanimiv za akademske institucije in manjše laboratorije (preglednica 1). V grobem jih razdelimo na težave, ki so povezane z zagotavljanjem ustreznih farmakoloških lastnosti, z varstvom intelektualnih pravic in s še vedno previsoko ceno razvoja takega zdravila.

4.1 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Kljub temu, da je bil optimalni odmerek že prilagojen za prvotno indikacijo, so odmerki za protimikrobno delovanje zdravil praviloma višji. Tveganje za pojav resnih neželenih učinkov testiranih učinkovin je zato občutno višje. Zaradi spremenjenih farmakokinetičnih profilov prav tako lahko pride do težav pri prenosu le-teh na novo indikacijo. Nekateri farmakokinetični parametri, kot so razpolovna doba, porazdelitev v tkiva in vezava na plazemske proteine, se lahko razlikujejo od tistih pri prvotni indikaciji (1). Prav vezava na plazemske proteine ima lahko pri protimikrobnih zdravilih pomembno vlogo, saj neposredno vpliva na koncentracijo učinkovine v tkivih. V primeru prevelike vezave na proteine je treba zato odmerek

učinkovine še povečati, kar še dodatno zniža terapevtski indeks (9).

Kadar sistemska uporaba zaradi previsokih odmerkov ni možna, lahko tako učinkovino uporabimo za dermalno aplikacijo ali v kombinaciji z že znanimi protimikrobnimi učinkovinami. Kombinacija ima lahko prednost zaradi možnega sinergističnega učinka in nižjih odmerkov obeh uporabljenih učinkovin. V primeru, ko so odmerki kljub naštetim možnostim še vedno nesprejemljivo visoki, lahko informacije o fizikalno-kemijskih in farmakoloških lastnostih zdravilne učinkovine uporabimo kot dobro osnovo za razvoj popolnoma novega protimikrobnega zdravila po običajni poti (10).

4.2 VARSTVO INTELEKTUALNE LASTNINE

Najpomembnejši način pravne zaščite za zdravilo z novo terapevtsko indikacijo je indikacijski patent, ki velja za dobo 20 let, enako kot produktni patent. Kljub temu, da sta pod določenimi pogoji obe vrsti patenta enako učinkoviti, je smiselnost vložitve prijave za indikacijski patent odvisna predvsem od razmer na tržišču in literaturnih objav o bioloških učinkih zdravila (11).

V primeru, ko so za prvotno indikacijo na tržišču že prisotni bioekvivalentni generični izdelki, je razvoj podobnega zdravila z drugo indikacijo ekonomsko gledano bolj tvegan, saj ni nobenega zagotovila, da za novo indikacijo zaradi nižje cene ne bodo predpisovali generičnega izdelka, tudi če ta ni registriran za drugo indikacijo (t. i. *off-label uses*) (12). Poleg tega obstaja velika verjetnost, da je protimikrobna indikacija zdravila, ki je že nekaj časa na tržišču, opisana v znanstveni literaturi. Tudi če učinkovitosti takega zdravila še niso dokazali s kliničnimi preskušnji, patenta ni mogoče podeliti, saj sprememba indikacije ni nova in izvirna (13).

4.3 CENA RAZVOJA

Kljub vsem naštetim prednostim je za mnoge farmacevtske družbe cena kliničnih preskušanj še vedno previsoka. Zaradi tveganj, ki jih prinaša razvoj zdravila z novo protimikrobno indikacijo, in neizbežnega razvoja odpornosti nanj, predstavlja razvoj tovrstnih zdravil velikokrat previsoko finančno tveganje, ki ga farmacevtska industrija pogosto ni pripravljena sprejeti. Predvsem to velja za učinkovine, ki niso več pod patentno zaščito ali so blizu izteka patentnega obdobja (14).

Preglednica 1: Prednosti in slabosti razvoja starega zdravila za novo protimikrobno indikacijo (15).

Table 1: Advantages and disadvantages of drug repurposing (15).

Prednosti	Slabosti
Zmanjšanje stroškov in časa razvoja	Identifikacija tarče je lahko težavna
Zdravilno učinkovino lahko pričnemo preverjati neposredno v fazi II kliničnih preskušanj	Navadno za testiranje uporabljamo višje koncentracije učinkovine, zato je verjetnost lažno pozitivnih rezultatov večja
Možnost kombinirane terapije z namenom zmanjšanja možnosti razvoja odpornosti	Višje plazemske koncentracije so včasih težko dosegljive zaradi neželenih učinkov
Analogi aktivne spojine so znani in pripravljene na testiranje	Z uporabo pristopov farmacevtske kemije je včasih težko doseči izboljšanje aktivnosti
Proizvodni proces je že vzpostavljen	Zdravila, ki niso pod patentno zaščito, so preveliko finančno tveganje za farmacevtsko industrijo

Zaradi tega iščejo druge načine razvoja novih protimikrobnih zdravil. Eden od načinov so javna sredstva ali izvedba manjših kliničnih raziskav. V zadnjih letih so vzpostavili kar nekaj povezav, katerih namen je sodelovanje med farmacevtsko industrijo, biotehnoškimi podjetji, akademskimi ustanovami, potencialnimi vlagatelji in drugimi organizacijami, ki jih financirajo z javnimi sredstvi (6, 10).

5 EKSPERIMENTALNI PRISTOPI V PREDKLINIČNIH RAZISKAVAH

Razvoj starega zdravila za novo indikacijo vključuje številne eksperimentalne pristope, katerih namen je identifikacija terapevtske uporabe učinkovine izven okvirjev prvotne indikacije. Predpogoj za razvoj je možnost fizičnega dostopa do biološko aktivnih spojin in/ali podatkov kliničnih faz preskušanj. Testiranje večinoma temelji na rešetanju knjižnic majhnih molekul z znanimi biološkimi lastnostmi, ki so sestavljene iz znanih učinkovin, učinkovin v razvoju in učinkovin naravnega izvora. Večina jih je komercialno dostopnih ali so na voljo preko različnih javnih institucij, kot sta npr. Kanadska banka zdravil (www.drugbank.com) ali Nacionalni inštitut za zdravje (NIH, www.nihclinicalcollection.com), ki ju stalno posodablja. Napredek v tehnikah rešetanja spojin in večji dostop do njihovih virov sta povečala zanimanje raziskovalnih institucij in farmacevtske industrije za testiranje že znanih učinkovin. Poleg tega je prišlo v zadnjih letih do povečanega sodelovanja med javnimi in zasebnimi institucijami, saj so mnoge farmacevtske družbe raziskovalnim skupinam omogočile dostop do svojih knjižnic spojin

(16). V eni od takih povezav so sodelovali tudi raziskovalci Katedre za farmacevtsko kemijo Fakultete za farmacijo v Ljubljani, ki so izvedli rešetanje knjižnice zaviralcev kinaz na notrajceličnih bakterijskih encimih, ligazah Mur, in tako odkrili več perspektivnih protibakterijskih spojin (17).

Testiranje protimikrobnih učinkov uporablja tri osnovne metode: fenotipsko rešetanje, računalniške metode in naključno proučevanje neželenih učinkov.

5.1 FENOTIPSKO REŠETANJE

Fenotipsko (empirično) rešetanje je vedno igralo zelo pomembno vlogo pri razvoju novih protimikrobnih zdravil in je do danes dalo bistveno več rezultatov kot klasično testiranje na izoliranih tarčah. V primerjavi z ostalimi metodami ima fenotipsko rešetanje na celičnih linijah, bakterijah, glivah ali modelih okužb *in vivo* prednost v tem, da ni potrebe po predhodnem poznavanju natančnega mehanizma delovanja učinkovine. Poleg tega so fizikalno-kemijske lastnosti teh učinkovin že deloma optimizirane, zato je možnost prehajanja na mesto delovanja večja. Rezultat je tudi fiziološko relevanten, saj obstaja velika verjetnost, da se bo zaviranje rasti mikrobov v predkliničnih modelih odrazilo v ustreznih terapevtskih učinkih ob kliničnih pogojih (18). Težava tega pristopa je predvsem v relativno velikem deležu zadetkov z nespecifičnim delovanjem in lažno pozitivnih rezultatih, zato je treba zadetke ovrednotiti v dodatnih testih, npr. v testu citotoksičnosti. Poleg tega ima večina zadetkov relativno nizko zaviralno aktivnost, saj teh spojin niso načrtovali in razvili za delovanje na mikrobih. Ena od možnosti optimizacije tega pristopa je hkratno testiranje več spojin ali rešetanje v kombinaciji z že obstoječimi antibiotiki. Tretjina testiranj se izvaja v kombinaciji z že znanimi protimikrobnimi



učinkovinami, saj se želi na ta način podaljšati njihovo življenjsko dobo (19).

V zadnjem času vstopajo v veljavo naprednejši pristopi fenotipskega testiranja, ki poskušajo upoštevati informacije o možnih tarčah, in taki, ki poskušajo posnemati klinično primerljive pogoje. Glavna prednost teh pristopov je možnost proučevanje načina delovanja spojin in identifikacije novih tarč (20). Kljub temu, da regulatorni organi pri registraciji nove indikacije ne zahtevajo podatkov o mehanizmu delovanja, je poznavanje le-tega zelo zaželeno, saj lahko razumevanje biokemijskih in genetskih osnov zaviranja rasti mikroorganizmov omogoči napoved razvoja kasnejše odpornosti. Prav zato identifikaciji zadetka običajno sledi določanje njegovega mehanizma delovanja (21).

5.2 NAKLJUČNA OPAŽANJA

Nekateri najbolj poznani primeri spremembe terapevtske indikacije so se pričeli ravno z naključnimi opažanji neželenih učinkov zdravil v predkliničnih ali kliničnih fazah preskušanj, kar je pripeljalo do novega zdravila. Kljub temu pa ta pristop pri protimikrobnih zdravilih ni bil pretirano uspešen, saj po pregledu literature nismo našli nobenega primera, ki bi ga razvili na ta način (22).

5.3 RAČUNALNIŠKO POGOJENE METODE

Zaradi množice farmakoloških in fizikalno-kemijskih podatkov o učinkovinah postajajo računalniške metode vedno bolj pomembne. Njihova prednost pred ostalimi metodami je predvsem v hitri obdelavi podatkov, visoki napovedni zmogljivosti in nizki ceni. Največkrat s pomočjo različnih računalniških pristopov najprej izvedemo računalniško obdelavo podatkov in šele nato izbor kandidatov ter testiranje (23, 24).

Najbolj pogost računalniški pristop je racionalno načrtovanje učinkovin, pri katerem uporabimo javno dostopne podatke o že znanih protimikrobnih učinkovinah ali 3D strukturah tarčnih proteinov. Osnova prvega načina je iskanje podobnosti med znanimi učinkovinami in ostalimi biološko aktivnimi spojinami, pri drugem pa simuliramo interakcije med knjižnico učinkovin in tarčnim proteinom. Glavna omejitev tega pristopa je dostopnost do informacij, saj moram strukturo tarč in njihov pomen pri razvoju bolezni predhodno poznati (23, 25).

Drugi pristop vključuje sistematično obdelavo velike količine podatkov kliničnih preskušanj in poročil o neželenih učinkih

zdravil ter podatkov, ki jih pridobijo z uporabo sodobnih pristopov genomike, transkriptomike, proteomike, kemo-proteomike in fenomike. Analiza teh podatkov se je izkazala za uporabno pri identifikaciji novih tarč in proučevanju mehanizma delovanja učinkovin (25, 26).

6 USPEHI PRISTOPA NOVE INDIKACIJE ZA STARA ZDRAVILA

Preizkušanje zdravil na različnih bioloških sistemih je ustaljena praksa farmacevtske industrije in akademskih institucij. Po nekaterih ocenah je 30 % zdravil registriranih za terapevtske indikacije, za katere niso bile prvotno načrtovane (27). Kljub temu je uspešnih zgodb na področju protimikrobnih zdravil relativno malo. Številne učinkovine so v predkliničnih raziskavah izkazale obetavno protimikrobno aktivnost, vendar večine niso registrirali kot novo zdravilo. V kliničnih fazah preskušanj so testirali zdravila iz zelo različnih terapevtskih skupin. Največ uspešnih primerov je bilo pri razvoju nove indikacije za obstoječe protimikrobne učinkovine. Patent za protimikrobno indikacijo so tako podelili za amfotericin B, avranofin, klofazimin, eflornitin, miltefozin, paromomicin, spiramicin in zidovudin (preglednica 2).

7 SKLEP

Živimo v času, ko razvoj novih protimikrobnih zdravil zaozstaja za pojavom rezistence na že obstoječa zdravila, zato je uporaba novih pristopov za zdravljenje okužb z mikrobi zelo pomembna. Kljub ne preveč optimističnim obetom za prihodnost, je v zadnjih letih prišlo do premikov na tem področju. Zanimanje za preizkušanje znanega nabora zdravil, ki so prestala začetne faze kliničnih preskušanj, ali so registrirana, v zadnjih letih narašča. Velika prednost tega pristopa je možnost identifikacije novih tarč in/ali metabolnih poti mikroorganizmov. Tudi v primerih, ko odkritju nove protimikrobne učinkovine ne sledijo klinične raziskave in registracija, lahko le-ta služi kot spojina vodnica za razvoj novih protimikrobnih učinkovin. Zato lahko optimistično in z veliko gotovostjo napovemo, da bo v prihodnjih letih razvitih kar nekaj novih strukturnih razredov protimikrobnih učinkovin s pomočjo testiranja obstoječih zdravil.

Preglednica 2. Primeri zdravilnih učinkovin, ki so jim dodali novo indikacijo. Navedena so zdravila v kliničnih fazah preskušanj in registrirana zdravila (1, 4, 10, 15, 19, 28–33).

Table 2. Examples of drugs repurposed for a new indication. Registered drugs and those in the clinical phases presented (1, 4, 10, 15, 19, 28–33).

Zdravilna učinkovina	Prvotna indikacija	Nova indikacija	Datum registracije oz. faza kliničnega preskušanja
Amfotericin B	Okužbe z glivami	Visceralna lišmenioza	1997
Atorvastatin	Zvišana raven holesterola in trigliceridov v krvi	Gripa	Faza I
Avranofin	Revmatoidni artritis	Amebiaza	Status zdravila sirote od 2012, faza IIa
Celekoksib	Osteoartritis Revmatoidni artritis	Gripa	Faza III
Klofazimin	Tuberkuloza	Gobavost	1986
Diltiazem	Hipertenzija	Gripa	Faza II
Eflornitin	Hirsutizem	Spalna bolezen	1990
Klorciklizin	Alergije	Hepatitis C	Končana faza I
Midodrin	Centralni diabetes insipidus, primarna nočna enureza pri otrocih, nikturija	Gripa	Faza II
Miltefozin	Primarna nočna enureza pri otrocih, nikturija	Visceralna lišmenioza	2014
Naproxen	Bolečine, različne revmatske bolezni, protin	Gripa	Faza II
Nitazoksanid	Amebiaza Diareja zaradi okužbe s <i>Cryptosporidium parvum</i> ali <i>Giardia lamblia</i>	Gripa	Faza III
Paracetamol	Bolečina, povišana telesna temperatura	Malaria	Faza III
Paromomicin	Bakterijske okužbe	Visceralna lišmenioza	1994
Remedesivir	Okužba z virusom ebola	Covid-19 Okužba z virusom MERS-CoV	Sočutna uporaba, faza III
Roziglitazon	Diabetes	Malaria	Faza II
Sertralin	Depresija Obsesivno-kompulzivna motnja Napadi panike Predmenstrualna disforična motnja	Okužbe z glivami	Faza III
Spiramicin	Bakterijske okužbe	Kongenitalna toksoplazmoza	Evropa: 2000, ZDA: eksperimentalno zdravilo
Zidovudin	Rak	HIV/AIDS	1987



8 LITERATURA

- Farha MA, Brown ED. Drug repurposing for antimicrobial discovery. *Nat Microbiol.* 2019 Apr;4(4):565–77.
- Norby S, Nord C, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *The Lancet Infect Dis.* 2005 Feb;5(2):115–9.
- Glicksberg BS, Li L, Cheng W-Y, Shameer K, Hakenberg J, Castellanos R, et al. An integrative pipeline for multi-modal discovery of disease relationships. *Biocomputing 2015* [Internet]. Kohala Coast, Hawaii, USA: World scientific; 2014. 407–18. http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789814644730_0039. Dostop: 08-04-2020.
- Kaul G, Shukla M, Dasgupta A, Chopra S. Update on drug-repurposing: is it useful for tackling antimicrobial resistance? *Future Microbiol.* 2019 Jul;14(10):829–31.
- Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jul;18(7):495–6.
- Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM, et al. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front Oncol.* 2017 Nov;7:273.
- Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 2016 Jun;534(7607):314–6.
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016 May;47:20–33.
- Dalhoff A. Seventy-Five Years of Research on Protein Binding. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb;62(2):e01663–17.
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jan;18(1):41–58.
- Lin F, Wang S-J. Identification of the factors that result in obviousness rulings for biotech patents: An updated analysis of the US Federal Circuit decisions after KSR. *Hum Vacc Immunother.* 2013 Nov;9(11):2490–5.
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct;87(10):982–90.
- Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jan;18(1):1–2.
- Murteira S, Millier A, Ghezaiel Z, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in the pharmaceutical industry and their impact on market access: regulatory implications. *J Mark Access Health Policy.* 2014 Jan;2(1):22813.
- Mercorelli B, Palù G, Loregian A. Drug Repurposing for Viral Infectious Diseases: How Far Are We? *Trends Microbiol.* 2018 Oct;26(10):865–76.
- Loregian A, Palù G. How academic labs can approach the drug discovery process as a way to synergize with big pharma. *Trends Microbiol.* 2013 Jun;21(6):261–4.
- Hrast M, Rožman K, Ogris I, Škvedelj V, Patin D, Sova M, et al. H Evaluation of the published kinase inhibitor set to identify multiple inhibitors of bacterial ATP-dependent mur ligases. *J Enz Inhib Med Chem.* 2019 Jan 1;34(1):1010–7.
- Kotz J. Phenotypic screening, take two. *Science-Business eXchange.* 2012 Apr;5(15):380–380.
- Reaume AG. Drug repurposing through nonhypothesis driven phenotypic screening. *Drug Discov Today: Ther Strat.* 2011 Dec;8(3–4):85–8.
- Aulner N, Danckaert A, Ihm J, Shum D, Shorte SL. Next-Generation Phenotypic Screening in Early Drug Discovery for Infectious Diseases. *Trends Parasitol.* 2019 Jul;35(7):559–70.
- Moffat JG, Vincent F, Lee JA, Eder J, Prunotto M. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Aug;16(8):531–43.
- Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Aug;3(8):673–83.
- Yu W, MacKerell AD. Computer-Aided Drug Design Methods. In: Sass P, editor. *Antibiotics* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cited 2020 Apr 19]. p. 85–106. (Methods in Molecular Biology; vol. 1520). http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6634-9_5. Dostop: 21-04-2020.
- Karaman B, Sippl W. Computational Drug Repurposing: Current Trends. *Curr Med Chem.* 2019 Oct 25;26(28):5389–409.
- U. Sahu N, S. Kharkar P. Computational Drug Repositioning: A Lateral Approach to Traditional Drug Discovery? *Curr Top Med Chem.* 2016 May 30;16(19):2069–77.
- Andersson JA, Sha J, Kirtley ML, Reyes E, Fitts EC, Dann SM, et al. Combating Multidrug-Resistant Pathogens with Host-Directed Nonantibiotic Therapeutics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov 6;62(1):e01943–17.
- Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM, Molinski SV. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front. Oncol.* 2017 Nov;7:273.
- Mani D, Wadhvani A, Krishnamurthy PT. Drug Repurposing in Antiviral Research: A Current Scenario. *J Young Pharm.* 2019 May 1;11(2):117–21.
- Miró-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Smani Y. Drug Repurposing for the Treatment of Bacterial and Fungal Infections. *Front Microbiol.* 2019 Jan 28;10:41.
- García-Serradilla M, Risco C, Pacheco B. Drug repurposing for new, efficient, broad spectrum antivirals. *Virus Res.* 2019 Apr;264:22–31.
- Katragkou A, Roilides E, Walsh TJ. Can repurposing of existing drugs provide more effective therapies for invasive fungal infections? *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Jun 12;17(9):1179–82.
- Maitra A, Bates S, Shaik M, Evangelopoulos D, Abubakar I, McHugh TD, et al. Repurposing drugs for treatment of tuberculosis: a role for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med Bull.* 2016 Jun;118(1):138–48.
- Kim JH, Chan KL, Cheng LW, Tell LA, Byrne BA, Clothier K, et al. High Efficiency Drug Repurposing Design for New Antifungal Agents. *Methods Protoc.* 2019 Apr 17;2(2):31.

DIABETIČNA DISLIPIDEMIJA: OD PATOGENEZE DO NAJNOVEJŠIH MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

DIABETIC DYSLIPIDEMIA: FROM PATHOGENESIS TO THE LATEST TREATMENT OPTIONS

AVTORJA / AUTHORS:

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.

doc. dr. Mojca Lunder, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika,
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miodrag.janic@kclj.si

1 UVOD

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni, povezanih z aterosklerozo, za dva- do štirikrat večja kot pri splošni populaciji (1, 2). Sladkorna

POVZETEK

Sladkorna bolezen je neposredni dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, tveganje pa se ob sočasni dislipidemiji še dodatno poveča. Diabetična dislipidemija je sekundarna oblika dislipidemije in je značilna za bolnike z insulinsko rezistenco oz. s sladkorno boleznijo tipa 2. Lipidni profil zaznamujejo povišane vrednosti trigliceridov in lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL) ter znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote (HDL), medtem ko je skupna koncentracija lipoproteinov nizke gostote (LDL) običajno le nekoliko povišana, so pa delci LDL običajno manjši, bolj gosti in bolj aterogeni. V prispevku opisujemo patofiziologijo presnovne lipidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo in povzemamo slovenske in evropske smernice zdravljenja diabetične dislipidemije, vključujoč dostopne možnosti zdravljenja od nefarmakoloških ukrepov do farmakološkega zdravljenja, ki obsega statine, ezetimib, fibrate ter najnovejša biološka zdravila – zaviralce proprotein konvertaze subtilizin keksin tipa 9 (PCSK9).

KLJUČNE BESEDE:

diabetična dislipidemija, dislipidemija, sladkorna bolezen, zdravljenje

ABSTRACT

Diabetes mellitus *per se* is a risk factor for cardiovascular diseases, the risk rising even further with concomitant dyslipidemia. Diabetic dyslipidemia is secondary and present in patients with type 2 diabetes and those with insulin resistance. It has a characteristic lipid profile with increased triglycerides and very low-density lipoprotein (VLDL) levels and decreased high density lipoprotein (HDL) concentration. The low-density lipoprotein (LDL) concentration is usually only slightly increased, but LDL particles are usually smaller, denser and therefore more atherogenic. The manuscript describes the pathophysiology of lipid metabolism in patients with diabetes and summarises Slovenian and European treatment guidelines for diabetic dyslipidemia ranging from non-pharmacological to pharmacological possibilities, comprising statins, ezetimibe, fibrates as well as proprotein



convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors.

KEY WORDS:

diabetic dyslipidemia, diabetes mellitus, dyslipidemia, treatment options

bolezen je neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, tveganje pa se še dodatno poveča ob sočasno prisotni dislipidemiji, ki je pri sladkorni bolezni večinoma sekundarna (3, 4). Doseganje optimalnih glikemičnih ciljev ima pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 na srčno-žilno tveganje in klinične izide zdravljenja le majhen vpliv (5). Dosedanje raziskave so pokazale povezavo med koncentracijo lipoproteinov nizke gostote (LDL) in pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov (1, 6). Diabetična dislipidemija je prisotna pri približno 72–85 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo kljub doseganju tarčnih serumskih vrednosti LDL ostaja povišano tveganje za z aterosklerozo povezanimi srčno-žilnimi boleznimi, t. i. rezidualno tveganje. Slednje bi lahko bilo deloma tudi na račun povišanih vrednosti trigliceridov, ki so značilni za diabetično dislipidemijo (7). Motnja v presnovi lipidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je posledica insulinske rezistence in ne same hiperglikemije. Značilni lipidni profil, ki ga zasledimo pri sladkorni bolezni tipa 2, je prisoten tudi pri starih mejne bazalne glikemije in motene tolerance za glukozo (1). Ta specifični lipidni profil predstavlja ključni doprinos k povečanju tveganja za srčno-žilne zaplete pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

2 PATOFIZIOLOGIJA PRESNOVE LIPIDOV PRI SLADKORNI BOLEZNI

Pri zdravih posameznikih se zaužite maščobe v obliki trigliceridov aktivno prenašajo ali prehajajo v enterocite, kjer se ob vezavi s holesterolom tvorijo veliki, s trigliceridi bogati lipoproteini – hilomikroni. Lipoproteini sicer lahko vsebujejo različno število apolipoproteinov (apo), med katerimi se določeni lahko izmenjujejo z drugimi lipoproteini. Vsak hilomikron vsebuje en neizmenljivi apoB48. S pomočjo lipoprotein lipaze, ki izvaja lipolizo trigliceridov iz hilomikronov, slednji dostavljajo z energijo bogate maščobne kisline v maščobno tkivo, skeletne mišice in druga tkiva. Lipoprotein apoC-II, vezan na hilomikronu, aktivira lipoprotein lipazo,

medtem ko jo prav tako nanj vezani apoC-III, zavira. Po postopnem izgubljanju maščobnih kislin ostajajo majhni gosti hilomikronski ostanki, ki so bogati s holesterolnimi estri. Slednji dodatno prevzemajo holesterolne estre od lipoproteinov visoke gostote (HDL) s pomočjo prenašalnega proteina. Hilomikronski ostanki se nato absorbirajo v jetrih s pomočjo receptorja za LDL (endogena pot). Ta proces zavira proprotein konvertaza subtilizin keksin tipa 9 (PCSK9), ki z vezavo na receptorje za LDL spodbuja njihovo lizosomsko razgradnjo (2, 6, 8). Po drugi strani se iz jeter sproščajo v obtok lipoproteini zelo nizke gostote (VLDL), ki vsebujejo en neizmenljivi apoB100. S trigliceridi bogato lipidno jedro VLDL nastane iz hilomikronskih ostankov, endogenih maščobnih zalog (lipoliza v maščobnem tkivu) in *de novo* lipogeneze (zapleten in natančno reguliran metabolni proces, pri katerem iz »odvečnih« ogljikovih hidratov nastajajo maščobne kisline, ki se nato zaestrijo v trigliceride). Podobno kot hilomikroni VLDL postopoma izgubljajo maščobne kisline, kar sprva vodi v nastanek lipoproteinov vmesne gostote (IDL) in kasneje LDL, ki se s pomočjo apoB100 in receptorja za LDL privzame v jetrih (endogena pot). HDL, ki imajo nase vezan apoAI, opravljajo t. i. reverzni transport holesterola, saj prenašajo odvečni holesterol iz perifernih tkiv do jeter. To lahko opravijo neposredno ali posredno, z izmenjavo holesterola za trigliceride v apoB vsebujočih lipoproteinih. Proces poteka s pomočjo prenašalnega proteina za holesterolne estre (2, 6, 9). Presnova lipidov je shematsko prikazana na sliki 1.

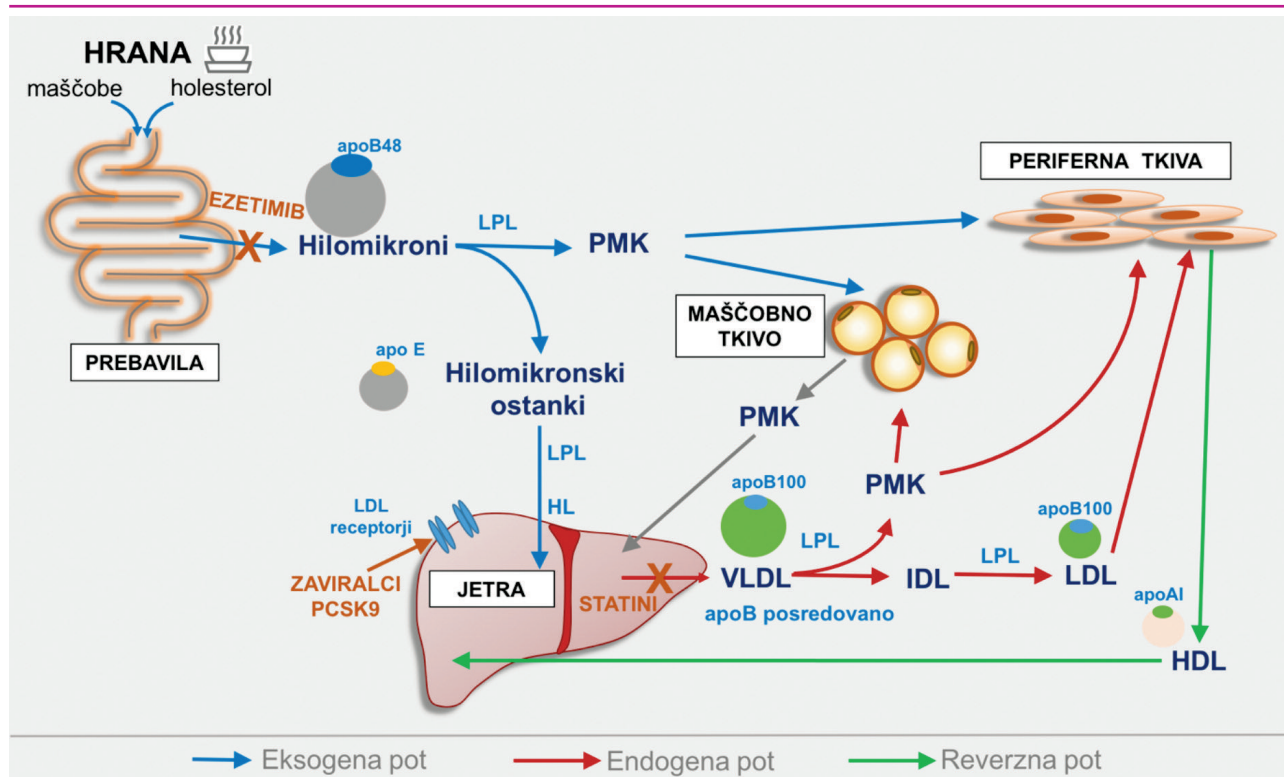
Odpornost celic na delovanje insulina v črevesju in jetrih onemogoči, da bi insulin zavrl sproščanje hilomikronov in VLDL. Podobno sta onemogočeni zavora lipolize in hramba maščobnih kislin v maščobnem tkivu. Rezultat je povečana koncentracija prostih maščobnih kislin v krvnem obtoku, kar vodi v nastanek in sproščanje velike količine s trigliceridi bogatih lipoproteinov (hilomikroni, veliki VLDL) (6). Slednji se presnavljajo s pomočjo lipoprotein lipaze, ki pa kmalu postane popolnoma zasičena. Posledično se število s trigliceridi bogatih lipoproteinov kopiči. Okrnjena je tudi presnova v jetrih, kar vodi v njihovo kopičenje in nastanek zamaščenih jeter (10). Sladkorna bolezen tipa 2 in hipertrigliceridemija sta povezani tudi preko povečanega razmerja med apoC-III in apoC-II, kar dodatno zavira delovanje lipoprotein lipaze in povzroča kopičenje s trigliceridi bogatih lipoproteinov. Opisano botruje absolutnemu kopičenju s trigliceridi bogatih lipoproteinskih ostankov (hilomikroni, ostanki VLDL), ki so aterogeni (2, 6).

Značilni lipidni profil, ki opredeljuje diabetično dislipidemijo v ožjem pomenu, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in stanji z insulinsko rezistenco zajema povišane koncen-

tracije trigliceridov na tešče in po jedi, apoB in majhnih gostih LDL (mgLDL) ter znižano koncentracijo HDL in apoAI. Tak profil imenujemo tudi aterogena dislipidemija (2, 9, 11). Spremembe lipoproteinov so kvantitativne in kvalitativne. Med kvantitativne spremembe sodita porast koncentracije trigliceridov in zmanjšanje koncentracije HDL, medtem ko med kvalitativne spremembe prištevamo povečana deleža mgLDL ter velikih lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL), ki so predstopnja v nastanku mgLDL (1, 2). Kljub temu se skupna koncentracija LDL pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 bistveno ne razlikuje v primerjavi s posamezniki brez sladkorne bolezni, zato je pri bolnikih s sladkorno boleznijo smotno določanje ne-HDL holesterola, to je vseh aterogenih lipoproteinov (1, 10). Koncentracija HDL je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sekundarno znižana zaradi strukturnih sprememb. Povišan nivo trigliceridov spodbuja delovanje prenašalnega

proteina za holesterolne estre, ki pospešeno izmenjuje holesterolne estre s trigliceridi med lipoproteini, bogatimi s trigliceridi ter HDL in LDL. Rezultat je obogatitve HDL in LDL s trigliceridi. S trigliceridi obogatena HDL in LDL sta podvržena hidrolizi z jetrno lipazo, ki proizvaja majhne goste HDL in mgLDL, ki vsebujeta majhen delež holesterolnih estrov. MgLDL se predvsem kopičijo, ko koncentracija trigliceridov preseže 1,5 mmol/L in je delovanje jetrne lipaze pospešeno, ter so bolj podvrženi dodatnim spremembam, kot sta glikacija in oksidacija. MgLDL so tudi težje odstranljivi s pomočjo receptorja za LDL in z lahkoto prehajajo v arterijsko steno (1, 2, 12, 13).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 je lipidni profil običajno drugačen od tistega pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri prvih je koncentracija trigliceridov normalna, koncentracija HDL pa je na zgornji meji normale ali malo zvišana. Slednje je posledica eksogenega insulina, ki spod-



Slika 1: Shematski prikaz endogene, eksogene in reverzne poti presnove lipidov s prikazom tarčnih mest delovanja protilipidnih zdravil. HL – hidrolaza; LPL – lipoprotein lipaza; PMK – proste maščobne kisline; apoB48 – apolipoprotein B48; apoE – apolipoprotein E; apoAI – apolipoprotein AI; VLDL – lipoprotein zelo nizke gostote; IDL – lipoprotein vmesne gostote; LDL – lipoprotein nizke gostote; HDL – lipoprotein visoke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin kexin tipa 9.

Figure 1: Schematic representation of endogenous, exogenous and reverse lipid metabolism pathways with anti-lipid drug targets. HL – hydrolase; LPL – lipoprotein lipase; PMK – free fatty acids; apoB48 – apolipoprotein B48; apoE – apolipoprotein E; apoAI – apolipoprotein AI; VLDL – very low-density lipoprotein; IDL – intermediate density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

buja delovanje lipoprotein lipaze v maščobnem tkivu in poveča presnovo VLDL. Pri tej populaciji bolnikov so kvalitativne spremembe LDL in HDL aterogene (10).

3 PRISOTNOST POVIŠANE VREDNOSTI TRIGLICERIDOV PRI BOLNIKIHZ NOVO ODKRITO OZ. NEZDRAVLJENO SLADKORNO BOLEZNIJO

Pri bolnikih z novo odkrito oz. dalj časa slabše urejeno sladkorno boleznijo je neredko prisotna izrazita hipertrigliceridemija z vrednostmi trigliceridov tudi nad 10 mmol/L. Slednja bolnika ogroža za nastanek akutnega pankreatitisa. Mehanizem nastanka hipertrigliceridemije pri stanjih s pomanjkanjem insulina je opisan v prejšnjem poglavju (2, 6). Pri teh bolnikih je pomembno, da se pred pričetkom zdravljenja same hipertrigliceridemije osredotočimo na ureditev glikemije oz. nadomestimo pomanjkanje insulina. Ključni encim, ki je pomemben pri odstranjevanju trigliceridov iz krvnega obtoka, je lipoprotein lipaza. Slednjo proizvajajo adipociti in miociti, vezana pa je na endotelijskih celicah, njeno sintezo spodbuja insulin. S sproščanjem in povečanjem njenega učinka prihaja do hidrolize trigliceridov ter kopičenja maščobnih kislin v maščobnem tkivu (10). Posledično pride v nekaj dneh zdravljenja sladkorne bolezni z insulinom do pomembnega zmanjšanja koncentracije trigliceridov. Sprememba farmakološkega zdravljenja je zato priporočljiva šele po ureditvi glikemije.

4 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJE PRI BOLNIKIHZ SLADKORNO BOLEZNIJO

V dosedanjih raziskavah so ugotovili, da je pri zdravljenju diabetične dislipidemije za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ključno znižanje LDL, ki je tudi glavni kazalec pri spremljanju učinkovitosti njenega zdravljenja (3). Razlog za to so mgLDL, kljub specifičnemu profilu pri diabetični dislipidemiji. Raziskave namreč kažejo, da zdravljenje s statini v petih letih zniža tveganje za koronarno bolezen za 23 % pri znižanju LDL za 1 mmol/L, ne glede na izhodiščni LDL. Učinek je podoben pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih predvidevamo, da je zaradi večjega absolutnega

tveganja absolutna korist še večja. Po drugi strani trenutno tudi nimamo učinkovitega zdravila, ki bi specifično vplivalo na znižanje aterogenih mgLDL (9).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo moramo pomisliti tudi na druge razloge sekundarne dislipidemije, ki imajo podoben lipidni profil. Predvsem moramo biti pozorni na sočasno ledvično bolezen in hipotirozo. Ne smemo pozabiti niti na morebitno sočasno prisotnost prirojenih (primarnih) motenj v presnovi holesterola (npr. družinska hiperholesterolemija) (12).

3.1 SLOVENSKA PRIPOROČILA

Priporočila temeljijo na opredelitvi stopnje srčno-žilne ogroženosti, kjer bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 uvrstimo v dve skupini:

- 1) skupino z **zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo**, če je prisotna:
 - znana srčno-žilna bolezen ALI
 - okvara tarčnega organa (ledvična bolezen s proteinurijo oz. oGF < 60 ml/min/1,73 m²) ALI
 - v primeru, da nimajo okvare tarčnega organa, imajo pa enega od dodatnih dejavnikov tveganja: kajenje, arterijska hipertenzija ali dislipidemija (LDL > 3,0 mmol/L);
- 2) skupino z **veliko srčno-žilno ogroženostjo**, če je prisotna:
 - sladkorna bolezen, vendar nimajo okvare tarčnega organa ali dodatnih dejavnikov tveganja (kajenje, arterijska hipertenzija ali dislipidemija; LDL > 3,0 mmol/L).

Ciljna vrednost LDL je pri bolnikih z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo < 1,8 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost; pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo pa < 2,5 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost (14). Pristop k zdravljenju diabetične dislipidemije glede na slovenska priporočila je prikazan na sliki 2.

3.2 EVROPSKA PRIPOROČILA

Septembra 2019 so izšla najnovejša priporočila Evropskega kardiološkega združenja (ESC) za zdravljenje dislipidemij. Slednja se nekoliko razlikujejo od dosedanjih slovenskih in evropskih priporočil. V nadaljevanju navajamo bistvene poudarke, ki veljajo za bolnike s sladkorno boleznijo. Spremenila sta se razvrstitev bolnikov s sladkorno boleznijo glede na srčno-žilno ogroženost ter terapevtski cilji pri omenjenih skupinah, in sicer:

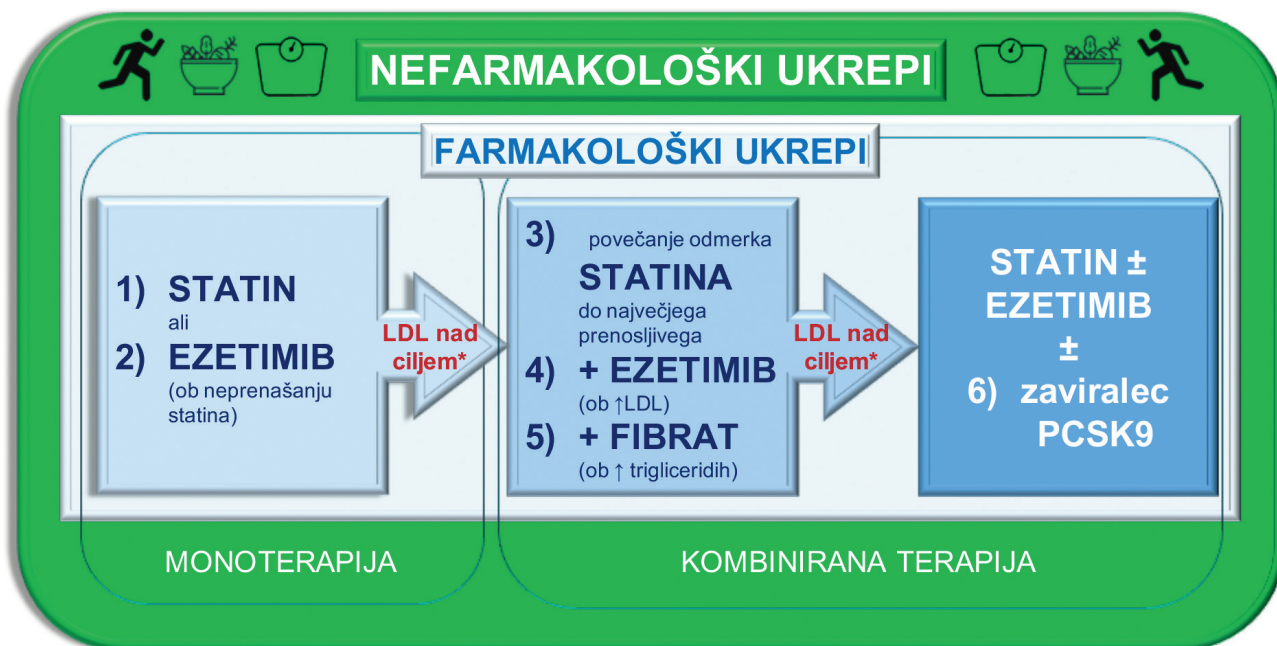
- 1) v skupino z **zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo** uvrščamo bolnike s sladkorno boleznijo in okvaro tarčnega organa (mikroalbuminurija, retinopatija, nevropatija) ali sladkorno boleznijo in vsaj tremi dejavniki tveganja oz. bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, ki traja več kot 20 let, s priporočilom za znižanje LDL za vsaj 50 % od izhodiščne vrednosti in terapevtskim ciljem za LDL < 1,4 mmol/L;
- 2) v skupino z **veliko srčno-žilno ogroženostjo** uvrščamo bolnike s sladkorno boleznijo brez okvare tarčnega organa, s trajanjem sladkorne bolezni več kot 10 let ali z manj kot tremi dejavniki tveganja, s priporočilom za znižanje LDL za vsaj 50 % od izhodiščne vrednosti in terapevtskim ciljem za LDL < 1,8 mmol/L;
- 3) v skupino bolnikov z **zmerno srčno-žilno ogroženostjo** uvrščamo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so mlajši od 35 let, ali bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so mlajši od 50 let, ki imajo sladkorno bolezen manj kot 10 let in nimajo dodatnih dejavnikov tveganja, priporočeni terapevtski cilj za LDL < 2,6 mmol/L.

Dodatno priporočajo zdravljenje s statini pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so visoko ali zelo visoko ogroženi (9). Priporočila so glede pristopa k zdravljenju enaka kot predhodna in jih natančneje opisujemo v nadaljevanju.

4 STRATEGIJE ZDRAVLJENJA

4.1 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Nefarmakološki ukrepi za zdravljenje diabetične dislipidemije obsegajo prehranska priporočila, znižanje telesne mase, redno telesno dejavnost in opustitev kajenja (1, 3). Ti ukrepi ostajajo temelj zdravljenja (2). Priporočeni nefarmakološki ukrepi pri bolnikih s sladkorno boleznijo in njenimi predstopnjami so v preglednici 1 (10).



Slika 2: Pristop k zdravljenju diabetične dislipidemije glede na slovenska priporočila. *Ciljna vrednost LDL je pri bolnikih z zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo < 1,8 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost; pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo pa < 2,5 mmol/L oz. za vsaj 50 % nižja glede na izhodiščno vrednost. LDL – lipoprotein nizke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin kexsin tipa 9.

Figure 2: Approach to diabetic dyslipidemia treatment according to Slovenian recommendations. *LDL target for patients with very high cardiovascular risk < 1.8 mmol/L, respectively, or at least 50% lower than the baseline value; in patients with high cardiovascular risk, LDL target < 2.5 mmol/L, respectively, or at least 50% lower than the baseline value. LDL – low density lipoprotein; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Preglednica 1: Priporočila za spremembo življenjskega sloga pri bolnikih s sladkorno boleznijo in njenimi predstopnjami. Povzeto po (10).

Table 1: Recommendations for lifestyle adjustments in patients with diabetes and prediabetes states. Adapted from (10).

Priporočilo	Razred ^a	Nivo ^b
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali njenimi predstopnjami se svetuje opustitev kajenja.	I	A
Za odložitev ali preprečevanje napredovanja predstopenj sladkorne bolezni (kot je motena toleranca za glukozo) do sladkorne bolezni se svetuje sprememba življenjskega sloga.	I	A
Za prepečevanje oz. zmanjšanje pridobivanja telesne mase se pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali njenimi predstopnjami svetuje znižan kalorični vnos. ^c	I	A
Za kontrolo in preprečevanje sladkorne bolezni se svetuje zmerna do intenzivna telesna aktivnost, najbolje kombinacija aerobne in rezistenčne vadbe. Če ni kontraindikacije zanjo (pridružene bolezni, kratka pričakovana življenjska doba), je priporočeno več kot 150 minut telesne aktivnosti tedensko. ^d	I	A
Za znižanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov se priporoča mediteranski tip prehrane, ki je bogata s polinenasičenimi in mononenasičenimi maščobami.	Ila	B
Za znižanje tveganja sladkorne bolezni ali srčno-žilnih bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo se odsvetuje nadomeščanje vitaminov ali mikrohranil.	III	B

^a Razred priporočila (I: je priporočeno; IIa: potrebno je razmisliti o; III: ni priporočeno)

^b Nivo dokaza (A: podatki iz več randomiziranih kliničnih raziskav ali metaanaliz; B: podatki iz ene randomizirane klinične raziskave ali večjih nerandomiziranih raziskav; C: konsenz ali mnenje ekspertov oz. manjših raziskav).

^c Pogosto naveden cilj prekomerno prehranjenih ali debelih bolnikov s sladkorno boleznijo je 5-odstotna izguba telesne mase v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

^d Priporočljivo je, da posamezniki zmanjšajo čas sedenja, in sicer s prekinitvami obdobja sedenja z zmerno do intenzivno telesno aktivnostjo v intervalih, daljših od 10 min (kar je okvirni ekvivalent 1000 korakom).

4.1.1 Prehranska priporočila

Temeljno nefarmakološko zdravljenje diabetične dislipidemije je sprememba prehranskih navad (3). Svetujemo povečanje vnosa rastlinskih sterolov, vlaknin ter maščobnih kislin omega-3 s prehrano in zmanjšanje vnosa nasičenih in trans maščobnih kislin (1). Rastlinski steroli se nahajajo v sadju, oreščkih, zelenjavi in rastlinskih oljih. Povečanje vnosa rastlinskih sterolov je v raziskavah vplivalo predvsem na znižanje LDL (za 10–15 %) in trigliceridov (3). Dobri viri nenasičenih maščobnih kislin so oreščki, arašidi in žita, ki naj bi prav tako znižali holesterol v krvi. Maščobne kisline omega-3 uporabljamo kot dodatek pri zniževanju trigliceridov v krvi, v nekaterih raziskavah so pokazale zaščitno delovanje na srčno-žilne dogodke. Ameriško diabetološko združenje (ADA, *American Diabetes Association*) priporoča mediteranski način prehranjevanja ali način prehranjevanja, ki ga priporočajo za preprečevanje nastanka arterijske hipertenzije (DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (1).

4.1.2 Znižanje telesne mase

Za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prekomerno prehranjeni, svetujemo vključitev v programe za znižanje te-

lesne mase, v sklopu katerih priporočajo znižanje energijskega vnosa za 500–700 kcal dnevno (3). Ob vsaj 5-odstotnem znižanju telesne mase so beležili izboljšanje lipidnega profila ter zmanjšanje insulinske rezistence in znižanje krvnega tlaka. Znižanje telesne mase naj bi privedlo do upada trigliceridov, povišanja HDL in tudi do blagega znižanja LDL. Sicer v raziskavah znižanje telesne mase ni bilo neposredno povezano z zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni, zato poleg nefarmakoloških ukrepov priporočamo tudi vzporedno upoštevanje farmakoloških ukrepov (1).

4.1.3 Telesna dejavnost

Priporočamo redno telesno dejavnost, ki naj bi trajala 30 do 60 minut dnevno večino dni v tednu ali 2,5 do 5 ur telesne dejavnosti tedensko (9). Vključitev bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 v vodeno vadbo je privedla do blagega znižanja LDL in povišanja HDL (15).

4.2 FARMAKOLOŠKI UKREPI

Povzetek evropskih priporočil zdravljenja dislipidemij s farmakološkimi ukrepi je v preglednici 2 (10).

Preglednica 2: Priporočila za zdravljenje dislipidemij s farmakološkimi ukrepi. HDL – lipoproteini visoke gostote; LDL – lipoproteini nizke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin kexin tipa 9. Povzeto po (10).

Table 2: Recommendations for pharmacological treatment of dyslipidemias. HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. Adapted from (10).

Priporočilo	Razred ^a	Nivo ^b
Cilji zdravljenja		
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zmerno srčno-žilno ogroženostjo se priporoča tarčni LDL < 2,6 mmol/L.	I	A
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in veliko srčno-žilno ogroženostjo se priporoča tarčni LDL < 1,8 mmol/L in znižanje LDL za vsaj 50 %.	I	A
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo se priporoča tarčni LDL < 1,4 mmol/L in znižanje LDL za vsaj 50 %.	I	B
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo se kot sekundarni cilj priporoča vrednost ne-HDL-holesterola < 2,2 mmol/L; pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo se priporoča vrednost ne-HDL-holesterola < 2,6 mmol/L.	I	B
Zdravljenje		
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in povišano vrednostjo LDL se kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje dislipidemije svetujejo statini. Odločitev glede zdravljenja s statini se opravi na podlagi srčno-žilne ogroženosti in ciljne vrednosti LDL holesterola.	I	A
V primeru, ko ciljni LDL ni dosežen, se priporoča kombinirano zdravljenje z ezetimibom.	I	B
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo, pri katerih vrednost LDL holesterola vztraja nad ciljem kljub najvišjem prenosljivemu odmerku statina v kombinaciji z ezetimibom, ali pri bolnikih, ki statina ne prenašajo, se priporoča zdravljenje z zaviralci PCSK9.	I	A
Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi trigliceridov in nizko vrednostjo HDL holesterola se priporočajo nefarmakološki ukrepi (z osredotočenjem na znižanju telesne mase, zmanjšanem vnosu enostavnih ogljikovih hidratov in alkohola) in zdravljenje s fibratom.	Ila	B
Pred uvedbo kombinacijskega zdravljenja se svetuje povišanje odmerka statina.	Ila	C
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 z visoko srčno-žilno ogroženostjo se ne glede na izhodiščno vrednost LDL svetuje uvedba statina.	Ila	A
Pri asimptomatskih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, mlajših od 30 let, se svetuje razmislek o uvedbi statina.	Ilb	C
Uvedba statina se ne priporoča pri ženskah v rodni dobi.	III	A

^a Razred priporočila (I: je priporočeno; Ila: potrebno je razmisliti o; Ilb: možno razmisliti o; III: ni priporočeno)

^b Nivo dokaza (A: podatki iz več randomiziranih kliničnih raziskav ali metaanaliz; B: podatki iz ene randomizirane klinične raziskave ali večjih nerandomiziranih raziskav; C: konsenz ali mnenje ekspertov oz. manjših raziskav).

4.2.1 Statini

Statini kompetitivno zavirajo 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktazo, s čimer preprečijo endogeno sintezo holesterola v jetrih. Znižanje sinteze holesterola v jetrih pripelje do kompenzatornega povečanja izražanja receptorjev za LDL, kar dodatno vodi v znižanje LDL v plazmi in vzdrževanje znotrajcelične koncentracije holesterola. Statini

znižajo tudi trigliceride in povzročijo porast HDL. Imajo t. i. pleiotropne učinke, saj zmanjšujejo vnetje in oksidativni stres v arterijski steni, stabilizirajo aterosklerotične plake ter izboljšajo endotelno funkcijo (16). Glede na moč znižanja LDL delimo statine v tri skupine: 1) statini z močno jakostjo – znižajo LDL tudi za več kot 50 % (atorvastatin 40–80 mg oz. rosuvastatin 20–40 mg), 2) skupina s srednjo jakostjo – znižajo LDL za 30–50 % (atorvastatin 10–20 mg, rosuva-



statin 5–10 mg, simvastatin 20–40 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg) ter 3) skupina z nizko jakostjo – znižajo LDL za manj kot 30 % (simvastatin 10 mg, pravastatin 10–20 mg, fluvastatin 40 mg) (16).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se je v več raziskavah izkazalo, da statini pomembno znižajo stopnjo srčno-žilnih dogodkov, vključujoč ishemično možgansko kap. Metaanaliza 14 randomiziranih raziskav je v povprečnem obdobju sledenja 4,3 leta pokazala znižanje LDL ob zdravljenju s statinom za 1 mmol/L, znižanje stopnje srčno-žilnih dogodkov za 21 % in z žilnim dogodkom povezane umrljivosti za 13 % (1, 17). Njihov učinek na mgLDL je sicer le zmeren, saj z nižanjem absolutne količine LDL vplivajo tudi na znižanje mgLDL, pri čemer pa ne spremenijo njihovega deleža in nanje nimajo kvalitativnega vpliva (18).

Bolniki statine dobro prenašajo, stopnja neželenih učinkov je nizka. Najbolj pogosta je mialgija (pri 5–10 % zdravljenih), medtem ko sta s statini povzročena nekrotizirajoča avtoimuna miopatija in rabdomioliza redki (1). Kljub temu sta adherenca in perzistenca jemanja statinov relativno nizki (po podatkih iz leta 2014 je bila adherenca pri bolnikih po srčno-žilnem dogodku okoli 64 %, pri bolnikih, ki srčno-žilnega dogodka niso utrpeli, pa manjša od 40 %) (19).

Za statine so ugotovili, da zelo redko vplivajo na pojav novonastale sladkorne bolezni, slednja naj bi se razvila v štirih letih pri enem od 255 s statinom zdravljenih bolnikov (20, 21). Dejavniki tveganja za novonastalo sladkorno bolezen ob zdravljenju s statini naj bi bili: višji odmerek statina, že razvit metabolični sindrom, indeks telesne mase nad 30 kg/m² in glikiran hemoglobin nad 6 %. Kljub temu je pomembno poudariti, da dobrobiti zdravljenja s statini bistveno presegajo nizko tveganje za razvoj sladkorne bolezni, zato statini ostajajo zdravila prvega izbora pri zdravljenju diabetične dislipidemije (1, 20, 21).

4.2.2 Zaviralci absorpcije holesterola – ezetimib

Ezetimib zavira absorpcijo holesterola v črevesju in posledično zniža njegovo koncentracijo v plazmi, dodatno pa pospešuje razgradnjo LDL. Uporabljamo ga v kombinaciji s statini oz. pri bolnikih, ki statina ne prenašajo (20). Ezetimib je v kombinaciji s simvastatinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo za 5,5 % zmanjšal tveganje za srčno-žilne dogodke in umrljivost, ob tem je imel ugoden varnostni profil. V omenjeni raziskavi so pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s kombinacijo simvastatina in ezetimiba, beležili za 39 % nižje tveganje za ishemično možgansko kap in 24 % nižje tveganje za miokardni infarkt (22).

4.2.3 Zaviralci proprotein konvertaze subtilizin keksin tipa 9 (PCSK9)

V fizioloških pogojih se LDL veže na receptor za LDL na jetrni celici, pri čemer nato celica z endocitozo privzame kompleks LDL-receptor za LDL. Nizek pH v endosomu zmanjša afiniteto delcev LDL za njihov receptor, ob tem se slednji reciklira in potuje nazaj na površino celice. LDL se v endosomu razgradi. Serin proteaza PCSK9 je jetrni encim, ki se veže na receptorje za LDL in pospeši njihovo razgradnjo. Zaviralci PCSK9 so skupina monoklonskih protiteles, ki ta proces zavirajo, kar privede do znižanja LDL za 50–60 % (4). V klinični uporabi sta dva zaviralca PCSK9, in sicer alirokumab in evolokumab. Oba apliciramo v obliki podkožnih injekcij, in sicer na 2–4 tedne (1, 8). Evolokumab apliciramo v odmerku 140 mg vsaka dva tedna ali v odmerku 420 mg enkrat mesečno. Alirokumab apliciramo v odmerku 150 mg vsaka dva tedna ali v odmerku 300 mg enkrat mesečno. Odmerka sta pri obeh zdravljenih klinično enakovredna (8).

Ob zdravljenju z alirokumabom so beležili znižanje LDL za 55–60 %, medtem ko je evolokumab znižal LDL za 60 %. V raziskavah srčno-žilne varnosti so ugotavljali vpliv zaviralcev PCSK9 na pojavnost srčno-žilnih dogodkov. V podanalizi raziskave ODYSSEY se je pri bolnikih, ki so prejeli alirokumab, tveganje za primarni opazovani dogodek (vključuje srčno-žilno smrt, ishemično možgansko kap, miokardni infarkt in nestabilno angino pectoris) po 2,8 letih zdravljenja znižalo za 15 %. Krivulji pojavnosti srčno-žilnih dogodkov sta se razklenili že po enem letu zdravljenja (1, 8). V raziskavi FOURIER se je po 2,2 letih zdravljenja z evolokumabom pri bolnikih s sladkorno boleznijo pojavnost primarnega opazovanega dogodka (vključuje srčno-žilno smrt, možgansko kap, miokardni infarkt, koronarno revaskularizacijo in hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris) znižala za 17 % (1, 23). Krivulji pojavnosti srčno-žilnih dogodkov sta se v tej raziskavi razklenili že po šestih mesecih zdravljenja z evolokumabom. Dodatno pri bolnikih, zdravljenih z alirokumabom ali evolokumabom, niso beležili povečanja tveganja za razvoj sladkorne bolezni ali poslabšanja kognitivnih funkcij (8, 23).

Med najpomembnejšimi omejitvami za predpis zaviralcev PCSK9 je njihova cena, saj so približno stokrat dražji v primerjavi s statini. Pokazalo se je, da jih bolniki dobro prenašajo, beležili so predvsem nekaj lokalnih reakcij na vbođenem mestu (1).

Ob zdravljenju z zaviralci PCSK9 priporočamo nadaljevanje zdravljenja s statini oz. ezetimibom, saj imajo statini večji vpliv na znižanje trigliceridov kot zaviralci PCSK9 (25–30

% v primerjavi s 15 %). Poleg tega imajo statini tudi dokazano protivnetno delovanje. V nasprotju s statini so zaviralci PCSK9 znižali nivo Lp(a) v plazmi za 25 % (8).

V Sloveniji od 30. 4. 2019 velja omejitev predpisovanja za predpis zaviralcev PCSK9, predpisujemo jih lahko:

1) v **sekundarni preventivi** kot dodatek optimalnemu zdravljenju s kombinacijo statina (v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša) in ezetimiba:

- pri bolnikih brez dodatnih stanj*, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 3,6 mmol/l,
- pri bolnikih z dodatnimi stanji*, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 2,6 mmol/l,
- če je koncentracija Lp(a) > 1000 mg/l (> 150 nmol/l) in dokumentirano napredovanje ateroskleroze, tudi ob koncentraciji plazemskega LDL v ciljnem območju;

2) v **primarni preventivi** kot dodatek optimalnemu zdravljenju s kombinacijo statina (v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša) in ezetimiba:

- pri bolnikih z zelo verjetno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo brez dodatnih stanj**, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 4,5 mmol/l,
- pri bolnikih z zelo verjetno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in dodatnimi stanji**, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija plazemskega LDL > 3,6 mmol/l,
- pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, kjer se priporoča uporaba evolokumaba;

3) ob **neprenašanju statinov**: pred uporabo/predpisom zdravila dokumentirano zdravljenje z vsaj dvema statinom, ob katerem je prišlo do neželenih učinkov (24, 25).

* dodatna stanja, ki povečujejo posameznikovo srčno-žilno ogroženost v okvirih sekundarne preventive so naslednja: (1) huda/razširjena večžilna aterosklerotična bolezen, (2) hitro napredovanje aterosklerotične žilne bolezni (ponoven akutni koronarni sindrom, potreba po nenačrtovani ponovni revaskularizaciji, ponovna ishemična možganska kap), (3) družinska hiperholesterolemija, (4) sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov ali z dodatnimi dejavniki tveganja, in (5) koncentracija Lp(a) > 500 mg/L. **dodatna stanja, ki povečujejo posameznikovo srčno-žilno ogroženost v okvirih primarne preventive so naslednja: (1) bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, ki ni bila zdravljena > 40 let, (2) sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov in/ali dodatnimi dejavniki tveganja, (3) kajenje, (4) arterijska hipertenzija, (5) koncentracija Lp(a) > 500 mg/L, (6) pre-

zgodnja potrjena koronarna bolezen pri sorodnikih v prvem kolenu (pred 55. letom starosti za moške oz. pred 65. letom starosti za ženske).

Predpis zaviralcev PCSK9 v Sloveniji ni omejen na specialnost zdravnikov, predpiše jih lahko kateri koli specialist ob upoštevanju zgoraj navedenih pogojev, pri čemer mora biti vsak bolnik vpisan in voden v nacionalnem elektronskem registru. Posledično so s tem namenom organizirani konziliji za moteno presnovo krvnih maščob v večjih slovenskih bolnišnicah (26, 27).

4.2.4 Fibrati

Fibrati aktivirajo jedrni receptor PPARa (*peroxisome proliferator-activated receptor*), preko katerega spodbudijo aktivnost lipoprotein lipaze in zmanjšajo koncentracijo trigliceridov. Fibrati znižajo trigliceride v plazmi za 30–50 %, dodatno pa znižajo tudi postprandialno lipemijo. Zvišajo tudi HDL in po nekaterih podatkih znižajo LDL. Po nekaterih podatkih tudi pomembno zmanjšajo delež mgLDL, saj preusmerijo presnovo k večjim LDL. Kljub uspešnemu znižanju trigliceridov in drugim ugodnim učinkom pa niso pokazali pomembnega znižanja tveganja za srčno-žilno obolevnost in umrljivost pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali brez nje (2, 18, 20).

Ker presnova fibratov poteka preko ledvic, se jih izogibamo pri napredovali ledvični bolezni. Kombinacija gemfibrozila in statina je zaradi velike nevarnosti miopatije kontraindicirana, medtem ko je fenofibrat s tega stališča varnejši. Predpišemo ga predvsem pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo na tešče (> 10 mmol/L), pri katerih drugi nefarmakološki ukrepi niso bili učinkoviti in vztraja povečano tveganje za pankreatitis. O dodatku fibrata razmislimo tudi pri bolnikih z mešano dislipidemijo, pri katerih ob zdravljenju s statinom vztrajajo visoki trigliceridi in nizek HDL (1, 2, 14).

5 SKLEP

Diabetična dislipidemija pospešuje napredovanje ateroskleroze in povečuje tveganje za srčno-žilne zaplete pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Zato je pri bolniku s sladkorno boleznijo poleg dobro urejene glikemije ključen čim boljši nadzor nad vrednostmi lipidov. Temelj zdravljenja predstavljajo nefarmakološki ukrepi, ki pa so le omejeno učinkoviti. Po-



sledično je zgodaj potrebna uvedba zdravil ob nefarmakoloških ukrepih. Zdravilo prvega izbora za zdravljenje diabetične dislipidemije so statini. V primeru, da s statinom visoke jakosti v najvišjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša, ne uspemo doseči ciljnega znižanja vrednosti LDL, razmislimo o uvedbi dodatnega zdravila. O dodatnem zdravilu se odločamo glede na najbolj izstopajoče patološke vrednosti lipidov. Če peroralna zdravila ne zadostujejo za doseganje ciljnih vrednosti LDL, imamo na voljo sodobna biološka zdravila, ki so injektabilna in učinkovito znižajo LDL ter zmanjšujejo srčno-žilno tveganje. Kljub številnim učinkovitim možnostim zdravljenja pa diabetična dislipidemija ostaja pomembna, včasih spregledana entiteta, na katero moramo zgodaj pomisliti in se skrbno odločati o zdravljenju.

6 LITERATURA

- Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280-90.
- Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604.
- Mbue ND, Mbue JE, Anderson JA. Management of Lipids in Patients with Diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(4):605-19.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76-91.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-206.
- Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
- Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3019-27.
- Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):155-65.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes*. 2016;65(7):1767-78.
- American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103-S23.
- Langlois MR, Nordestgaard BG. Which Lipids Should Be Analyzed for Diagnostic Workup and Follow-up of Patients with Hyperlipidemias? *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):88.
- Jug B, Pongrac Barlovič D. Dislipidemije in protitrombotična zaščita. In: Zaletel J, Ravnik Oblak M, editors. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 1. izdaja ed. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2016. p. 78-82.
- Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):349-60.
- Lunder M, Žiberna L, Drevenšek G, Šabovič M. Zaščitni pleiotropni učinki statinov. *Zdrav Vestn*. 2011(80):39-49.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
- Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042.
- Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, Monda KL, Dai Y, Farkouh ME, et al. Adherence to Statin Therapy Among US Adults Between 2007 and 2014. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010376.
- Warraich HJ, Rana JS. Diabetic Dyslipidemia: Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease and Implications of Newer Therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(12):125.
- Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(12):883-93.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
- Locatelli I, Janežič A, Mardetko N, Janežič A, Detiček A, Kos M. Priložnosti in izzivi vezani na novo skupino zdravil (zaviralci PCSK9) za zniževanje holesterola LDL. *Farm Vestn*. 2016(67):151-8.
- Centralna baza zdravil 2019 [cited 2019 17.08.2019]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CCBB1CDE07F43E19C1257EC300837D62?opendocument>.
- Centralna baza zdravil 2019 [cited 2019 23.08.2019]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/928367E4AE29A94AC1257F3A000532C2?opendocument>.
- Konzilij za moteno presnovo krvnih maščob UKC Ljubljana 2019 [cited 2019 24.08.2019]. Available from: https://www.kclj.si/index.php?dir=/strokovna_javnost/organiziranost_klinik/interna_klinika/ko_za_zilne_bolezni.
- Konzilij za moteno presnovo krvnih maščob UKC Maribor 2019 [cited 2019 24.08.2019]. Available from: <https://www.ukc-mb.si/oddelki-službe-enote/klinika-za-interno-medicino/oddelek-za-kardiologijo-in-angiologijo/obrazec>.

RASTLINSKI PRIPRAVKI ZA LAJŠANJE SIMPTOMOV MENOPAVZE

PLANT PRODUCTS FOR THE RELIEF OF MENOPAUSE SYMPTOMS

AVTORJI / AUTHORS:

Klara Gregorič, mag. biotehnol.
prof. dr. Tea Lanišnik Rižner, uni. dipl. kem.
asist. dr. Maša Sinreih, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Inštitut za biokemijo. Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: masa.sinreih@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Ob prehodu v menopavzo, v obdobju klimakterija, s katerim označujemo obdobje pred nastopom menopavze in po njej (to obdobje lahko traja od nekaj mesecev do več let), se ženske srečujejo z značilnimi klimakteričnimi simptomi, ki so posledica zmanjšane nastajanja spolnih hormonov estradiola in progesterona. Spremenjeno hormonsko rav-

POVZETEK

Prehod v menopavzo in menopavzo samo pogosto spremljajo simptomi, ki so posledica spremenjenega hormonskega ravnavežja. Značilni simptomi, kot so vročinski oblivi, nespečnost in spremenljivo razpoloženje, vplivajo na kakovost življenja ženske v tem obdobju. Čeprav za lajšanje teh težav običajno predpišemo hormonsko nadomestno terapijo, pa je v zadnjem času vedno več zanimanja za izdelke rastlinskega izvora, ki bi omilili te simptome. Večinoma izdelke iz rastlin, ki naj bi zmanjšali klimakterične težave, prodajajo kot prehranska dopolnila, v Sloveniji pa sta na voljo tudi dve zdravili rastlinskega izvora. Za rastlinske pripravke, ki se največkrat pojavijo v teh izdelkih, smo poiskali podatke o njihovi učinkovitosti, varnosti in mehanizmi delovanja.

KLJUČNE BESEDE:

fitoestrogeni, menopavza, rastline, simptomi

ABSTRACT

Menopause is characterised by typical symptoms that arise due to the altered hormone balance. Hot flushes, insomnia and labile moods can affect the quality of life of menopausal women. Usually, hormone replacement therapy is prescribed to alleviate extreme menopausal symptoms, although recently plant products have gained more interest. Most medicinal plants that are meant to reduce menopausal symptoms are sold as dietary supplements; however, there are two herbal medicinal products that are available over the counter in Slovenia. Here we present data on effectiveness, safety and mechanisms of action of herbal preparations that are most commonly used in products for the alleviation of menopausal symptoms.

KEY WORDS:

phytoestrogens, plants, menopause, symptoms

notežje povzroči nastanek telesnih (vazomotorni simptomi, kot so vročinski oblivi in nočno potenje, kar posledično vodi v nespečnost) in duševnih težav (spremenljivo razpoloženje, depresija in razdražljivost). Posledica dolgotrajnega pomanjkanja estrogenov je tudi zmanjšana mineralna gostota kosti, kar vodi do osteoporoze (1, 2).

Vsi naštetih simptomi vplivajo na kakovost življenja žensk v tem obdobju (3), zato je razumljivo, da iščejo način, kako

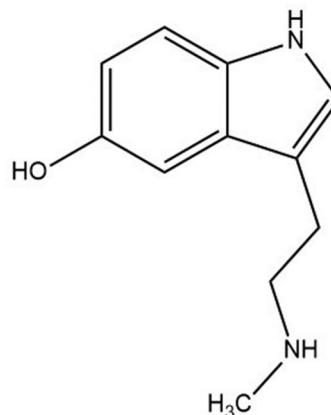


si olajšati te težave. Običajno za blaženje klimakteričnih simptomov predpišemo hormonsko nadomestno terapijo (4). Čeprav je hormonska nadomestna terapija učinkovita pri zmanjševanju pojava vročinskih oblivov, pa so z njo povezana tudi nekatera tveganja (povečano tveganje za vensko trombozo in raka dojke) (5, 6), zato se ženske, ki ne želijo jemati hormonov, jih slabo prenašajo ali pa je zanje ta terapija kontraindicirana, lahko odločijo za alternativna zdravljenja, kot je uporaba rastlinskih pripravkov (4).

V članku bomo predstavili rastline, ki se največkrat pojavljajo v proizvodih za lajšanje klimakteričnih težav, samostojno ali v kombinaciji z drugimi rastlinami. Večinoma te proizvode prodajajo kot prehranska dopolnila, v Sloveniji pa sta na voljo tudi dve zdravili rastlinskega izvora. Pripravki so zbrani v preglednici 1. Poiskali smo podatke o njihovi učinkovitosti pri blaženju klimakteričnih težav, o njihovi varnosti in mehanizmu delovanja. Ker je spekter simptomov menopavze širok, smo se pri učinkovitosti delovanja osredotočili na blaženje vročinskih oblivov, ki so eden od najznačilnejših simptomov menopavze ter glavnih vzrokov za zmanjšano kakovost življenja pri ženskah v menopavzi (7), njihov pojav pri slovenskih ženskah pa je visok (8).

2 GROZDNATA SVETILKA

V Sloveniji je za lajšanje simptomov, povezanih z menopavzo, na voljo zdravilo rastlinskega izvora, ki je pripravljeno iz korenike grozdnate svetilke (*Cimicifuga racemosa*). Njeno učinkovitost so preverjali v mnogih raziskavah. V preglednem članku iz leta 2012, ki vključuje analizo 16 randomiziranih kontroliranih raziskav z 2027 peri- ali postmenopavznimi ženskami (v povprečju so 23 tednov dnevno jemale 40 mg ekstrakta korenike grozdnate svetilke), so zaključili, da so trenutni dokazi nezadostni, da bi podpirali uporabo grozdnate svetilke za blaženje simptomov menopavze (9); ob tem so opozorili na negotovo kakovost raziskav in poudarili potrebo po izboljšanjem poročanju o uporabljenih metodah). Novejša raziskava iz leta 2017 potrjuje, da je ekstrakt korenike grozdnate svetilke pri blaženju vazomotornih simptomov menopavze učinkovitejši kot placebo (10). Evropska agencija za zdravila je v svoji monografiji zapisala, da je uporaba korenike grozdnate svetilke za lajšanje simptomov menopavze upravičena, saj klinične raziskave pri ljudeh potrjujejo njeno učinkovitost (11, 12).



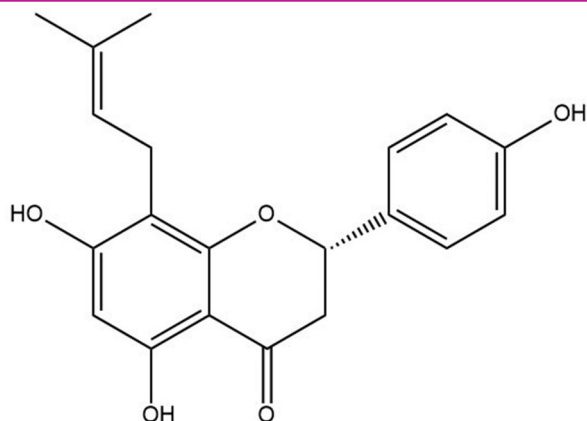
Slika 1: *Nw*-metilserotonin.

Figure 1: *Nw*-methylserotonin.

Natančnega mehanizma, s katerim deluje ekstrakt korenike grozdnate svetilke, še niso pojasnili, prav tako ni znano, katera učinkovina je odgovorna za njegovo delovanje. Ekstrakt naj ne bi imel estrogenega učinka (13). Čeprav grozdnata svetilka vsebuje tudi veliko triterpenskimi glikozidov (14), pa še ni dokazov, da bi bili ti glavne učinkovine pri lajšanju klimakteričnih težav (12). Ena od hipotez je, da učinkovitost grozdnate svetilke pri zmanjšanju frekvenc vročinskih oblivov izhaja iz serotonergične aktivnosti. Ekstrakt vsebuje učinkovine, ki delujejo kot delni agonisti serotoninškega receptorja 5-HT (5-hidroksitriptamin), ki se nahaja v hipotalamusu in je povezan s termoregulacijo. Iz 75-odstotnega etanolega ekstrakta, standardiziranega na 5,6 % triterpenskimi glikozidov, so identificirali spojino N_w -metilserotonin (slika 1), ki bi bila lahko glavna učinkovina ekstrakta (15). Drugi način delovanja metanolnega ekstrakta korenike grozdnate svetilke bi bil lahko s triterpenoidi prek modulacije receptorja GABA_A (16). Triterpenoid deoksiaktein je povezan tudi s pozitivnimi učinki pri osteoporozi, vpliva na rast in diferenciacijo osteoklastov ter mineralizacijo (17).

3 NAVADNI HMELJ

Prehranska dopolnila, ki jih priporočajo pri težavah, povezanih z menopavzo, pogosto vsebujejo tudi ekstrakt cveta navadnega hmelja (*Humulus lupulus*). Navadni hmelj je namreč vir številnih biološko aktivnih molekul, med njimi tudi 8-prenilnaringenina (slika 2), ki velja za enega od najmočnejših do sedaj odkritih fitoestrogenov (18, 19). 8-prenilnaringenin je



Slika 2: 8-prenilnaringenin.
Figure 2: 8-prenylnaringenin.

tudi inhibitor aromataze, pomembnega encima v sintezi estrona ali estradiola (18). Navadni hmelj vsebuje še druge biološko aktivne flavonoide, kot sta izoksantomol in 6-prenilnaringenin, za katerega so ugotovili, da inducira netoksično 2-hidroksilacijo estrogenov pri celičnih linijah raka dojke (19). Fitoestrogeni so spojine rastlinskega izvora, ki se vežejo na receptorje za estrogene in delujejo podobno kot ženski spolni hormoni estrogeni. Vežejo se na oba tipa receptorjev za estrogene (ER), α in β , vendar je afiniteta vezave na tip β nekaj desetkrat močnejša, njihov učinek pa je lahko agonističen, delno agonističen ali antagonističen (20). Fitoestrogeni najverjetneje delujejo tudi posredno prek vpliva na fiziološke koncentracije estrogenov, saj zavirajo tudi encime v biosintezi estrogenov (21). Viri fitoestrogenov so raznoliki, najdemo jih v soji in drugih stročnicah ter v številnih vrstah sadja in zelenjave, kot so granatno jabolko, maline, jagode, korenje in špinača (20). Po strukturi jih razdelimo v pet glavnih skupin: flavonoide, elagitanine, kumestane, stilbene in lignane. Skupino flavonoidov med drugim sestavljajo flavoni, izoflavoni in flavanoni (22, 23).

8-prenilnaringenin je derivat flavanona naringenina. V nasprotju z večino drugih poznanih fitoestrogenov se veže predvsem na receptor ER- α (24). Raziskave *in vivo* so pokazale, da 8-prenilnaringenin lajša klimakterične simptome, kot so vročinski oblivi, z zniževanjem serumskega luteinizirajočega hormona in folikel stimulirajočega hormona ter zvišanjem koncentracije prolaktina (25) deluje pa tudi zaščitno pri osteoporozi (26).

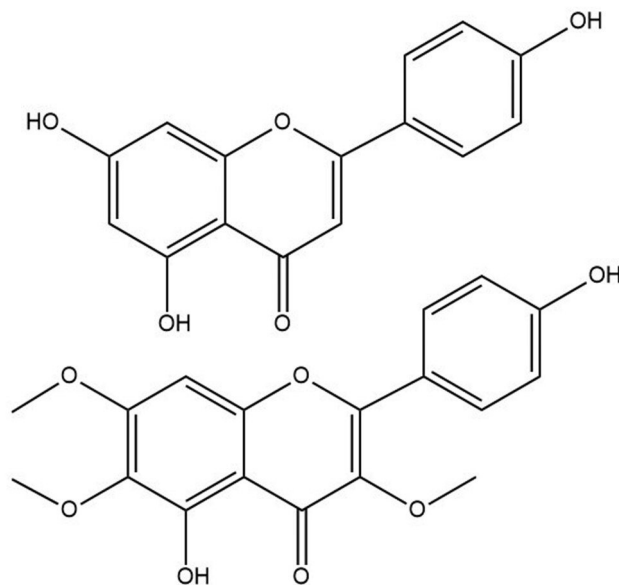
Kliničnih raziskav o učinkovitosti pripravkov hmelja za lajšanje klimakteričnih simptomov je malo, zato so dokazi o učinkovitosti skopi, število udeležencev v raziskavah pa je majhno. V raziskavi iz leta 2016, ki je vključevala 120 udeleženk, so pokazali, da pripravek z uprašenim cvetom na-

vadnega hmelja učinkovito zmanjša pojavnost vročinskih oblivov (27). Podatki, ki so trenutno na voljo, ne zadostujejo, da bi podpirali rabo hmelja pri zdravljenju simptomov menopavze (28), priporočen pa je za lajšanje simptomov mentalnega stresa in nespečnosti (29).

Ker je znano, da 8-prenilnaringenin zaradi aktivacije ER- α spodbuja proliferacijo celic modelne celične linije raka dojke MCF-7, nekateri raziskovalci opozarjajo, da bi dolgotrajna uporaba ekstrakta navadnega hmelja lahko imela neželene učinke. Zato poudarjajo potrebo po več raziskavah o kvantifikaciji in eliminaciji varnostnih tveganj ter dodatnih farmakokinetičnih raziskavah, da bi ugotovili odnos med odmerkom in odgovorom ter identificirali optimalni režim odmerjanja (30).

4 NAVADNA KONOPLJKA

V pripravkih, ki so namenjeni blaženju menopavznih težav, se pojavlja tudi plod navadne konopljike (*Vitex agnus-castus*). *In vitro* ima ekstrakt navadne konopljike šibko afiniteto za vezavo na receptorje za estrogene in modulira izražanje genov, odzivnih na hormone (31). Iz navadne konopljike so izolirali več snovi, ki bi bile lahko pomembne za njeno biološko učinkovitost, kot šibka selektivna liganda ER- β



Slika 3: Apigenin (zgoraj) in penduletin (spodaj).
Figure 3: Apigenin (up) and penduletin (down).

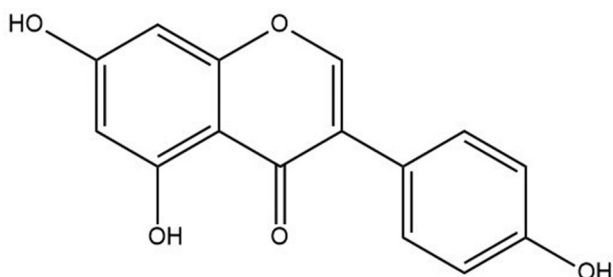
pa so identificirali flavona apigenin in strukturno soroden penduletin (slika 3) (32).

Mehanizma delovanja ekstrakta plodu navadne konopljike še niso pojasnili, znano pa je, da vključuje učinkovine, ki delujejo kot agonisti opioidnih receptorjev, za katere predvidevajo, da bi bili lahko delno vpleteni v nastanek vročinskih oblivov (33). Na voljo je malo kliničnih raziskav, ki so proučevale vpliv ekstrakta navadne konopljike na menopavzne simptome, njihovi zaključki pa so si nasprotujoči (34, 35). Trenutno je premalo podatkov, da bi ekstrakt konopljike lahko priporočali za lajšanje menopavznih simptomov, uporaba pa je priporočena pri lajšanju predmenstrualnega sindroma, čeprav mehanizem delovanja še ni pojasnjen (36). Ugotovili so, da plod navadne konopljike vsebuje učinkovine, ki so agonisti dopaminskih receptorjev, kar zavira sproščanje prolaktina (37). Na osnovi tradicionalne uporabe in kliničnih raziskav lahko zaključimo, da je plod navadne konopljike varen za uporabo, potrebna pa je previdnost pri ljudeh, ki imajo težave, povezane s hipofizo (36).

5 SOJA

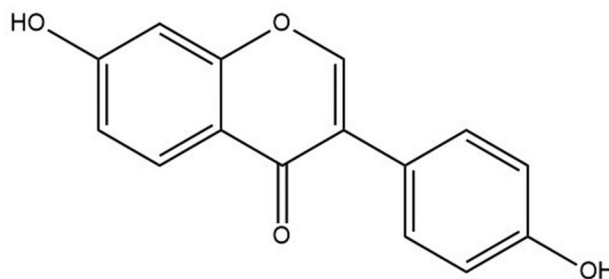
V rastlinskih pripravkih semena soje (*Glycine max*) sta najbolj zastopana fitoestrogena iz podskupine izoflaronov genistein (slika 4) in daidzein (slika 5) (38). Genistein se močnejše kot na ER- α veže na ER- β , s tem posnema delovanje estrogenov in predvidoma kot modulator ER uravnava izražanje genov (39).

Daidzein je drugi najpogostejši izoflaron v soji (38). Njegova estrogenska aktivnost je v primerjavi z genisteinom šibkejša, tudi daidzein pa se veže predvsem na ER- β . Približno tret-

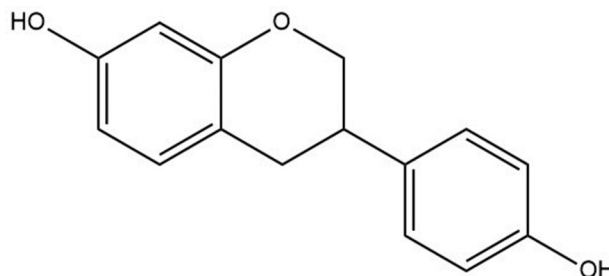


Slika 4: Genistein.
Figure 4: Genistein.

jina ljudi ima v svojem črevesju mikroorganizme, ki so sposobni pretvoriti daidzein v ekvol (slika 6), ki ima visoko afiniteto za vezavo na ER, in sicer se veže predvsem na ER- β , njegova vezava pa je primerljiva z vezavo genisteina. Afiniteta ekvola za vezavo na ER je veliko višja kot pri njegovem prekurzorju daidzeinu. Zaradi tega je učinkovitost sojinih izoflaronoidov lahko odvisna od posameznikove zmožnosti biotransformacije sojinih izoflaronoidov v ekvol (40).



Slika 5: Daidzein.
Figure 5: Daidzein.



Slika 6: Ekvol.
Figure 6: Equol.

Pregledna raziskava je pokazala, da vključevanje soje v prehrano ne zmanjša pogostosti ali jakosti vročinskih oblivov, prav tako je pri zmanjševanju vročinskih oblivov neučinkovito jemanje sojinih ekstraktov. Kot učinkovita pri zmanjševanju števila vročinskih oblivov se je izkazala uporaba genisteina, in sicer v odmerkih 30–60 mg (41). Druga pregledna raziskava z metaanalizo je zaključila, da uporaba fitoestrogenov zmanjša frekvenco pojava vročinskih oblivov, na druge menopavzne simptome pa nima vpliva. Neželeni učinki pri jemanju fitoestrogenov se ne razlikujejo od tistih, ki se pojavljajo pri placebo skupini. Več raziskav je o učinkovitosti fitoestrogenov podalo različne zaključke, kar skupaj s heterogenostjo raziskav, v katerih niso uporabljali standardiziranih odmerkov, otežuje analizo in primerjavo ter izpeljavo prepričljivih zaključkov (42). Evropska agencija

za zdravila je na podlagi razpoložljivih kliničnih podatkov zaključila, da ne zadostujejo, da bi podpirali učinkovito uporabo sojinih izoflavonov za blaženje menopavznih simptomov (43).

Raziskave *in vivo* na podganah so pokazale, da dodatek nižjih količin genisteina v krmo od spočetja (prenos prek matere) do dveh let po skotitvi poveča tveganje za razvoj raka dojke, pri uporabi višjih testiranih količin pa je tveganje za pojav zmanjšano (44). Po epidemioloških podatkih naj bi uživanje sojinih izoflavonov zmanjšalo tveganje za razvoj raka dojke pri menopavznih ženskah iz azijskih držav, za zahodne države pa ni dokazov o taki povezavi, saj so sojini izdelki manj razširjeni v prehrani (45). Uživanje soje najverjetneje deluje zaščitno tudi pri osteoporozi (46).

6 ČRNA DETELJA

Rastlinski pripravki črne detelje (*Trifolium pratense*) vsebujejo cvetočo zel ali pa samo cvet. Tako kot soja je tudi

Preglednica 1: Rastlinski pripravki za lajšanje menopavzalnih težav.

Table 1: Herbal preparations for alleviation of menopausal symptoms.

Rastlinska droga	Učinkovina	Najpogostejše vrste pripravkov na trgu
Korenika grozdnate svetilke	N _w -metilserotonin, aktein	Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: propan-2-ol
		Tinktura, ekstrakcijsko topilo: etanol
Cvet navadnega hmelja	8-prenilnaringenin, 6-prenilnaringenin, izoksantomol	Sestavljena rastlinska droga
		Uprašena rastlinska droga
		Tekoči ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Tekoči ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: sladko vino
		Tinktura, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: metanol
Plod navadne konopljike	Apigenin in penduletin	Uprašena rastlinska droga
		Tinktura, ekstrakcijsko topilo: etanol
		Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
Seme soje	Genistein, daidazein, ekvol	Suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol
Cvetoča zel ali cvet črne detelje	Genistein in daidazein	Standardizirani ekstrakt, večinoma suhi ekstrakt*
Korenina mace	Ni znano	Uprašena rastlinska droga

* Ni podatkov o pripravki.

črna detelja vir fitoestrogenov genisteina in daidzeina (47). Meta analiza osmih raziskav je pokazala, da jemanje ekstrakta črne detelje ne zmanjša frekvence vročinskih valov (48), čeprav posamezne raziskave poročajo o zmanjšani frekvenci vročinskih valov, pri čemer je razlika v nekaterih primerih v primerjavi s placebom statistično značilna (49), v drugih pa ne (50). Uživanje ekstrakta črne detelje bi lahko imelo tudi dodatne koristne učinke za zdravje, saj so po pregledu desetih raziskav z 910 pre- in postmenopavznimi ženskami ugotovili, da je ekstrakt črne detelje učinkovito znižal koncentracijo celokupnega holesterola (51).

7 MACA

Raziskave *in vivo* na podganah so pokazale, da ima ekstrakt korenine mace (*Lepidium meyenii*) ugodne učinke na osteoporozo (52), poskusov pri ljudeh, ki bi to potrdile, pa po našem vedenju ni. Metaanaliza štirih raziskav je pokazala, da ima ekstrakt ugodne učinke na menopavzne



simptome, vendar sta trenuten obseg raziskav in število udeležencev premajhna, da bi lahko podali zanesljivejše zaključke (53). Prav tako ni znano, kaj je aktivna učinkovina v maci in kakšen je njen mehanizem delovanja.

8 SKLEP

Na voljo je veliko izdelkov iz rastlin, ki naj bi pomagale pri blaženju menopavznih simptomov. Rastlinski pripravki iz korenike grozdnate svetilke so dokazano učinkoviti pri blaženju vročinskih oblivov, njihova raba pa predstavlja dobro alternativo hormonski nadomestni terapiji. Rastlinski pripravki navadnega hmelja sicer nimajo potrjene učinkovitosti pri lajšanju simptomov menopavze, dokazano pa imajo pozitivne učinke pri lajšanju simptomov mentalnega stresa in nespečnosti. Plod navadne konopljike pozitivno vpliva na lajšanje predmenstrualnega sindroma. Upravičenost uporabe ostalih opisanih rastlinskih pripravkov za lajšanje simptomov menopavze še ni znanstveno potrjena, saj so rezultati raziskav o njihovi učinkovitosti velikokrat nasprotujoči, raziskave imajo malo udeležencev, manjkajo podatki o varnosti pri dolgoročnem jemanju, poleg tega pa v raziskavah pogosto uporabljajo različne pripravke, ki se razlikujejo v kemijski sestavi, kar otežuje primerjavo rezultatov. Z vidika učinkovitosti uporabe je pomembno tudi razlikovanje med zdravili in prehranskimi dopolnili, slednja namreč niso namenjena terapevtski uporabi.

9 LITERATURA

- Grady D. *Clinical practice. Management of menopausal symptoms.* *N Engl J Med.* 2006;355(22):2338-47.
- Zaheer S, LeBoff MS. *Osteoporosis: Prevention and Treatment.* In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.; 2000.
- Whiteley J, DiBonaventura Md, Wagner J-S, Alvir J, Shah S. *The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes.* *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):983-90.
- Glazier MG, Bowman MA. *A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy.* *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1161-72.
- Lobo RA. *Hormone-replacement therapy: current thinking.* *Nature Reviews Endocrinology.* 2017;13(4):220-31.
- Cancer CGoHFIB. *Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.* *Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
- Sturdee DW. *The menopausal hot flush—Anything new?* *Maturitas.* 2008;60(1):42-9.
- Pinter B, Vrtovec HM, Maček M, Verdenik I, Darovec AP, Meglič V, et al. *MENOPAVZA V SLOVENIJI: ZNAČILNOSTI ŽENSK IN POJAVNOST PERIMENOPAVZNIH SIMPTOMOV.* *Slovenian Medical Journal.* 2003;72.
- Leach MJ, Moore V. *Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms.* *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012(9).
- Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. *Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause.* *Bjog.* 2017;124(10):1514-23.
- Agency EM. *EMA/HMPC/48745/2017 - European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_enpdf. March 2018.
- Agency EM. *EMA/HMPC/48744/2017 - Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_enpdf. March 2018.
- Lupu R, Mehmi I, Atlas E, Tsai MS, Pisha E, Oketch-Rabah HA, et al. *Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth.* *Int J Oncol.* 2003;23(5):1407-12.
- He K, Zheng B, Kim CH, Rogers L, Zheng Q. *Direct analysis and identification of triterpene glycosides by LC/MS in black cohosh, Cimicifuga racemosa, and in several commercially available black cohosh products.* *Planta Med.* 2000;66(7):635-40.
- Powell SL, Gödecke T, Nikolic D, Chen SN, Ahn S, Dietz B, et al. *In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent.* *J Agric Food Chem.* 2008;56(24):11718-26.
- Cicek SS, Khom S, Taferner B, Hering S, Stuppner H. *Bioactivity-guided isolation of GABA(A) receptor modulating constituents from the rhizomes of Actaea racemosa.* *J Nat Prod.* 2010;73(12):2024-8.
- Choi EM. *Deoxyactein stimulates osteoblast function and inhibits bone-resorbing mediators in MC3T3-E1 cells.* *J Appl Toxicol.* 2013;33(3):190-5.
- Bolton JL, Dunlap TL, Hajjrahimkhan A, Mbachu O, Chen SN, Chadwick L, et al. *The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds.* *Chem Res Toxicol.* 2019;32(2):222-33.
- Wang S, Dunlap TL, Howell CE, Mbachu OC, Rue EA, Phansalkar R, et al. *Hop (Humulus lupulus L.) Extract and 6-Prenylnaringenin Induce P450 1A1 Catalyzed Estrogen 2-Hydroxylation.* *Chem Res Toxicol.* 2016;29(7):1142-50.
- Stark A, Madar Z. *Phytoestrogens: a review of recent findings.* *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(5):561-72.
- Brozic P, Smuc T, Gobec S, Rizner TL. *Phytoestrogens as inhibitors of the human progesterone metabolizing enzyme AKR1C1.* *Mol Cell Endocrinol.* 2006;259(1-2):30-42.
- Cos P, De Bruyne T, Apers S, Vanden Berghe D, Pieters L, Vlietinck AJ. *Phytoestrogens: recent developments.* *Planta Med.* 2003;69(7):589-99.

23. Stojanov S, Kreft S. Gut Microbiota and the Metabolism of Phytoestrogens. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2020;30(2):145-54.
24. Schaefer O, Hümpel M, Fritzemeier K-H, Bohlmann R, Schleuning W-D. 8-Prenyl naringenin is a potent ER α selective phytoestrogen present in hops and beer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2003;84(2):359-60.
25. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, et al. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flushes. *J Endocrinol*. 2006;191(2):399-405.
26. Hümpel M, Isaksson P, Schaefer O, Kaufmann U, Ciana P, Maggi A, et al. Tissue specificity of 8-prenylnaringenin: protection from ovariectomy induced bone loss with minimal trophic effects on the uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(3):299-305.
27. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2016;23:130-5.
28. agency Em. EMA/HMPC/418902/2005 - Assessment report on *Humulus lupulus* L., flos. https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-humulus-lupulus-l-flos_enpdf. May 2014.
29. agency Em. EMA/HMPC/682384/2013 - Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos_enpdf. May 2014.
30. Stulikova K, Karabin M, Nespor J, Dostalek P. Therapeutic Perspectives of 8-Prenylnaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops. *Molecules*. 2018;23(3).
31. Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine*. 2004;11(1):18-23.
32. Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Med*. 2003;69(10):945-7.
33. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7(5):373-81.
34. Naseri R, Farnia V, Yazdchi K, Alikhani M, Basanj B, Salemi S. Comparison of *Vitex agnus-castus* Extracts with Placebo in Reducing Menopausal Symptoms: A Randomized Double-Blind Study. *Korean J Fam Med*. 2019;40(6):362-7.
35. Depypere HT, Comhaire FH. Herbal preparations for the menopause: beyond isoflavones and black cohosh. *Maturitas*. 2014;77(2):191-4.
36. agency Em. EMA/HMPC/606741/2018 - Assessment report on *Vitex agnus-castus* L., fructus https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_enp df. March 2018.
37. Prebil ML. Uporaba navadne konopljike pri boleznih ženskega reprodukcijskega sistema. *Farmaceutski vestnik*. 2018.
38. Tsunoda N, Pomeroy S, Nestel P. Absorption in humans of isoflavones from soy and red clover is similar. *J Nutr*. 2002;132(8):2199-201.
39. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause*. 2004;11(4):400-4.
40. Zhao L, Mao Z, Brinton RD. A select combination of clinically relevant phytoestrogens enhances estrogen receptor beta-binding selectivity and neuroprotective activities in vitro and in vivo. *Endocrinology*. 2009;150(2):770-83.
41. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(12).
42. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260-9.
43. agency Em. EMA/HMPC/461813/2016 - Assessment report on *Glycine max* (L.) Merr., semen. https://www.wemaeuropaeu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycine-max-l-merr-semen-first-version_enp df. June 2018.
44. Toxicology and carcinogenesis studies of genistein (Cas No. 446-72-0) in Sprague-Dawley rats (feed study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2008(545):1-240.
45. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS one*. 2014;9(2):e89288-e.
46. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, Mahdizad F. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric*. 2016;19(6):535-45.
47. Pfitscher A, Reiter E, Jungbauer A. Receptor binding and transactivation activities of red clover isoflavones and their metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;112(1-3):87-94.
48. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-71.
49. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141-7.
50. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL, Khorsand I, Khadivzadeh T, Muoio B. Red clover for treatment of hot flashes and menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(3):301-11.
51. Kanads W, Baranska A, Jedrych M, Religioni U, Janiszewska M. Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and postmenopausal women-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;132:7-16.
52. Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;105(1):274-9.
53. Lee MS, Shin BC, Yang EJ, Lim HJ, Ernst E. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas*. 2011;70(3):227-33.



POGLED ŠTUDENTOV NA IZVAJANJE RAZISKOVALNE DEJAVNOSTI V OKVIRU PRAKTIČNEGA USPOSABLJANJA

STUDENTS' VIEW ON THE IMPLEMENTATION OF RESEARCH ACTIVITIES AS PART OF TRAINEESHIP

AVTORJI / AUTHORS:

asist. dr. Ana Kodrič, mag. farm.
doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.
izr. prof. dr. Igor Locatelli, mag. farm.
prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ana.kodric@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

V študijskem letu 2018/2019 smo v okviru praktičnega usposabljanja v učnih centrih v raziskovalno dejavnost pilotno vključili 12 študentov. Preverjali smo možnosti izvajanja raziskovalne dejavnosti v lekarniškem okolju s pomočjo študentov, ki bi hkrati pomenila dodano vrednost za študente v smislu razvoja kompetenc v okviru kompetenčnega modela praktičnega usposabljanja. Večina vključenih študentov (75 %) je svojo izkušnjo sodelovanja v raziskavi ocenila kot pozitivno. 91 % jih je poročalo, da je raziskovalna aktivnost prispevala k razvoju njihovih osebnostno-profesionalnih kompetenc, pri čemer so posebej izpostavljali komunikacijske veščine in upravljanje samega sebe, 50 % pa je ocenilo velik prispevek raziskave k razvoju kompetenc, vezanih na oskrbo pacienta, s poudarkom na bolj celostnem pridobivanju znanj farmakoterapije ter izvajanju k bolniku usmerjenih aktivnosti. Kot negativno izkušnjo so navajali določene izzive pri vključevanju bolnikov in zbiranju podatkov ter usklajevanju raziskovalnega in rutinskega dela v lekarni.

KLJUČNE BESEDE:

lekarna, praktično usposabljanje, raziskovanje, študenti farmacije

ABSTRACT

In the academic year of 2018/2019, 12 students were included in the pilot project of introducing the research activities as part of the practical training. We aimed at testing the feasibility of conducting research activities in community pharmacies with engagement of students, which would also add value for students in terms of developing competences within the practical training competence framework. Most (75%) of the students involved rated their experience of participating in the research activities as positive. 91% reported that research activity contributed to the development of their personal / professional competencies, with special emphasis on communication skills and self-management, and 50% reported about major contribution on developing competencies related to patient care, especially acquiring more comprehensive pharmacotherapy knowledge and performing patient-centred activities. As a negative experience, they re-

ported about certain challenges related to patient recruitment and data collection, and coordinating research activities and routine work at the pharmacy.

KEY WORDS:

community pharmacy, pharmacy students, research, traineeship

ALI STE VEDELI?

- Vsi študenti farmacije opravljajo praktično usposabljanje v lekarnah.
- V študijskem letu 2018/2019 je potekal pilotni projekt, v katerem so študenti v okviru praktičnega usposabljanja sodelovali v izvedbi raziskave.
- Študenti v pilotnem projektu so ocenili sodelovanje v raziskavi kot zelo pozitivno izkušnjo.
- Večina študentov je menila, da je sodelovanje v raziskavi okrepilo njihove komunikološke veščine in znanje farmakoterapije ter podalo možnost za bolj poglobljen stik z bolniki.

1 UVOD

Študenti enovitega magistrskega študija Farmacija na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani v zadnjem, petem letniku študijskega programa opravljajo praktično usposabljanje. Usposabljanje se izvaja skozi neposredno individualno delo študenta z mentorjem, ki je magister farmacije z ustreznimi delovnimi izkušnjami in mentorskimi kompetencami, v učnem centru, tj. zunanji lekarni ali v bolnišnici pod nadzorom farmacevtskega oddelka te bolnišnice. Poleg individualnega dela v učnem centru je usposabljanje sestavljeno tudi iz skupinskega dela usposabljanja pred, med in po izvajanju dela v učnem centru. Skupinski del usposabljanja se izvaja v obliki seminarjev in delavnic z namenom učinkovitejšega pridobivanja kompetenc, možnosti medsebojne interakcije študentov ter pridobivanja kompetenc na celotni paleti možnih situacij in vlog. Usposabljanje, ki je sestavni del dodiplomskega študija, simulira delo v lekarniški dejavnosti in predstavlja pedagoško okolje, katerega namen je pridobivanje predhodno definiranih kompetenc, ki bodo študentu kot bodočemu zdravstvenemu delavcu omogočale učinkovito, neodvisno in odgovorno

delovanje v farmacevtski stroki. Ključne kompetence so v okviru kompetenčnega modela združene v naslednje skupine: (a) javno zdravje, (b) oskrba pacienta, (c) upravljanje (menedžment) in (d) osebnostno-profesionalne kompetence (1).

Dodatno možnost v smeri izgradnje kompetenc predstavlja tudi vključevanje študentov v raziskovalno dejavnost na področju lekarniške prakse. Na ta način si lahko študent približa koncept z dokazi podprte lekarniške dejavnosti, katere izvajanje v praksi je ena izmed ključnih kompetenc v kompetenčnem modelu magistra farmacije, ter krepi kompetence s področja oskrbe pacienta, kot so svetovanje pacientom, spremljanje izidov zdravljenja in usmerjenost k pacientu, ter osebnostno-profesionalne kompetence, s poudarkom na komunikacijskih veščinah v odnosu do pacientov. Hkrati z vključevanjem študentov v raziskovalne aktivnosti le-te vzgajamo v duhu povezovanja raziskovanja in prakse, ki je v lekarniški dejavnosti izjemno pomembno (2).

Namen raziskav je razumeti lekarniško dejavnost in način njenega izvajanja, da bi podprli njene cilje in zagotovili, da se znanje in veščine farmacevtov čim učinkoviteje uporabijo za reševanje težav pri zdravstveni oskrbi bolnikov in izpolnitev zdravstvenih potreb prebivalstva. Raziskave lahko variirajo od manjših projektov, ki skušajo prepoznati potrebe bolnikov, do večjih raziskav, katerih namen je najti načine, kako izboljšati izide bolnikov ali oceniti učinkovitost novih farmacevtskih storitev (3). Da bi lekarniška dejavnost postala uveljavljeni del primarnega zdravstva in bi jo prepoznali kot bistveni element pri zagotavljanju storitev zdravstvene oskrbe bolnikov, je potrebna zanesljiva baza dokazov, kako lekarniška dejavnost zagotavlja učinkovite, kakovostne in stroškovno učinkovite storitve (4). Magistri farmacije na primarnem nivoju zdravstva predstavljajo skupino, ki bi lahko ključno vplivala tako na gradnjo baze dokazov kot tudi na krepitev lokalne zmogljivosti za optimalno oskrbo bolnikov in nadaljnji razvoj stroke. Če želimo pokazati, da se lekarniška farmacija še zavzema za napredek v nenehno spreminjajočem se okolju zdravstvenega varstva, so potrebne raziskave, da bi opredelili področja zdravstvenega varstva, ki se srečujejo z izzivi, in pokazali, kako lahko lekarniška dejavnost ponuja rešitve zanje (3).

Tudi lekarniški farmacevti sami prepoznajo pomen raziskav za stroko. V raziskavi Armourjeve s sod. so avstralski lekarniški farmacevti izrazili stališče, da se je trenutna praksa razvila na temeljih dosedanjih raziskav, in menijo, da je za nadgradnje in spreminjanje modelov delovanja stroke v prihodnosti potrebno z raziskavami pridobiti dokaze o kliničnih in stroškovnih koristih dejavnosti v lekarniški praksi. Prevladuje tudi mnenje, da izvajanje raziskovalnih



aktivnosti krepi strokovnost in ugled poklica v skupnosti (5). Tudi večina avstralskih in britanskih študentov se strinja, da ima raziskovanje v lekarniški dejavnosti pomembno vlogo v razvoju poklica in v učnem načrtu, vendar pa je skoraj polovica študentov navedla, da se ne bodo ukvarjali z raziskovanjem, in izrazila pomanjkanje zaupanja v svoje sposobnosti za izvajanje raziskovalne dejavnosti (2, 6).

Na Katedri za socialno farmacijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani smo želeli preveriti izvedljivost in možnosti izvajanja raziskovalne dejavnosti v lekarniškem okolju s pomočjo študentov na praktičnem usposabljanju v učnih centrih, ki bi obenem pomenila dodano vrednost za študente v smislu razvoja kompetenc v okviru kompetenčnega modela praktičnega usposabljanja.

2 METODE

V študijskem letu 2018/2019 smo v okviru praktičnega usposabljanja v raziskovalno dejavnost pilotno vključili 12 študentov. Študenti so ob pomoči mentorja praktičnega usposabljanja ali drugih zaposlenih v lekarni k sodelovanju povabili bolnike s hipertenzijo, ko so le-ti prišli po svoja zdravila za zniževanje povišanega krvnega tlaka. Če je bolnik pokazal zanimanje za sodelovanje, mu je študent razložil namen in potek raziskave ter pridobil pisno soglasje o sodelovanju v raziskavi. V nadaljevanju je študent izvedel strukturirani intervju, v katerem je skušal pridobiti podatke o bolniku ter njegovi terapiji hipertenzije. V nadaljevanju je dal bolniku v izpolnjevanje vprašalnika za vrednotenje sodelovanja pri zdravljenju in odnosa do zdravil ter mu izmeril krvni tlak s pomočjo avtomatskega merilca krvnega tlaka po vnaprej opredeljenem protokolu. Z bolnikom se je dogovoril za naslednji obisk lekarnice čez približno dva meseca, na kar ga je opomnil s telefonskim klicem nekaj dni pred predvidenim obiskom. Na drugem srečanju je študent bolniku ponovno izmeril krvni tlak in preštel in zabeležil osnovne enote zdravil za zniževanje povišanega krvnega tlaka, ki jih je bolnik po navodilu s prvega srečanja prinesel s seboj. Pred začetkom izvajanja raziskave so bili študenti deležni izobraževanja, s poudarkom na navodilih za pristop k bolniku in izvajanju predvidenega protokola raziskave. Pred drugim srečanjem z bolniki je bilo organizirano ponovno srečanje študentov na fakulteti, med katerim je bila izvedena tudi anketa o izkušnjah in dožemanju njihovega sodelovanja v raziskavi. Študenti so anonimno izpolnili vprašalnik z

vprašanji, ki so se nanašala na poročanje njihovih izkušenj s prvega srečanja z bolniki in pa njihovo oceno vpliva raziskovalnih aktivnosti na kompetence, ki naj bi jih med delom v učnih centrih pridobili. Izvedli smo tako kvantitativno oceno izkušenj z vprašanji, pri katerih so študenti svoje odgovore podali na petstopenjski Likertovi lestvici, kot tudi kvalitativni pristop z odprtimi vprašanji, katerih odgovore smo analizirali z vsebinsko analizo.

3 REZULTATI

3.1 IZKUŠNJE SODELOVANJA V RAZISKAVI

Študenti so z vključevanjem bolnikov v raziskavo pričeli približno mesec dni po pričetku usposabljanja v učnih centrih ter izvajali prvo fazo raziskave 4 do 6 tednov. Število vključenih bolnikov pri posameznem študentu je zelo variralo, in sicer med 2 in 22 (povprečje 10). Študenti so za namen raziskave enemu bolniku namenili v povprečju 30 minut. Večini študentov so pri prepoznavanju in vključevanju bolnikov pomagali njihovi mentorji (83 %) in/ali drugi magistri v lekarni (67 %).

Večina študentov (75 %) je svojo izkušnjo sodelovanja v raziskavi ocenila kot pozitivno (dobro ali zelo dobro), četrtnina pa je bila indiferentnih (ne dobro, ne slabo). Pozitivne vidike sodelovanja v raziskavi, ki so jih navajali študenti, lahko strnimo v tri kategorije, v katerih so teme, vezane na (I) študenta samega, (II) interakcijo med študentom in bolnikom ter (III) interakcijo med študentom in drugimi zaposlenimi v lekarni.

I. Teme, vezane na študenta

Študenti so prepoznavali pozitiven vpliv sodelovanja v raziskavi na hitrost in obseg pridobivanja znanja o arterijski hipertenziji in farmakoterapiji le-te ter pravilnem načinu spremljanja krvnega tlaka.

»S sodelovanjem v raziskavi sem pridobil dodatno znanje s področja terapije arterijske hipertenzije ...«

»Naučila sem se tudi, kako pravilno uporabljati merilnik krvnega tlaka.«

Nekateri so poročali o razvijanju sposobnosti upravljanja samega sebe, saj je bilo po njihovih besedah potrebno

usklajevanje dela v lekarni in izvajanja raziskave. Kot pozitivno so izpostavili tudi dejstvo, da raziskovalna aktivnost zahteva organiziranost in skrbno upravljanje z dokumentacijo.

»... naučila sem se usklajevati vsakodnevno delo v lekarni z izvajanjem raziskave.«

»Prav tako raziskava od tebe zahteva organiziranost in urejanje dokumentacije, kar lahko samo koristi v prihodnosti.«

Kot pozitivno izkušnjo sodelovanja v raziskavi so navajali tudi seznanitev z raziskovalnim delom oziroma vpogledom v načrtovanje in potek raziskav na področju lekarniške dejavnosti.

»Naučila sem se tudi ... in na kakšen način potekajo takšne raziskave (koliko dela stoji za tem, samega načrtovanja ...).«

II. Teme, vezane na interakcijo med študentom in bolnikom

Študenti so kot najpomembnejšo korist sodelovanja v raziskavi navajali pridobivanje kompetenc za učinkovito komuniciranje z bolniki.

»Raziskava je bila pozitivna izkušnja zame. Pridobila sem veliko na področju komunikacije, ki je pri delu s pacienti pomembna.«

»Naučila sem se, kako vzpostaviti kontakt s pacientom, kako pristopiti k njim, kako vzdrževati pogovor, svetovati ...«

Večina študentov je kot veliko korist sodelovanja v raziskavi navajala povečanje samozavesti pri interakciji z bolniki, kar izvira predvsem iz okrepljenih komunikoloških veščin.

»Tekom raziskave sem pridobila neko samozavest oz. sem opazila, da večkrat vzpostavim stik oz. »pogovor« s pacienti o njihovih zdravilih. Prej sem bila manj samozavestna v tem oz. sem samo poslušala mentorico, ko je svetovala ob izdaji.«

»... poleg tega pa sem se naučil precej o komunikaciji s pacienti, kar mi je omogočilo bolj sproščeno delo/komunikacijo kasneje, ko sem pričel s sodelovanjem pri izdaji zdravil.«

Mnogi študenti so navajali, da jim je sodelovanje v raziskavi omogočalo stik z bolniki, ki ga sicer v tej fazi praktičnega usposabljanja še ne bi imeli, ali pa so bili kontakti z bolniki zaradi izvajanja raziskave pogostejši, kot bi bili sicer.

»Sodelovanje v raziskavi mi je predvsem omogočilo dostop do pacienta«

»Hitreje sem prišla delati za pultom, kot bi sicer ...«

Večina študentov je kot izrazito pozitiven vidik sodelovanja v raziskavi izpostavila možnost, da so izvajali k bolniku usmerjene aktivnosti v smislu bolj osebnega pristopa in pridobivanja zaupanja bolnikov, poglobljenega pogovora ter svetovanja.

»Zanimivo mi je bilo pogovarjati se s pacienti, saj spoznaš različne karakterje in značaje, ki se jim je potrebno prilagoditi. Mislim, da so tudi pacienti imeli dodatno oskrbo, saj si vzameš čas za njih in slišiš njihove težave ter jim lahko nakloniš kak nasvet glede zdravil, zdravljenja ali česar koli. Na ta način jim lahko pomagaš, sicer bi jim ne mogel.«

III. Teme, vezane na interakcijo med študentom in drugimi zaposlenimi v lekarni

Študenti so poročali tudi o pozitivnem vplivu sodelovanja v raziskavi na komunikacijo oziroma odnos med njimi in ostalimi zaposlenimi v lekarni.

»Sodelovanje z magistri na povsem drugačen način.«

»Menim, da je bila izkušnja dobra, saj sem razvila komunikacijske veščine v odnosu tudi do kolegov, ko sem jih prosila za pomoč.«

Eden izmed študentov je sodelovanje v raziskavi dojemal kot izjemno pozitivno in skušal k temu pritegniti tudi magistre v lekarni.

»... k sodelovanju spodbudil tudi druge magistre v lekarni, ki sicer ne bi sodelovali pri čem takšnem.«

Skušali smo pridobiti celostno sliko izkušnje študentov s sodelovanjem v raziskavi, zato smo od njih pridobili tudi povratno informacijo o negativnih vidikih njihovih raziskovalnih aktivnosti. Ti so bili povezani z (I) izzivi pri vključevanju bolnikov ali pridobivanju podatkov, (II) odnosom bolnikov ter (III) usklajevanjem dela v lekarni in raziskovalnih aktivnosti.

I. Izzivi pri vključevanju bolnikov ali pridobivanju podatkov

Nekateri študenti so kot zahtevno izpostavili prepoznavanje in vključevanje bolnikov, navajali pa so tudi izzive pri pridobivanju podatkov, bodisi z vidika razumevanja bolnikov ali njihovih težav pri priklicu informacij.

»Izziv mi je predstavljalo predvsem vključevanje in vabljenje pacientov v raziskavo.«



»Težave so bile tudi s strani pacientov, ki so delovali pri raziskavi, saj jim velikokrat vprašanja in trditve niso bili razumljivi in niso vedeli, za kateri odgovor bi se odločili.«

II. Odnos bolnikov

Študenti so kot negativno plat izvajanja raziskave izpostavili med drugim tudi neprijaznost bolnikov ali njihov odziv na povabilo k sodelovanju v raziskavi.

»Ljudje so včasih bili nesramni, neprijazni, tečni, vedno se jim je mudilo.«

»Ni mi bila všeč nezainteresiranost pacientov za sodelovanje v raziskavi.«

III. Usklajevanje dela v lekarni in raziskovalnih aktivnosti

Nekaterim študentom je izziv predstavljalo usklajevanje aktivnosti rutinskega dela v lekarni ter aktivnosti, povezanih z raziskavo, posebej v kontekstu časovnih omejitev.

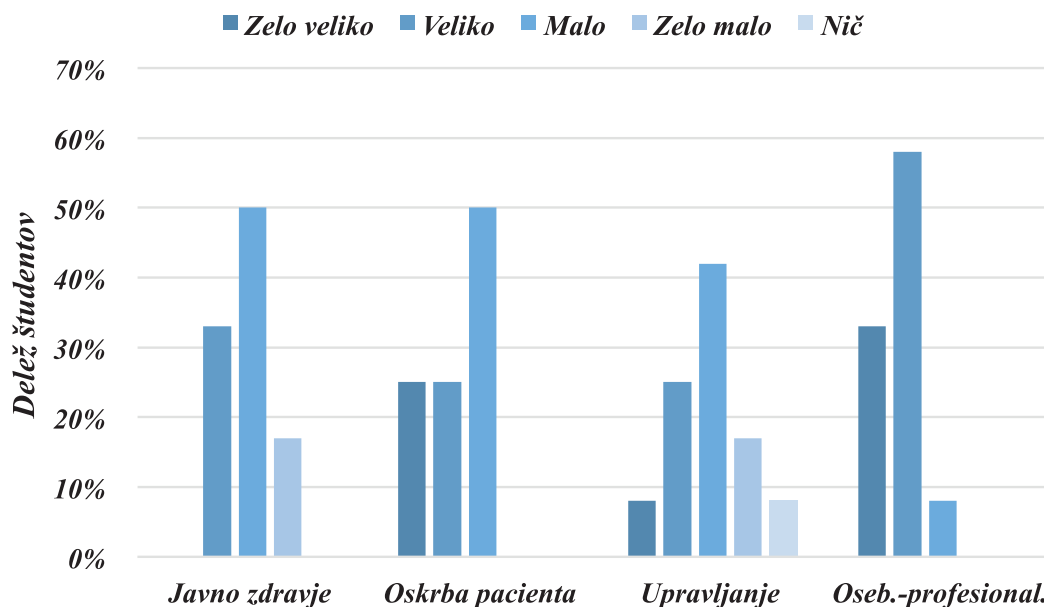
»Dodatno delo, neuskklajenost – v času izvajanja raziskave nisem bil še dovolj za pultom, večinoma sem imel druge obveznosti v lekarni, zato temu nisem mogel nameniti dovolj časa.«

»Morda je težava tudi v tem, da ob vsem delu v lekarni in ob dodatnih zapletih magistri težko najdejo čas še za

izvajanje raziskave (ob večjem številu zadolžitev s strani mentorja pa velja enako za študenta).«

3.2 SODELOVANJE V RAZISKAVI IN KOMPETENCE

Študenti so v največji meri izražali, da je sodelovanje v raziskavi prispevalo k razvoju njihovih osebnostno-profesionalnih kompetenc, ki vključujejo komunikacijske veščine, profesionalnost, etičnost, dokumentiranje, upravljanje samega sebe in druge, saj jih je 91 % izrazilo, da so aktivnosti v okviru raziskave veliko ali zelo veliko prispevale k izboljšanju kompetenc na tem področju. Po mnenju polovice študentov je sodelovanje v raziskavi veliko ali zelo veliko prispevalo tudi k razvijanju kompetenc, vezanih na oskrbo pacienta, ki vključujejo svetovanje pacientu, spremljanje izidov zdravljenja, skrb za pacienta, upoštevanje preferenc pacienta, partnerski odnos, opolnomočenje pacientov in drugo. Manj študentov (33 %) je prepoznavalo vpliv raziskovalnih aktivnosti na kompetence, vezane na javno zdravje, kot je promocija zdravja, in pa kompetence, vezane na upravljanje oz. menedžment (33 %), kot so osnovni menedžment lekarniške dejavnosti, timsko delo in izvajanje z dokazi podprte lekarniške dejavnosti (slika 1).



Slika 1. Odgovori na vprašanje »Koliko je sodelovanje v raziskavi prispevalo k razvijanju tvojih kompetenc z naslednjih področij?«
Figure 1. Answers to the question »How much did participation in the research activities contribute to the development of your competencies in the following areas?«

4 RAZPRAVA

Rezultati kažejo na pozitiven pogled študentov na udejstvovanje v raziskovalnih aktivnostih v okviru praktičnega usposabljanja v učnih centrih. Raziskovalne aktivnosti so jim po njihovi oceni v največji meri koristile pri izgradnji osebno-profesionalnih kompetenc. Študenti so kot največjo dodano vrednost sodelovanja v raziskavi najpogosteje omenjali razvijanje njihovih komunikoloških veščin, saj so z bolniki izvajali daljše, bolj poglobljene pogovore in k bolniku usmerjen, bolj osebni pristop. Slednje so prepoznavali tudi kot dodano vrednost za bolnike, saj so ocenili njihovo poznavanje zdravil in sodelovanje pri zdravljenju, bolniki pa so lahko izrazili svoje poglede in težave, vezane na prejemanje antihipertenzivne terapije. Izvajanje raziskave je študentom omogočalo daljše kontakte z bolniki, ki jih sicer ob rutinski obravnavi zaradi časovnih ovir ne bi bili deležni. Intervjuji bolnikov so študentom omogočili učno situacijo, ki je omogočala trening komunikoloških spretnosti v smislu izvedbe daljšega pogovora z bolnikom. Pri tem sta bila študentu v pomoč jasno zastavljen cilj in struktura pogovora, opredeljena z vprašalnikom oziroma obrazcem za izpolnjevanje, ki je študentu pomagal pri vodenju bolnika skozi pogovor.

Kot veliko dodano vrednost so mnogi študenti izpostavili tudi zgodnji dostop do bolnikov, saj v tem času praktičnega usposabljanja mnogi še niso opravljali aktivnosti, vezanih na kontakt z bolniki. Intervjuji v okviru raziskave so ponudili razmeroma predvidljivo interakcijo z bolnikom v skladu z začrtanim protokolom raziskave, kar je študentom omogočalo, da so kljub pomanjkanju izkušenj in komunikoloških spretnosti lahko vstopali v interakcije z bolniki in tako krepili svoje komunikološke veščine. Slednje je prispevalo h krepitvi študentovega zaupanja samega vase in lažjemu pričetku izvajanja manj predvidljivih interakcij z bolniki v okviru izdajanja zdravil oz. svetovanja pri samozdravljenju. Pogosto so študenti, posebej na začetku vstopanja v interakcije z bolniki, zaradi negotovosti zelo pasivni. Kot pozitivno posledico pridobljene samozavesti iz pogovorov z bolniki v okviru raziskave so posamezni študenti omenili tudi kasnejšo proaktivnost pri obravnavi bolnikov.

Velik vpliv udejstvovanju v raziskovalnih aktivnostih v sklopu pilotnega projekta so študenti pripisali tudi kompetencam, vezanim na oskrbo bolnika. Posebej so izpostavljali hitrejše pridobljeno in podrobnejše znanje o arterijski hipertenziji in zdravljenju le-te. Študenti med delom v učnih centrih, ne-

kateri tudi v sklopu v znanje farmakoterapije usmerjenih aktivnosti pod vodstvom mentorja, pridobijo mnogo znanja s področja zdravljenja bolezni, vendar so izpostavljali dodaten pozitiven vpliv sodelovanja v raziskavi na njihovo znanje farmakoterapije hipertenzije, ki je bila osrednja tema raziskave. Nekateri so izpostavili tudi, da so se zaradi izvajanja raziskave naučili ustreznih pristopov k merjenju krvnega tlaka in pravilnega rokovanja z merilci krvnega tlaka. Hitrejše in bolj podrobno pridobljeno znanje o zdravljenju in spremljanju krvnega tlaka morda lahko pripišemo dejstvu, da so ta znanja zaradi aktivnosti, usmerjene v bolnike s hipertenzijo, lahko študenti v večji meri neposredno uporabili, s čimer smo osmislili potrebo po tovrstnih znanjih.

Nekateri študenti so posebej izpostavili, da so bili izjemno pozitivno presenečeni nad prvo izkušnjo sodelovanja v raziskavi in navdušeni nad tem, da so dobili vpogled v to, kako tovrstne raziskave načrtujemo in izvajamo. Zaradi pomembnosti povezovanja raziskovanja in prakse je za stroko koristno, da raziskovalna dejavnost predstavimo že študentom na dodiplomskem študiju, saj se ob pozitivnih izkušnjah z raziskovalnimi aktivnostmi razvijajo proaktivni bodoči magistri farmacije, ki kasneje ob vstopu v lekarniško prakso skrbijo za povezovanje in prenos znanj med akademskim in lekarniškim okoljem.

Zanimivo je, da so usklajevanje aktivnosti rutinskega dela v lekarni in raziskovalnih aktivnosti nekateri študenti izpostavili kot pozitiven vidik, ki jim je pomagal pri razvijanju kompetenc, vezanih na upravljanje samega sebe, medtem ko so drugi potrebo po usklajevanju aktivnosti navedli kot negativno. Usklajevanje raziskovalnega dela s primarnimi obveznostmi dela v lekarni je odvisno od mnogih dejavnikov, med drugim obsega primarnih aktivnosti, prilagodljivosti organizacije dela in vloge mentorja in ostalih zaposlenih ter obremenitve, ki jo raziskovalna dejavnost predstavlja za študenta. Za ustrezno omejitev obremenitve študenta je ključen protokol, ki ne zahteva dolgotrajnega in zahtevnega stika z bolniki, ter ustrezno postavljen cilj glede števila bolnikov, ki naj bi jih študent obravnaval. Število vključenih bolnikov pri posameznem študentu v pilotnem projektu se je sicer zelo razlikovalo in je bilo v veliki meri odvisno od angažiranosti mentorja in ostalih magistrstov, ki so bili ključni za prepoznavanje in vključevanje bolnikov, saj pogosto študent v tej fazi praktičnega usposabljanja še ni bil prisoten za pultom. Dobra polovica mentorjev (58 %) in slaba polovica ostalih magistrstov (42 %) je bila po poročanju študentov pri tem v veliko pomoč.

Med negativnimi vidiki izvajanja raziskave so študenti omenjali tudi izzive pri vključevanju in zbiranju podatkov. Kot glavni izziv so navedli veliko število izključitvenih kriterijev,



vezanih na diagnozo bolnika, ki so jih preverjali na podlagi informacij na kartici zdravstvenega zavarovanja in informacij od bolnika. Tudi te navedbe potrjujejo sklep, da je potrebno zastaviti protokol, ki bo čim bolj enostaven za izvedbo, pri tem pa je v veliko pomoč tudi podpora mentorja oz. ostalih magistrov v lekarni.

Študenti so kot negativno izkušnjo oziroma vidik navedli tudi nekorekten odnos nekaterih bolnikov, kot je neprijaznost, a čeprav se temu ob delu z bolniki ni mogoče popolnoma izogniti, so v takih primerih kratkotrajnejši kontakti med bolnikom in študentom za slednjega manj obremenjujoči.

Ob sicer pozitivni izkušnji moramo upoštevati dejstvo, da je v pilotnem projektu sodelovalo manjše število izbranih študentov, ki so v sodelovanje predhodno privolili. Širitev izvajanja raziskovalnih aktivnosti na vse študente bi lahko prinesla nekaj izzivov. Določenemu deležu študentov tovrstne dejavnosti morda niso v interesu, čeprav je povabilo k sodelovanju v pilotnem projektu zavrnil le en študent. Po drugi strani bi nekaterim študentom te aktivnosti lahko predstavljale preveliko dodatno obremenitev, v kolikor je pri njih že v osnovi potrebnega več napora za pridobitev vseh potrebnih kompetenc, ki jih opredeljuje kompetenčni model. Pripravljenost sodelovanja v raziskavi smo predhodno preverili tudi pri mentorjih v učnih centrih. Vsi kontaktirani mentorji so bili izvajanju načrtovanih aktivnosti naklonjeni, usklajevanja so potekala le na temo ciljnega števila vključenih bolnikov. Tudi študenti so navajali, da so jim bili mentorji večinoma v veliko pomoč. Naklonjenost mentorja tovrstnim aktivnostim je ključnega pomena, saj lahko študentu pri tem pomaga in raziskovalne dejavnosti smiselno umesti v načrt aktivnosti študenta na praktičnem usposabljanju.

5 SKLEP

Študenti izvajanje raziskovalnih aktivnosti v okviru usposabljanja v učnih centrih dojemajo kot pozitivno izkušnjo. Sodelovanje v raziskavi jim je pomagalo pri razvijanju osebno-profesionalnih kompetenc, s poudarkom na komunikoloških veščinah, ter kompetenc, vezanih na oskrbo pacienta. Sodelovanje v raziskavi je izboljšalo njihovo znanje farmakoterapije in povečalo samozavest pri svetovanju bolnikom. Rezultati pilotnega projekta kažejo na smiselnost vključitve večjega števila študentov na prak-

tičnem usposabljanju v tovrstne aktivnosti, ob upoštevanju negativnih vidikov sodelovanja študentov v raziskavah, ki kažejo na potrebo po enostavnih protokolih raziskav in manjšem ciljnem številu vključenih bolnikov na posameznega študenta.

6 ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem študentom, ki so sodelovali v tem pilotnem projektu, ter njihovim mentorjem, ostalim članom kolektivov sodelujočih lekarn ter vodjem lekarn oz. javnih zavodov, ki so naša prizadevanja pri vključevanju študentov v raziskovalno dejavnost v okviru praktičnega usposabljanja podprli in sodelovali pri izvajanju raziskave.

7 LITERATURA

1. Kos M. *Praktično usposabljanje [Internet]. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2020-2021 [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://ucilnica.ffa.uni-lj.si/course/view.php?id=42>*
2. Kritikos VS, Saini B, Carter S, Moles RJ, Krass I. *Factors influencing pharmacy students' attitudes towards pharmacy practice research and strategies for promoting research interest in pharmacy practice. Pharm Pract (Granada). 2015 Apr-Jun;13(3):587.*
3. Roberts R, Kennington E. *Pharmacy practice research has an impact on each and every pharmacist. Pharm J. 11 Mar 2010.*
4. *Department of Health. Pharmacy in England: building on strengths, delivering the future. London 2008.*
5. Armour C, Brilliant M, Krass I. *Pharmacists' views on involvement in pharmacy practice research: Strategies for facilitating participation. Pharm Pract (Granada). 2007;5(2):59-66.*
6. Rosenbloom K, Taylor K, Harding G. *Community pharmacists' attitudes towards research. Int J Pharm Pract. 2000;8(3):103-10.*

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

KONGRES ŠSSFD – MOČ PERSONALIZIRANE MEDICINE

Med 24. in 27. marcem je preko spletnih kanalov Študentske sekcije Slovenskega farmacevtskega društva potekal 1. kongres ŠSSFD na temo Moč personalizirane medicine. Več kot 150 udeležencev, predavateljev in ostalih gostov se je štiri dni zapored zbiralo na pestrem spletnem programu kongresa, ki je bil uspešno izveden.

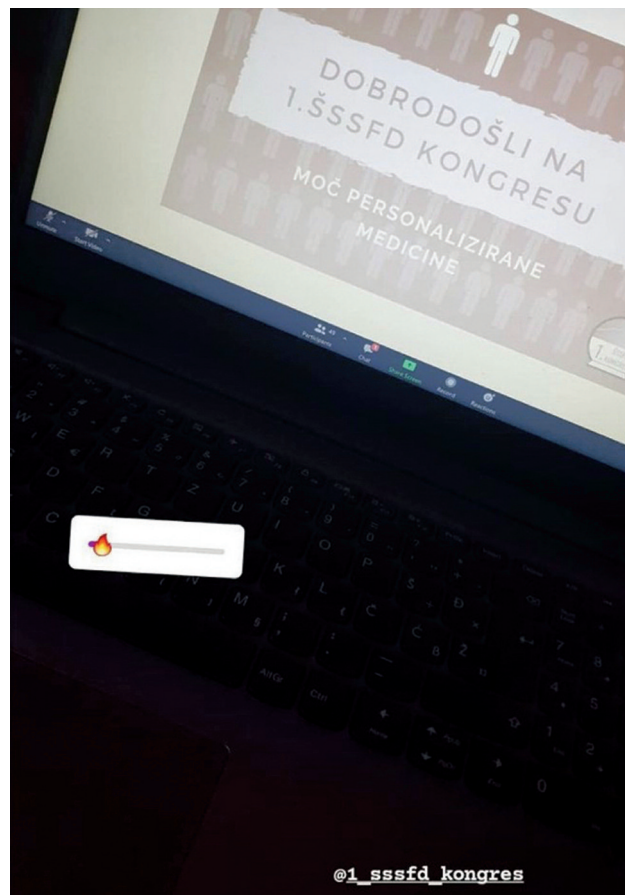
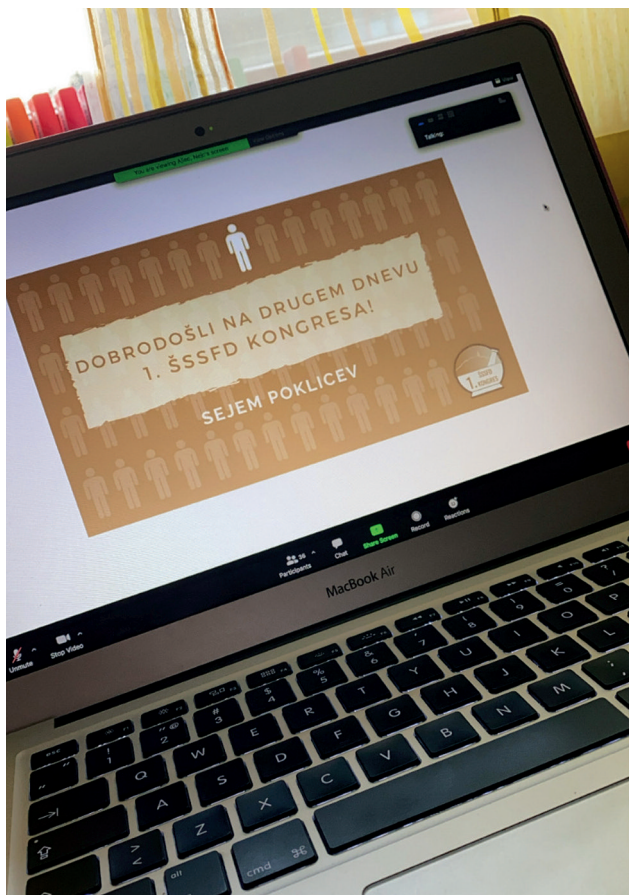


Po zaključenih predavanjih sledi se okrogla miza

Moč personalizirane medicine morda na prvi pogled ne vsebuje farmacevtske note, a je z njo še kako prepletena. Vsi se verjetno zavedamo, da je osebna obravnava pacienta vse bolj zaželeno, potrebna in neizbežna. Udeleženci kongresa so v sklopu tridnevnega izobraževalnega programa izbirali med različnimi predavanji in delavnicami, kjer so prisluhnili domačim in tujim predavateljem ter se urili na treningih mehkih in trdih veščin. Upamo, da so jim ponujena predavanja in delavnice odprla nova vprašanja, razširila njihovo znanje in jim bodo tako na osebni poklicni področju koristila. V okviru izobraževalnega programa smo organizirali priljubljen *career fair* oz. sejem poklicev, kjer smo k sodelovanju povabili slovenska farmacevtska podjetja, da se nam predstavijo. Tako so imeli udeleženci izjemno priložnost postavljati vprašanja in biti v stiku s potencialnimi delodajalci. Tridnevno izobraževanje je zaobjel sobotni simpozij, kjer se je v nekaj urah zvrstila paleta priznanih, kakovostnih slovenskih, italijanskih in ameriških predavateljev.

Glede na to, da se za kongrese spodobi zaključek »v stilu«, smo tudi mi poskrbeli za nekoliko drugačen večer. Ker v tem koronačasu v soboto zvečer nismo mogli ven na druženja s prijatelji, smo sproščeno vzdušje prenesli kar v domačo dnevno sobo. S svojim *stand up* programom sta nas zabavala in nasmejela Žan Papič in Gašper Bergant.





Za pomoč in podporo pri izvedbi projekta se zahvaljujemo Fakulteti za farmacijo, Slovenskemu farmacevtskemu društvu ter našim študentskim kolegom iz vrst ŠS FFA in ŠOFFA. Hvaležni smo seveda tudi vsem ostalim partnerjem, ki so v nas prepoznali trud in podprli naš dogodek. Pot od ideje do realizacije je bila zelo dolga, soočili smo se z nekaj nepredvidljivimi situacijami, a na koncu smo uspeli.

Čeprav je kongres potekal preko spleta, verjamemo, da smo uspešno začrtali pot do naslednjih izvedb kongresa ŠSSF D. Vsi skupaj upamo, da se bomo takrat lahko srečali že v živo in trenirke ter sobne copate zamenjali za čevlje in srajce.

Ana Krošelj, študentka 2. letnika industrijske farmacije,
in Nejc Ajlec, študent 5. letnika EMSŠ farmacija



1. ŠSSFD KONGRES

24. - 27. MAREC 2021
SPLETNA IZVEDBA

MOČ PERSONALIZIRANE MEDICINE



Študentski svet
Fakultete za farmacijo



IN MEMORIAM

MILAN POPOVSKI

V januarju letos nam je covid-19 iztrgal kolego Milana Popovskega, Mika, kot smo ga klicali kolegice in kolegi ter prijateljice in prijatelji.

Miko se je rodil v Makedoniji, 4. julija 1936, v Razlovcih. Slovenski farmacevti smo ga spoznali v Zagrebu (jeseni 1958) na Farmaceutski fakulteti, kjer smo slovenski študentke in študenti nadaljevali študij v 3. in 4. letniku. Bili smo pisana družina iz vseh republik in pokrajin nekdanje Jugoslavije.

Veliko študentk in študentov se nas je zbiralo ob odmorih in po predavanjih ali vajah v kleti fakultete, kjer so nekateri poskušali študirati, spet drugi pa so igrali namizni tenis. Ob eni takih priložnosti smo spoznali Mika, ki je kolegom s Kosova razlagal matematiko, saj so od doma nekateri prinesli premalo znanja.

Miko je diplomiral 14. novembra 1963 in pridobil naziv diplomirani farmacevt. Prva njegova zaposlitev, ko je odslužil vojaščino v Zagrebu in Bjelovar), je bila v Lekarni v Delčevu, leta 1964. Ljubezen ga je pripeljala v Slovenijo, kjer sta si s kolegico Lučko ustvarila družino. Miko je leta 1967 dobil delo vodje v bolniški lekarni v Novi Gorici, kjer je ostal do



leta 1971. Nato se je preselil na Presko pri Medvodah in se zaposlil v veledrogeriji Salus kot komercialni sodelavec (od 1. 1. 1972 do 31. 12. 1974). V tovarni zdravil »Lek« se je zaposlil 1. 1. 1975 in ostal do 31. 7. 1977 kot komercialni sodelavec. Nato so ga povabili na Ministrstvo za zdravje in postal je republiški sanitarni inšpektor za zdravila in strupe, kjer je ostal do upokojitve, 1. januarja 1998. Izpit za naziv »specialist iz preizkušanja zdravil« je opravil 18. junija 1982. Kolegice in kolegi v lekarniških laboratorijih, lekarnah in tovarnah se ga spominjamo kot strokovnjaka, ki je ob morebitnih nepravilnostih, ki sta jih s kolegom spec. Romanom Dobrovoljcem ugotovila pri inšpekcijah, vedno imel koristne predloge za izboljšave, spominjamo pa se ga tudi kot prijatelja in sodelavca, ki je bil v pomoč tudi pri strokovnem delu Lekarniške zbornice.

Marija Milena Lešnjak



NAPOVEDNIK DOGODKOV

10. simpozij Sekcije kliničnih farmacevtov

BOLNIK IN ZDRAVILA V PSIHIATRIJI

17. do 19. junij 2021, spletna oblika



32. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov

INOVATIVNI PRISTOPI V FARMACEVTSKI TEHNOLOGIJI

17. junij 2021, spletna oblika

Prijava že možna na spletni strani **www.sfd.si**



Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov

BOLEZNI IN SAMOZDRAVLJENJE STAREJŠE POPULACIJE

10. september 2021



Simpozij ob 46. skupščini SFD

DIGITALNA PREEOBRAZBA V LEKARNIŠKI DEJAVNOSTI

in ZDRAVLJENJE BOLEZNI KOŽE

16. in 17. september 2021, Gospodarsko razstavišče v Ljubljani



Simpozij Homeopatske sekcije

MINERALNA HOMEOPATSKA ZDRAVILA

PO SHEMI J. SHOLTENA IN PERIODNEM SISTEMU ELEMENTOV

9. oktober 2021



19. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn

ZDRAVILA IN ŽENSKE

9. november 2021, Domus Medica v Ljubljani

Še vedno je na voljo E-IZOBRAŽEVANJE Retorika v lekarni,
do katerega lahko člani SFD dostopate do 1. 6. 2021
z uporabniškim imenom in geslom na spletni stani **www.sfd.si**
(zavihek E-IZOBRAŽEVANJE/STROKOVNO IZPOPOLNJEVANJE).



Še vedno se lahko prijavite tudi na strokovni izpopolnjevanji
MOŠKI IN ZDRAVILA ter PREBAVNI TRAKT:
<http://www.sfd.si/?mod=aktualno&action=viewOne&ID=1486>

NOVO: Covid-19 in cepljenje

Na spletni strani v zavihku E-IZOBRAŽEVANJE/PREDAVANJA
si po prijavi z uporabniškim imenom in geslom lahko ogledate posnetka
dveh aktualnih predavanj prof. dr. Alojza Ihana in prof. dr. Boruta Štruklja
na temo koronavirusne bolezni in boja proti njej s cepivi.
Ogled predavanj je članom SFD omogočilo podjetje MEDIS.



NAROČILO KNJIGE

Ne zamudite priložnosti za nakup knjige
Minerali, vitamini in druge izbrane snovi
z **20-odstotnim popustom za člane SFD** (pišite na tajnistvo@sfd.si).



DODATNO POVABILO:

Vabimo vse, ki bi si želeli povezovanja tudi izven stroke,
in sicer na **kulturnem področju**, da izpolnite obrazec na povezavi:
<https://forms.gle/8hnmooiHWVpehcbP8>



**Želimo vam sproščujočo pomlad in poletje, z željo,
da se v prihajajočih mesecih srečamo na dogodkih SFD.**