

Farm Vestn 2007; 58: 77-124
UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229

farmaceutski vestnik 3

Š T 3 . O K T O B E R 2 0 0 7 . L E T N I K 5 8

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si



Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 3 • O K T O B E R 2 0 0 7 • L E T N I K 5 8

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoči urednik

Aleš Mrhar

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič

Mojca Kerec

Tatjana Kogovšek Vidmar

Mateja Malešič

Zofija Vitkovič

Anamarija Zega

Magda Zimic

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Maj Klemenčič

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.100 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published quarterly by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

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

Izdajo 3. številke Farmaceutskega vestnika

je financirala **KEMOFARMACIJA**

UVODNIK

Na okrogli mizi, pripravljeni na temo bolezni v starosti, v Baltimorju septembra 2007, so strokovnjaki medicinske genetike razpravljali o predvideni povprečni življenjski dobi prebivalcev razvitega sveta v naslednjih sto do dvesto let. Na osnovi dosedanjih izkušenj in upoštevaje današnje stanje znanosti in tehnike na področju geriatrične medicine, so prišli do ekstrapolacijskih podatkov, ki predvidevajo, da bo povprečna doživeta starost tistih, ki so danes rojeni, okoli 98 let. Žal pa bo, v kolikor medicina ne bo uspela odkriti novih, specifičnih učinkovin oziroma postopkov zdravljenja starostne demence in Alzheimerjeve bolezni, več kot polovica tedanjih starostnikov trpelo zaradi bolj ali manj napredovane Alzheimerjeve bolezni. Prav tako pričakujemo pandemijo debelosti, ki bo močno vplivala na kvaliteto življenja. O tem, kaj lahko pričakujemo na področju novih učinkovin za zdravljenje ali lajšanje težav pri Alzheimerjevi bolezni in debelosti, obširno opisujeta prva dva pregledna članka. Tretji pregledni članek avtorja Roka Frlana, mag.farm. in soavtorice prof.dr. Marije Sollner Dolenc pa odkriva problematiko induktorjev citokromov P450, kar je brez dvoma zanimivo glede prve stopnje metabolizma učinkovin v telesu, po peroralni aplikaciji.

Del pričujoče številke Farmaceutskega Vestnika je tematsko obarvan. Prinaša prispevke o boleznih ščitnice in o zdravljenju za zdravljenje bolezni ščitnice. Problematika je širša, kot se zdi na prvi pogled, ker pomanjkanje joda v naravi ni edini vzrok za motnje v delovanju ščitnice. Obstaja namreč statistično značilna povezava med boleznimi ščitnice in onesnaženostjo okolja z organoklorovimi spojinami ter nitriti in nitрати, zelo pomemben dejavnik pa je tudi družinska obremenjenost posameznikov, predvsem žensk. Tisto, kar otežuje stanje pa je dejstvo, da ima bolnik običajno izražene le posamezne simptome in znake, kar pomeni, da je ščitnična bolezen pogosto prikrita, njeno prepoznavanje pa je težavno.

Problematiko zaokrožujejo štirje prispevki. Dr. Simona Gaberšček in dr. Katja Zaletel v prvem prispevku obravnavata pristope k prepoznavanju ščitnične bolezni. Prispevek opozarja lekarniškega farmacevta na simptome golše, hipotiroze in hipertiroze, ki jih je potrebno prepoznati med postopkom izdaje zdravil za samozdravljenje. V primeru suma na ščitnično bolezen je potrebno bolnika poslati k družinskemu zdravniku oz. tirologu. Zelo pomemben vidik obravnave ščitničnih bolezni je zdravljenje z radiojodom. Na to opozarja v svojem prispevku dr. Edvard Pirnat, ki v zaključku ugotavlja, da je aplikacija radiojoda enostaven, učinkovit in varen način zdravljenja različnih oblik hipertiroze ter zmanjšanja velikosti evtirotične golše in da je pričakovati, da bo njegova uporaba tudi v prihodnje naraščala. To seveda pomeni tudi vzpodbudo za nadaljni razvoj radiofarmacije. Za lekarniškega farmacevta sta najbolj uporabna zadnja dva prispevka. Mag.farm. Aljaž Sočan, dr. Tanja Gmeiner Stopar in dr. Sergej Hojkar podajajo natančen pregled zdravljenja ščitničnih bolezni z zdravili, vključno z režimi odmerjanja in osnovnimi farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi podatki, dr. Jurij Trontelj pa je poskrbel za celovit pregled interakcij med zdravili za zdravljenje ščitničnih bolezni in drugimi zdravili. Ravno ta zadnji prispevek opozarja, da so bolniki s ščitničnimi boleznimi pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji, ker se zaradi težke prepoznavnosti teh bolezni z zdravili zdravijo samo simptomi. Zato je odgovornost lekarniškega farmacevta toliko večja, da polimedikacijo, predvsem z zdravili, ki se izdajajo v lekarni brez recepta, prepreči, če pa se zdravila indicirajo ustrezno, pa je potrebno preprečiti klinično pomembne interakcije.

Prof.dr. Aleš Mrhar
Gostujoči urednik

Prof.dr. Borut Štrukelj
Odgovorni urednik

Vsebina

Pregledni članki – Review articles

Sebastjan Reven, Lucija Peterlin Mašič

Alzheimerjeva bolezen: Nova spoznanja in učinkovine
Alzheimer's disease: New knowledge and compounds

79

Mojca Lunder

Farmakološki pristopi pri zdravljenju debelosti I
Pharmacological approaches for the treatment of obesity I

86

Rok Frlan, Marija Sollner Dolenc

Induktorji citokromov P450
Induction of cytochrome P450

92

Tematski pregledni članki – Bolezni ščitnice

Simona Gaberšček, Katja Zaletel

Kako prepoznati ščitnično bolezen?

97

Edvard Pirnat

Zdravljenje z radiojodom

100

Aljaž Sočan, Tanja Gmeiner Stopar, Sergej Hojker

Farmakoterapija bolezni ščitnice

103

Jurij Trontelj

Interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili

106

Novice iz sveta farmacije

114

Osebne vesti

118

Knjižna obvestila

120

Alzheimerjeva bolezen: nova spoznanja in učinkovine

Alzheimer's disease: New knowledge and compounds

Sebastjan Reven, Lucija Peterlin Mašič

Povzetek: Alzheimerjeva bolezen je ena izmed najbolj pogostih neurodegenerativnih bolezni (preko 12 milijonov pacientov na svetu). Klinično je karakterizirana s progresivnim upadom kognitivnih funkcij, kar se kaže v otežkočenem vsakodnevnem življenju. Trenutno zdravljenje Alzheimerjeve bolezni temelji na uporabi inhibitorjev acetilholinesteraze, poleg tega prihaja do novih odkritij o vzrokih nastanka te bolezni in posledično novih terapij, ki so usmerjene v sam vzrok nastanka bolezni (inhibitorji sekretaz, učinkovine za zniževanje holesterola, kelatorji kovinskih ionov, protivnetne učinkovine, ...). Namen članka je pregled trenutno dostopnih terapij za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, s poudarkom tako na zdravilnih učinkovinah za simptomatsko zdravljenje kot tudi predstavitev novih strategij za usmerjeno tarčno zdravljenje in razvoja novih zdravilnih učinkovin.

Ključne besede: alzheimerjeva bolezen, inhibitorji acetilholinesteraze, neurotransmiterji, beta amiloidni protein, vnetje.

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder with over 12 million sufferers worldwide. Clinically, Alzheimer's disease is characterised by progressive cognitive decline associated with impairment in activities of daily living and progressive behavioural disturbances throughout the disease course. Current treatment of AD is based on the use of acetylcholinesterase inhibitors, but also other therapies are becoming available, including those more closely targeted to the pathogenesis of the disease (secretase inhibitors, cholesterol-lowering drugs, metal chelators, anti-inflammatory agents, ...). The aim of this article is to review the available data on the current treatments of AD with emphasis both on the symptomatic drugs available and on the potentially disease modifying strategies that will give rise to the next generation of treatments.

Key words: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, neurotransmitters, beta-amyloid protein, inflammation.

1 Uvod

Alzheimerjeva bolezen je ena izmed najbolj pogostih neurodegenerativnih bolezni (preko 12 milijonov pacientov na svetu) in predstavlja okrog 70 % vseh oblik demenc. Klinično delijo Alzheimerjevo bolezen na obliko z nastopom v zgodnji življenjski dobi (45-65 let) in na obliko z nastopom v kasnejši življenjski dobi (po 65 letu). Prva oblika je redka, druga je pogosta zlasti v deželah, kjer se je podaljšala življenjska doba prebivalstva (razviti svet). Prva znamenja bolezni so pozabljivost, neurejenost, nemirnost, motnje v presoji, za razvito bolezen so značilni izguba spomina za sveže dogodke, dezorientiranost v času in prostoru, nesposobnost skrbeti zase in globalni upad kognitivnih funkcij (1, 2).

Vzroki za nastanek bolezni so še danes dokaj nepoznani in prav to je posledica, da je večina današnjih strategij za zdravljenje usmerjena v odpravljanje simptomov in ne vzrokov Alzheimerjeve bolezni.

2 Alzheimerjeva bolezen: spremembe v telesu

Alzheimerjeva bolezen je neurodegenerativno obolenje karakterizirano z nepovratno progresivno izgubo spomina, kateremu sledi

popolna demenca. Diagnoza bolezni je zelo težka in se najlažje potrdi šele pri izvedbi avtopsijske, ki razkrije karakteristične patološke spremembe v morfološki in histološki strukturi možganov (1).

a) Morfološke spremembe možganov

Prve spremembe, ki so jih opazili tekom obdukcij, so bile anatomske spremembe; atrofija možganskih vijug in zvečanje stranskih ventriklov v frontalnem, temporalnem ter parietalnem režnju možganske skorje.

Druga morfološka sprememba so senilne lehe. Ležijo zunajcelično in vsebujejo amiloid. Ta pretežno vsebuje amiloidni protein beta (AP β), protein, ki nastane pri proteolitičnem razcepu amiloidnega prekurzorskega proteina (APP). V senilni lehi se molekule AP β proteina nalagajo v skupke netopnih fibril, kar je posledica spremembe konformacije tega proteina v beta obliko. Leha kaže sliko vnetne reakcije v živčnem tkivu, ki povzroči degeneracijo in odmiranje nevronov, ki so preko dendritov in nevrinov v stiku z njimi.

Amiloidni prekurzorski protein se sintetizira v nevronih in v celicah glije in je glikozilirani membranski protein, ki se preko sekretornih mešičkov vgradi v plazmalemo, tako da je daljši N-terminalni konec polipeptidne verige usmerjen iz celice, krajši C-terminalni pa v celico. V svoji verigi vsebuje odsek, ki ima aminokislinsko sekvenco AP β

proteina. Ta nastane s proteolitično razgradnjo APP-ja z β oziroma γ -sekretazami. Normalno α -sekretaza razgradi APP v celični membrani sredi odseka, ki vsebuje AP β in nastane topni APPs, ki ni amiloidogen in se izloči iz celice. Nerazgrajeni APP se z endocitozo vrne v notranjost celice in razgradi v endosomih ali lizosomih z delovanjem proteinaz β in γ -sekretaz. Pri tem tipu razgradnje nastane AP β protein, ki se izloči iz celice. Aktivnost teh proteinaz uravnajo beljakovine presenilini. Med nevrotoksične učinke AP β proteina na živčne celice spadajo okvara homeostaze citosolnega kalcija, aktivacija kinaze proteina tau, nastajanje radikalov ter indukcija prepisovanja genov, ki vodijo v apoptozo. V možganih prizadetih bolnikov so opazili tudi nastanek neurofibrilarnih pentelj. Gre za distrofične nevrone, ki vsebujejo vlaknaste snopiče, katerih glavna sestavina so skupki fosforilirane proteina tau. Nastajanje neurofibrilarnih pentelj je posledica čezmernega kopičenja fosforilirane proteina tau zaradi zvečane aktivnosti kinaze proteina tau, h kateri prispeva AP β protein. V nevronih bolnikov se verige proteina tau sestavijo v parne vijačne filamente, ki se združujejo v neurofibrilarne pentlje (v normalnih nevronih protein tau povezuje beljakovino tubulin v neurotubule) (3).

b) Biokemične spremembe

Povezane so s propadanjem specifičnih nevronov. Posledica je znižana koncentracija receptorjev za glutamat v možganski skorji (propad piramidnih celic) ter upadanje aktivnosti acetilholinacetiltransferaze v Meynertovem jedru, hipokampusu in neokorteksu (propad holinergičnih nevronov) (3).

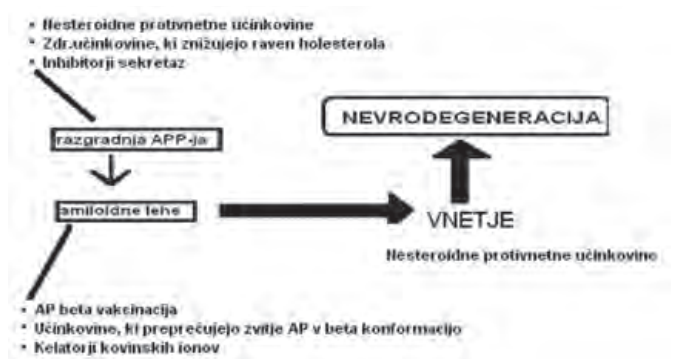
c) Funkcionalne spremembe

Vsa predhodno omenjena prizadeta področja so pomembna za normalno delovanje kognitivnih funkcij. Najprej je prizadeto prehajanje kratkotrajnega v trajni spomin zaradi prizadetosti hipokampusu. Odsev obsežnih sprememb v možganski skorji in v ascendentnih projekcijskih sistemih pa je terminalni globalni upad kognitivnih funkcij (3).

3 Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni: trenuten status in nove perspektive

Glavne nevropatološke značilnosti Alzheimerjeve bolezni so senilne lehe povezane z amiloidnim proteinom beta (AP β), neurofibrilarne pentlje (NFT) ter propad nevronov v hipokampusu ter Meynertovem jedru. Novejši terapevtski pristopi k zdravljenju temeljijo na morfoloških in biokemičnih značilnostih Alzheimerjeve bolezni (4):

- kompenziranje zmanjšane delovanja holinergičnega sistema,
- vpletanje v metabolizem amiloidnega proteina beta (AP β),
- zaščita živčnih celic pred toksičnimi metaboliti, ki se tvorijo pri nevrogenetivnih procesih,
- aktivacija drugih neurotransmiterskih sistemov, ki neposredno kompenzirajo primanjkljaj holinergičnih funkcij,
- vpliv na tvorbo neurofibrilarnih pentelj,
- ter razvoj protivnetnih učinkovin, ki preprečujejo propad živčnih celic.



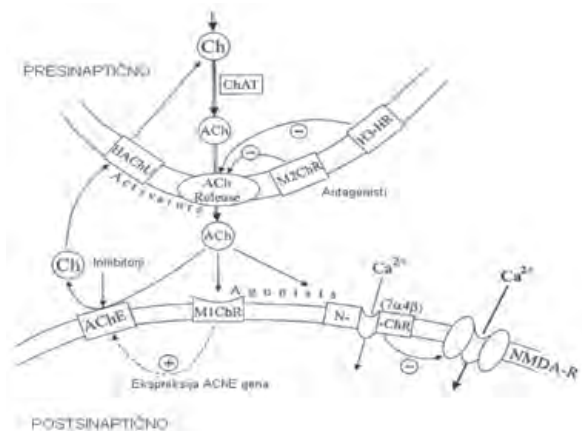
Slika 1: Slika predstavlja glavne patološke procese pri Alzheimerjevi bolezni in z njimi povezane terapevtske pristope (5).

Figure 1: Figure summarises the main pathological processes and the related therapeutic approaches in AD (5).

Inhibicija acetilholinesteraz sicer upočasni razvoj bolezni, a je učinkovita le v začetni fazi bolezni. Vzrok je v tem, da ne gre za izolirano okvaro holinergičnih projekcij v hipokampusu in v možganski skorji, ampak tudi za propadanje piramidnih celic (5).

a) inhibitorji encima acetilholinesteraze

V preteklosti je zdravljenje Alzheimerjeve bolezni temeljilo na nadomestitvi neurotransmiterjev (holinergična hipoteza) (slika 2),



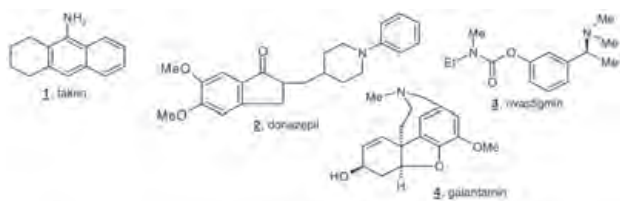
Slika 2: Slika predstavlja glavne značilnosti holinergičnega sistema, pomembne za razvoj zdravnih učinkovin pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni. AchE=acetilholinesteraza, Ch=holin, H3-HR= H3 podtip histaminskega receptorja, HACHU= sistem privzema holina, M1ChR, M2ChR= dva podtipa muskarinskih receptorjev, N-ChR, nikotinski receptor, NMDA-R=N-metil-D-aspartatni receptor (4).

Figure 2: The main targets of cholinomimetic therapy of Alzheimer's disease. Abbreviations: AchE = acetylcholinesterase; Ch = cholin; H3-HR = H3 histamine subtype receptors; HACHU = high affinity choline uptake system; M1ChR, M2ChR = muscarinic subtypes 1 and 2 cholinic receptor; N-ChR = nicotinic receptor; NMDA-R = N-methyl-D-aspartate receptor (4).

katerih primankljaj v centralni holinergični transmisiji je bil povzročen z degeneracijo bazalnega možganskega nukleusa. Poleg tega pride tudi do izgube nikotinskih receptorjev, kar prav tako vpliva na proces tvorbe spomina in drugih kognitivnih funkcij (1, 2, 4, 5).

Acetilholin se v možganih hidrolitično razgradi zaradi delovanja dveh holinesteraz, acetilholinesteze (AChE) ter butilholinesteraze (BuChE). Študije so pokazale, da je pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo aktivnost AChE zmanjšana za približno 70 %, medtem ko je aktivnost drugega tipa holinesteraz butilholinesteraz povečana za približno 170 % (6).

Učinkovine, ki zavirajo acetilholinesterazo pripomorejo le k izboljšanju spomina pri blagi demenci, ne zaustavijo pa procesa nevrodegeneracije. Prav tako je učinkovitost inhibitorjev AChE odvisna od integritete presinaptičnih nevronov, kar pomeni, da bo zmanjšana pri zelo razviti bolezni. Poleg tega je uporaba teh zdravilnih učinkovin omejena zaradi pojava neželenih gastrointestinalnih stranskih učinkov (1, 4, 5, 6).



Slika 3: Prva generacija inhibitorjev acetilholinesteraze (1).

Figure 3: First generation of cholinesterase inhibitors (1)

FDA (Food and Drug Administration) je v preteklosti odobrila dovoljenje za promet štirim zdravilnim učinkovinam z zgoraj omenjenim delovanjem (slika 3) – takrin (1), donezepil (2), rivastigmin (3) ter galantamin (4). V Evropi je registriran le rivastigmin (3) (7).

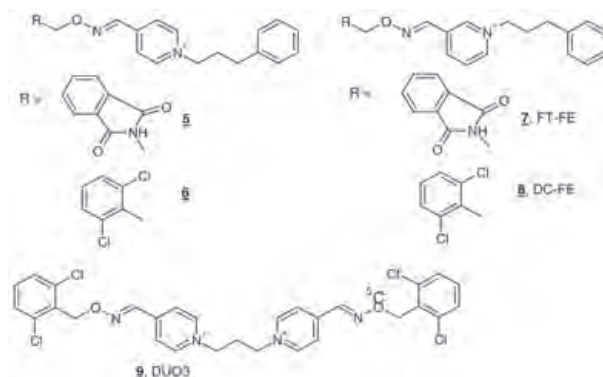
Stranski učinki zdravljenja z inhibitorji acetilholinesteraznih receptorjev so povezani s holinergičnimi učinki, kot so slabost, anoreksija, bruhanje in diareja, ki sčasoma zbledijo (1, 7).

Ker pacienti z Alzheimerjevo boleznijo pogosto trpijo tudi za depresijo, se kot terapevtska možnost ponujajo dualni inhibitorji; inhibitorji acetilholinesteraze ter inhibitorji privzema serotonina. Inhibicija slednjih lahko zmanjša z odmerkom pogojene stranske učinke acetilholinesteraznih inhibitorjev. Eden izmed predstavnikov te skupine je bil pripravljen s hibridizacijo rivastigmina ter fluoksetina (1).

Na osnovi tridimenzionalne strukture encima acetilholinesteraze določene z rentgensko kristalografijo, so odkrili periferno anionsko mesto (PAS) ter vsaj še pet glavnih vezavnih mest: oksianionsko luknjo, estrsko mesto, vezavno mesto za anionski substrat, vezavno mesto za aromate ter acilno vezavno mesto. Izkazalo se je, da se AChE veže preko periferne mesta na neamiloidogeno obliko β -amiloida in inducira pretvorbo v amiloidogeno konformacijo. Slednje pomeni, da AChE pospešujejo tvorbo amiloidnih fibril, pri čemer se tvori stabilen AChE-AP β kompleks (8).

V člankih so poročali o AChE inhibitorjih piridinskega ter bispiridinskega tipa (slika 4) (5, 6, 7, 8, 9), ki imajo poleg inhibitorne aktivnosti

spособnost preprečiti tvorbo amiloidnih fibril. V teku je optimizacija učinkovitosti in aktivnosti teh dvojnih inhibitorjev (9).

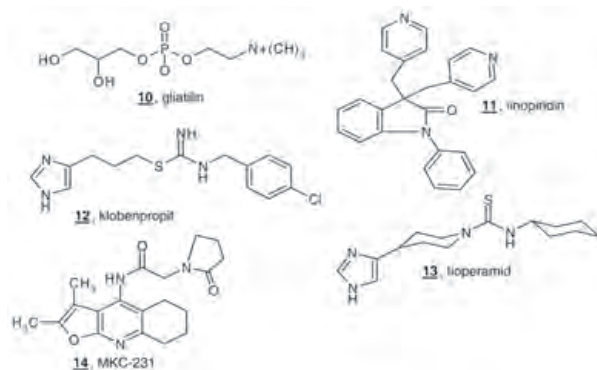


Slika 4: Strukture učinkovin piridinskega oziroma bispiridinskega tipa (9).

Figure 4: Structures of pyridinium and bispyridinium-type compounds (9)

Pomemben pristop k zvečanju delovanja holinergičnega sistema je tudi razvoj zdravilnih učinkovin, ki stimulirajo sintezo in sproščanje acetilholina (slika 5) (4):

- Biokemični prekurzorji acetilholina – povečanje koncentracije prekurzorja ACh-a - holina (gliatilin, 10).
- Stimulatorji sproščanja acetilholina preko večih mehanizmov:
 - Inhibicija M-tipa kalijevih kanalov presinaptičnih holinergičnih nevronov (linopiridin, 11).
 - Neselektivna inhibicija kanalov reguliranih s Ca^{2+} .
 - Stimulacija sproščanja acetilholina preko antagonistov H3 histaminskih receptorjev. Ti so lokalizirani na presinaptičnih koncih histaminskih nevronov v centralnem in perifernem živčnem sistemu (klobenpropit (12) ter tioperamid (13)).
 - Stimulacija sproščanja acetilholina preko povečanja presinaptičnega prevzema endogenega holina. Ta se tvori zaradi encimske (AChE) razgradnje ACh-a (MKC-231, (14)



Slika 5: Strukture učinkovin, ki vplivajo na sintezo in sproščanje acetilholina (4).

Figure 5: Structures of compounds affecting synthesis and release of Ach (4)

b) Delni antagonisti NMDA receptorjev

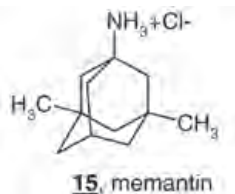
Okoli 70 % ekscitatornih sinaps v centralnem živčnem sistemu je stimuliranih preko glutamata. Sprostitev glutamata iz veziklov presinaptičnih nevronov se zgodi preko mehanizma odvisnega od kalcijevih ionov. Glutamat deluje na tri tipe ionotropnih receptorjev v postsinaptični membrani. Receptorji so bili poimenovani po njihovih agonistih *N*-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionska kislina (AMPA) ter kainatni receptorji. NMDA receptorji so v večini prisotni v nevronih in njihova aktivacija povzroči pritek Ca^{2+} , ostala dva receptorja pa Na^+ ter K^+ . Dve posebnosti NMDA receptorjev sta od napetosti odvisna blokada z Mg^{2+} ioni ter nujnost prisotnosti kofaktorja glicina (5).

Pri patogenezi, kot je nevrodegeneracija pri Alzheimerjevi bolezni presežek glutamata vodi v preveliko aktivacijo NMDA receptorjev s posledično akumulacijo znotrajceličnega Ca^{2+} , ki sproži kaskado dogodkov, katerih rezultat je propad nevrona. Povečan pritek kalcijevih ionov v citoplazmo povzroči akumulacijo Ca^{2+} znotraj mitohondrija. To vodi v tvorbo reaktivnih dejavnikov, ki zmanjšajo zmoglost celične membrane za izločanje Ca^{2+} . Ko se doseže določen nivo kalcijevih ionov v mitohondriju, se pore membrane ireverzibilno odprejo. Sledi izločitev kalcijevih ionov in makromolekularnih sestavin, ki povzročijo celično smrt.

V začetku zdravljenje z NMDA antagonisti zaradi stranskih učinkov (halucinacije, zvišan krvni tlak, anestezija, vznemirjenost), ki so se pojavljali predvsem zaradi interakcij z drugimi receptorji, in vezave na različna mesta na NMDA receptorju v primerjavi z glutamatom, ni kazalo posebnega zanimanja. Z razvojem nekompetitivnih NMDA-receptorskih antagonistov, ki se vežejo v isto vezavno mesto kot glutamat, so dosegli želeni učinek in odsotnost psihomimetičnih stranskih učinkov. Nekompetitivni inhibitor NMDA-receptorjev blokira kanal receptorja in prepreči prekomeren pritek kalcijevih ionov v celico. Blokada receptorja se ne more izničiti z višanjem koncentracije glutamata. (1).

Memantin (15) (slika 6) je bil prva učinkovina registrirana v Veliki Britaniji za zdravljenje zelo razvite Alzheimerjeve bolezni. Je predstavnik nekompetitivnih NMDA antagonistov fenciklidinskega tipa (1, 2, 5).

Prvič je bil sintetiziran leta 1963 kot hipoglikemik z zelo šibkim delovanjem. Šele leta 1972 so odkrili možnost uporabe memantina kot nekompetitivnega antagonista NMDA receptorjev. Čeprav memantin blokira nevrotoksičnost glutamata, se ne vpleta v njegove fiziološke učinke, ki so potrebni za mišljenje in spomin (1).

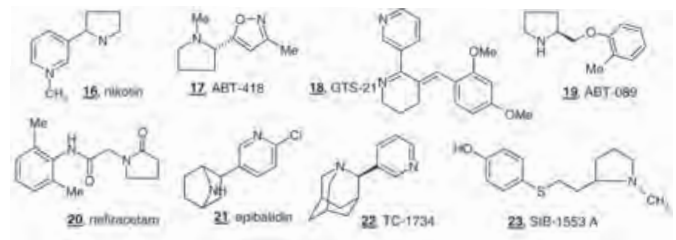


Slika 6: Molekula memantina (1).

Figure 6: Structure of memantine (1).

c) Agonisti nikotinskih receptorjev

Tekom študij se je izkazalo, da neselektivni agonisti nikotinskih receptorjev (tudi nikotin, 16), lahko izboljšajo kognitivne procese tako pri živalih kot tudi pri ljudeh. Nikotinski receptorji (nAChR) so v možganih locirani v predelih, ki so povezani z mišljenjem in spominom. V nedavnih raziskavah so prišli do dokaj učinkovitih selektivnih agonistov, kot je npr. ABT-418 (17) (veže se na $\beta 2$ podenoto nAChR), GTS-21(18) ($\alpha 7$ podenoto), ABT-089 (19), nefiracetam (20), epibatidin (21), TC-1734 (22) ter SIB-1553 (23) (slika 7) (2, 4).

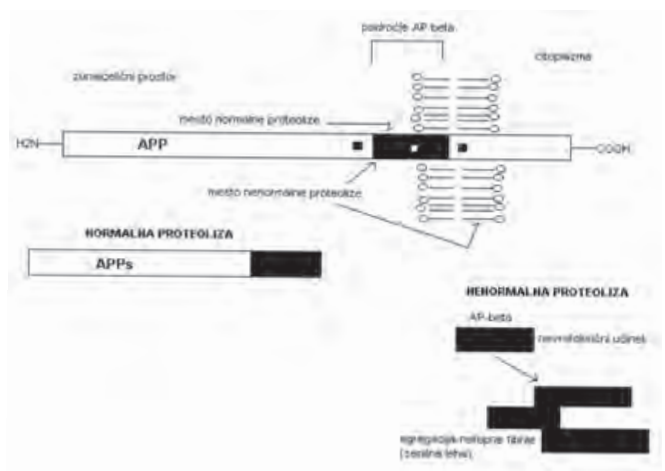


Slika 7: Agonisti nikotin-acetilholinskih receptorjev (nAChR)(2).

Figure 7: Structures of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists (2).

d) inhibicija encimov β in γ sekretaz

Ena glavnih značilnosti pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je akumulacija tako imenovanih senilnih leh v poškodovanih možganskih nevronih (1).



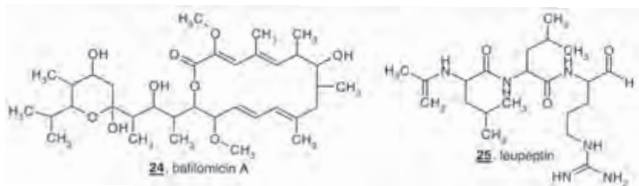
Slika 8: Model polipeptidne verige APP, vgrajen v fosfolipidno membrano ter proteolitično odcepljeni APPs ter APβ. Z ■ so označena mesta točkovnih mutacij (zamenjave aminokislin) pri treh familiarnih oblikah Alzheimerjeve bolezni (prirejeno po 5).

Figure 8: The figure represents the model of polypeptide chain of APP incorporated into the phospholipide membrane and the cleavage products of APPs and Apβ. Marked with ■ are areas of mutations of the familiar forms of AD (3).

Glavna sestavina leh je amiloidni protein beta (AP β), protein v β konformaciji obdan z distrofičnimi nevriti, reaktivnimi astrociti ter aktiviranimi mikroglijami. AP β protein nastaja kot posledica delovanja dveh encimov (β ter γ sekretaz), ki cepita APP (slika 8)(1, 5).

Nastanek AP β proteina iz prekursorja APP je zelo zanimiv kot tarča zdravljenja, ker je to korak, kjer bi lahko zavirali kaskadni proces neurodegeneracije. Intracelularno pride do proteolize APP-ja z encimom β -sekretazo, rezultat je nastanek amino-terminalnega dela AP β proteina. Sledi zunajcelična cepitev z γ -sekretazo na C-terminalnem delu sekvence tega proteina.

Podjetje Eli Lilly je nedavno predstavilo inhibitor encima γ -sekretaze, ki v zelo nizkih koncentracijah bistveno zniža nivo AP β proteina v možganih miši. Bafilomicin A (24) in njegovi analogi zelo učinkovito preprečujejo nastanek AP β proteina preko indirektno inhibicije aktivnosti β -sekretaze. Prav tako so ugotovili, da peptid leupeptin (25) stabilizira C-terminalni fragment AP β proteina z direktno in indirektno inhibicijo γ -sekretaze (slika 9) (4, 10).

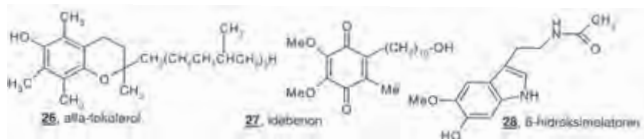


Slika 9: Inhibitor β -sekretaze bafilomicin A ter γ -sekretaze leupeptin (4).

Figure 9: β -secretase bafilomicin A and γ -secretase leupeptin inhibitors (4).

e) antioksidanti

AP β agregati se lahko direktno vmestijo v celično membrano in povzročijo membransko lipidno peroksidacijo. Po vmestitvi v celico agregati poškodujejo mitohondrijsko membrano, kar vodi v večjo propustnost elektronov skozi membrano ter tvorbo intracelularnih prostih radikalov. Ti povzročijo membransko lipidno peroksidacijo in motijo integriteto nevrnske membrane. Antioksidanti (α -tokoferol (26), idebenon (27), 6-hidroksimelatonin (28)), predvsem tisti, ki lahko prehajajo celično membrano so se izkazali kot uspešni pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni (slika 10) (1, 4, 5, 7).



Slika 10: Strukture učinkovin z antioksidativnim delovanjem za zdravljenje AD (5).

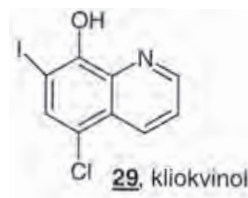
Figure 10: Structures of some anti-oxidants for AD treatment (5)

f) Zdravilne učinkovine, ki preprečujejo zvitje AP v beta konformacijo - »beta-sheet breakers«

AP β protein ima zmožnost pretvorbe v netopno beta-konformacijo. Le netopni agregati AP β proteina so nevrotoksični. S tega vidika bi torej učinkovine, ki bi upočasnile oziroma zaustavile agregacijo AP β proteina, lahko bile potencialno uporabne pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni. Tekom študij so prišli do ugotovitev, da AP β fragmenti z aminokislinsko sekvenco 16-20 – KLVFF imajo prav takšno zmožnost. Slabost teh peptidov je njihovo slabo prehajanje hematoencefalne barriere ter neželeni stranski učinki, kot so alergične reakcije. Razvoj nizko-molekularnih analogov teh peptidov (glikoprotein laminin) je dal boljše rezultate v smislu preprečevanja zvitja AP β proteina brez pojava stranskih učinkov (4).

g) Kelatorji kovinskih ionov

Kovinski ioni kot so Zn²⁺, Cu²⁺ ter Fe³⁺ povzročijo obarjanje topnega AP β proteina. Vsi ti ioni so prisotni v neokorteksu in obenem reagirajo z AP β proteinom, pri čemer se tvori vodikov peroksid in povzroča oksidativne okvare v možganih. Pomanjkanje teh ionov pomeni raztapljanje senilnih leh. Kliokvinol (29) (slika 11) je hidrofojni Cu/Zn kelator, ki prosto prehaja krvno možgansko bariero in preprečuje vezavo teh ionov na AP β protein (1, 5, 10).



Slika 11: Kliokvinol; hidrofojni Cu/Zn kelator (10).

Figure 11: Clioquinol; hydrophobic Cu/Zn chelator (10).

h) Protitelesa proti AP β

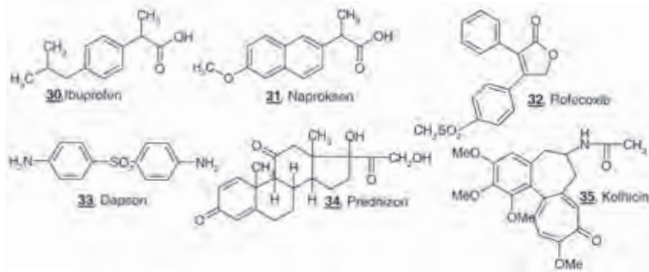
Pri testiranjih v klinični fazi I so se protitelesa proti AP β proteinu pokazala kot uspešna, v klinični fazi II pa se pri mnogih pacientih razvil meningoencefalitis in študije so bile zaustavljene. Mehanizem delovanja še ni popolnoma razložen. Po vsej verjetnosti protitelesa inducirajo fagocitozo amiloidnih leh. Po vstopu v centralno živčni sistem se pritrdijo na senilne lehe, ki se aktivno fagocitirajo s primarnimi mikroglijami. Monoklonska protitelesa usmerjena proti N-terminalnemu delu AP β proteina imajo antiagregatorne lastnosti ter raztapljajo obstoječe lehe. Poleg tega AP β protitelesa tudi spremenijo dinamično ravnotežje tega proteina med centralno živčnim sistemom ter plazmo in zmanjšajo koncentracijo v možganih (5, 11, 12).

i) Protivnetne učinkovine

Lokalno vnetje kot posledica tvorbe senilnih leh, aktivirane mikroglije, reaktivni astrociti ter citokini so glavne značilnosti Alzheimerjeve bolezni.

Kronično zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami (slika 12) (ibuprofen (30), indometacin (31)) je bistveno zmanjšalo vnetje in količino AP β proteina v možganih miši. Gre za posledico neselektivne inhibicije encimov COX, glavnih dejavnikov v kaskadi sinteze

prostaglandinov. Zaradi pojava neželenih stranskih učinkov (ulcerogeno delovanje), ki so povezani z dolgotrajnim jemanjem, je razvoj posvečen iskanju učinkovitih selektivnih inhibitorjev encima ciklooksigenaze 2. Delež tega encima, lociranega v neokorteksu ter hipokampusu in odgovornega za regulacijo možganske simpatične funkcije, je povečan pri razviti Alzheimerjevi bolezni (1, 4, 5, 7, 13).



Slika 12: Učinkovine s protivnetnim delovanjem (4).

Figure 12: Anti-inflammatory drugs (4).

Rofekoksib (32), registriran za blaženje simptomov osteoartritis ter akutne bolečine pri dismenoreji, je trenutno v fazi II kliničnih raziskav za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. Pokazalo se je namreč, da so inhibitorji COX-2 sposobni zmanjšati količino AP β proteina v možganih. (1, 4, 5, 7, 13).

Še en učinkovit pristop temelji na stabilizaciji deleža eikozanoidov v možganih preko inhibicije 5-lipoksigenaze, encima, katerega ekspresija je ravno tako povečana pri razviti Alzheimerjevi bolezni. Učinkovine, ki so se izkazale kot učinkovite in ne spadajo v skupino NSAID, so (slika 12) (4):

- Dapson (33) – antiinfektivna učinkovina, ki se uporablja za zdravljenje leproze, lahko zmanjša vnetje in upočasni razvoj Alzheimerjeve bolezni.
- Prednizon (34), sintezni glukokortikoid, je dehidrogeniran derivat endogenega hormona kortizona in se trenutno uporablja kot protivnetna učinkovina.
- Kolhicin (35) ima zmožnost preprečevanja vnetja mikroglij in je trenutno sredi kliničnih raziskav.

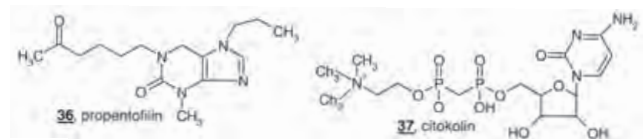
j) Učinkovine, za zniževanje koncentracije holesterola

Alela $\epsilon 3$ apolipoproteina (APO E) je vpletena v distribucijo holesterola v centralnem živčnem sistemu in predstavlja pogost lipoprotein v možganih ter glavni genetski rizični faktor za pojav Alzheimerjeve bolezni. APO E je povezan z rahlim povečanjem serumskega holesterola in ima po vsej verjetnosti vpliv na nalaganje amiloidnih fibril in AP β agregacije. Prisotna visoka koncentracija holesterola generira cepitev APP-ja z α -sekretazo, produkt je AP β protein, medtem ko nizke koncentracije usmerjajo cepitev z α -sekretazo, kar vodi v nastanek neamiloidogenega produkta. Prav zato statini, učinkovine za zniževanje holesterola, znižujejo nivo AP β proteina in blokirajo aktivacijo T-celic inducirano z interferonom γ , kar zmanjša vnetje in ima nevroprotektivno delovanje (1, 4, 5, 10, 13).

k) Zdravilne učinkovine, ki stimulirajo nevrotropne učinke in stabilizirajo celično membrano

Učinkovine, predstavljene v nadaljevanju, imajo nevroprotektivno delovanje in lahko stimulirajo kognitivne funkcije. Delujejo preko različnih funkcij, v glavnem preko stimulacije nevrotropnih funkcij v centralno živčnem sistemu (slika 13) (4, 14):

- Propentofilin (36) stabilizira intracelularni delež cAMP-ja in cGMP-ja z inhibicijo fosfodiesteraz ter zmanjša aktivnost mikroglij pri nevrodegenerativnih procesih. Posledica je zmanjšana količina radikalov ter endogenih citotoksičnih faktorjev (citokinov) v možganih.
- Citokolin (37) (citidin 5'-disfosfoholin) je endogeni intermediat pri sintezi strukturnih membranskih fosfolipidov in acetilholina v možganih. Tekom testiranja se je izkazalo, da ima citokolin zmožnost izboljšanja pomnjenja preko nevrotropnih učinkov.
- Anapsos (izoliran iz droge Filices Polypodium Leucomotos) izboljša kognitivne funkcije, cerebralno kroženje krvi pri pacientih s senilno demenco.



Slika 13: Učinkovini z nevrotrofičnim delovanjem (4).

Figure 13: Structures of some compounds with neurotrophic activity (4)

4 Zaključek

Alternativni pristop inhibitorjem acetilholinesteraz pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni predstavljajo agonisti nikotinskih receptorjev, za katere se predpostavlja, da bi bili učinkoviti tudi ob velikem pomanjkanju acetilholina.

Študije z antagonisti NMDA receptorjev so pokazale zadovoljiv učinek pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni. Predklinični rezultati pa kažejo, da imajo te učinkovine obenem tudi dodatne zaščitne lastnosti za nevrone.

Ker nevrokemični primanjkljaj oziroma neravnovesje ne gre samo na račun holinergičnega oziroma glutamatnega sistema, se v prihodnosti lahko pričakuje razvoj učinkovin z delovanjem na več nevrotrofnih poteh hkrati za bolj učinkovito zdravljenje. Klinične študije so pokazale, da kombinirano zdravljenje z donepezilom ter memantinom izkazuje boljše učinke v primerjavi z monoterapijo.

Raziskave v svetu so usmerjene v izvor Alzheimerjeve bolezni, akumulacijo AP β proteina. Zmanjšanje tvorbe tega proteina preko inhibicije β ter γ -sekretaz je zdaleč najbolj obetajoč pristop, ki pa je še daleč od klinične uporabe, zaradi pojava stranskih učinkov.

Vzporedno pa potekajo številne raziskave, kjer preizkušajo učinkovitost že uveljavljenih učinkovin (NSAID ter učinkovin za zdravljenje hiperholesterolemije) pri preprečevanju oziroma upočasnevanju nastanka bolezni.

Potrebno pa se je zavedati, da obstaja velika razlika med modeli (celične kulture, miši), na katerih se izvajajo raziskave, in realnim stanjem možganov prizadetih bolnikov. V prihodnosti je torej glavni izziv raziskav preizkusiti učinkovitost teh novih učinkovin tudi na bolnikih.

5 Literatura

1. Sonkusare S K, Kaul C L, Ramarao A. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope. *Pharmacological Research*. 2005; 51: 1-17.
2. Johnson C N, Roland A, Upton N. New symptomatic strategies in Alzheimer's disease. *Drug discovery Today. Therapeutic Strategies*. 2004; 1: 13-19.
3. Bresjanac M, Bunc M, Črne-Finderle N, Grubič Z, Kamarič L, Kordaš M, Pavlin R, Ribarič S, Sket D, Sketelj J, Šuput D, Zorec R, Živin M. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. Ljubljana. 2001.
4. Bachurin S O. Medicinal Chemistry Approaches for the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Medicinal Research Reviews*. 2003; 23: 48 – 88.
5. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *The Lancet Neurol*. 2003; 2: 539 –547.
6. Ellis J M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *JAOA*. 2005; 105: 145 – 158.
7. Tariot P N, Federoff H J. Current treatment for alzheimer disease and future prospects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003; 17: 105 – 113.
8. Alonso D, Dorrnsoor I, Rubio L, Munoz P, Palomero G E, Del Monte M, Bidon-Chanal A, Orozco M, Luque F J, Castro A, Medina M, Martinez A. Donezepil-tacrine hybrid related derivatives as new dual binding site inhibitors of AChE. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005.13: 6588-6597.
9. Kapkova P, Akptuzun V, Frey P, Erciyas E, Holzgrabe U. Search for dual function inhibitors for Alzheimers's disease. Synthesis and biological activity of acetylcholinesterase inhibitors of pyridinium-type and their A beta fibril formation inhibition capacity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005.
10. Helmuth L. New Alzheimer's Treatments that may ease the mind. *Science*. 2002; 297: 1260 – 1262.
11. McGeer P, McGeer E. Is there a future for vaccination as a treatment for Alzheimer's disease?. *Neurobiology of aging*. 2003; 24: 391 – 395.
12. Hirschfield G M, Hawkins P N. Amyloidosis: new strategies for treatment. *The international Journal of Biochemistry&Cell Biology*. 2003; 35: 1608 – 1613.
13. Dominguez D. I, De Strooper B. Novel therapeutic strategies provide the real test to the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002; 23: 324 – 330.
14. Neve L R, McPhie L D. The cell cycle as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Pharmacology&Therapeutics*. 2005: 2-15.
15. Alzheimer's Association; www.alz.org. Accessed January 2006
16. The Rubins; www.therubins.com/aging. Accessed January 2006

Farmakološki pristopi pri zdravljenju debelosti I

Pharmacological approaches for the treatment of obesity I

Mojca Lunder

Povzetek: Debelost je vedno bolj razširjen in resen zdravstveni problem. Zaradi kronično pozitivne energijske bilance pride do kopičenja odvečnega maščobnega tkiva in zvečanja telesne mase. Čeprav že dolgo poznamo nevarne posledice debelosti, je šele v zadnjem času naraslo zanimanje za zdravljenje le-te kot osnovnega vzroka. V regulacijo telesne mase so vpleteni tako centralni kot periferni mehanizmi. Farmacevtske učinkovine lahko tako delujejo na različnih nivojih: ojačajo periferne aferentne signale, vplivajo na centralne mehanizme, vpletene v regulacijo vnosa hrane in porabo energije, ter neposredno povečajo porabo energije in oksidacijo maščob. Članek obravnava potencialne tarče za zdravljenje debelosti v centralnem živčevju, preko katerih bi z zmanjšanjem apetita zmanjšali vnos hrane.

Ključne besede: *debelost, farmakoterapija, ciljne molekule*

Abstract: Obesity is a common, serious and growing health problem. It is a condition associated with the accumulation of excessive body fat resulting from chronic imbalance of energy whereby the intake of energy exceeds the expenditure. Although it has long been associated with serious health issues, it has only recently been regarded as a disease in the sense of being a specific target for pharmacological therapy. Body weight is regulated by both central and peripheral mechanisms. Pharmaceutical agents may intervene at different levels i.e. reinforce the afferent signals from the periphery, target central pathways involved in regulation of food intake and energy expenditure, and increase peripheral energy expenditure and fat oxidation directly. This review focuses on potential targets for the treatment of obesity in central nervous system, which control appetite and food intake.

Keywords: *obesity, pharmacotherapy, drug targets*

1 Uvod

Kompleksni biokemijski procesi, povezani z regulacijo telesne mase in razvojem debelosti, nudijo obilo možnosti pri iskanju tarčnih mest in farmakoloških pristopov. V prvem delu se bomo najprej dotaknili vprašanj, ali je debelost dejansko bolezen, kakšne so trenutne možnosti za terapijo in katere poti so primerne za farmakološko intervencijo. Prikazali bomo načine zmanjšanja apetita z delovanjem v centralnem živčevju in posledično zmanjšanja vnosa hrane.

2 Ali je debelost bolezen?

To vprašanje zadnje desetletje močno razvema strokovno in laično javnost po vsem svetu. Z vidika prizadetega posameznika z zvečano telesno težo in pa stroškov javnega zdravstva, povezanih s posledicami debelosti, gotovo gre za kronično bolezen. Kot bolezen jo obravnava tudi Svetovna zdravstvena organizacija (WHO).

Debelost je posledica dolgotrajno porušenega energetskega ravnovesja. Ravnovesje med vnosom in porabo energije določa količino zalog v telesu. Dolgoročno povečan vnos energije v primerjavi s porabo vodi do hipertrofije in hiperplazije maščobnih celic, kar je edinstven znak debelosti. Temu sledijo še druga metabolična neravnovesja, ki vodijo v številne z debelostjo povezane bolezni (1).

V začetku enaindvajsetega stoletja je debelost že v takšnem razmahu, da Svetovna zdravstvena organizacija govori o pandemiji in uvršča to metabolično bolezen med prvih deset svetovnih zdravstvenih problemov (3, 4).

Stopnjo debelosti merimo z indeksom telesne mase (ITM), ki ga izračunamo kot razmerje med telesno maso (v kg) in kvadratom telesne višine (v metrih). Zadnje epidemiološke raziskave ocenjujejo, da je 1,1 milijarde (17 %) ljudi po vsem svetu preseglo idealno telesno maso (ITM > 25). Statistika za Združene Države pa ocenjuje, da je 65 % odraslih ljudi (~ 127 milijonov) z zvečano telesno maso (ITM 25 - 30) in debelih (ITM > 30) ter da je več kot 300000 smrti na leto posledica debelosti in zaradi debelosti nastalih bolezenskih zapletov (5).

Porast debelosti pa ni problem omejen na razvite države, temu trendu dobro sledijo tudi države v razvoju, predvsem v urbanih središčih (6, 5).

K nedavnemu porastu debelosti sta doprinesla življenjski slog, ki zahteva malo fizične aktivnosti, in okolje kaloričnih presežkov (7). Ne gre pa pozabiti tudi na koncept evolucijsko pomembnega »varčnega genotipa«, ki je odgovoren za učinkovit vnos in izkoristek hrane. Tak genotip igra pomembno vlogo za preživetje v okolju, kjer hrana ni stalno dosegljiva, v kombinaciji s presežki sodobnega sveta pa je postal celo škodljiv (4).

Preglednica 1: Posledice debelosti (2).

Table 1: Consequences of obesity (2).

Z debelostjo povezani zdravstveni zapleti in bolezni:	
kardiovaskularni sistem	hipertenzija, kongestivna kardiomiopatija, varikozne žile, pljučna embolija, koronarna bolezen
živčni sistem	možganska kap, intrakranialna idiopatska hipertenzija, parestetična meralgija
respiratorni sistem	dispnea, obstruktivna apnea, sindrom hipoventilacije, astma, pickwickovski sindrom
mišično-skeletni sistem	negibljivost, degenerativni osteoarthritis, bolečine v hrbtu
koža	strije, venska staza spodnjih okončin, limfni edem, celulit, intertrigozni dermatitis, karbunkel, akantoza nigricans, kožna znamenja
gastrointestinalni trakt	gastro-efozagealni refluks, nealkoholni steatohepatitis, holelitiaza, kila, rak debelega črevesa
urogenitalni trakt	inkontinenca, glomerulopatija, rak dojke, maternični rak
endokrini sistem	metabolični sindrom, diabetes tipa 2, dislipidemija, hiperandrogenemija pri ženskah, policistični sindrom jajčnikov, dismenoreja, neplodnost, komplikacije v nosečnosti hipogonadizem pri moških
duševno stanje	depresija, majhna samozavest, zmanjšana kakovost življenja

Prevladuje torej prepričanje, da debelost ni samo slabo zdravstveno stanje, ki predstavlja tveganje za razvoj drugih bolezni, temveč kompleksna bolezen z raznovrstno etiologijo, patofiziologijo in spremljajočimi boleznimi. Je posledica vplivov okolja, genskih nepravilnosti in predispozicije ter ima značilen nabor znakov in simptomov z določenimi anatomskimi spremembami (8).

3 Trenutno dostopne terapije

Ustaljeno zdravljenje še zmeraj temelji na kalorični restrikciji in zvečani telesni aktivnosti (9). Enostavna strategija, ki pa se pri marsikom zaradi različnih vzrokov znova in znova izkaže za neuspešno (4). Bariatrična kirurgija je zaradi precejšnjega tveganja zadnja možnost šele pri zelo hudi debelosti (ITM > 40), ki ogroža življenje (9).

Farmakološki pristopi, ki so trenutno na voljo, so precej omejeni in le delno učinkoviti. FDA je do sedaj za dolgoročno zdravljenje debelosti odobrila le dve učinkovini: orlistat in sibutramin (5). Orlistat je učinkovina, ki zavira pankreasno lipazo, kar zmanjša razgradnjo in absorpcijo maščob v tankem črevesu (4, 12). Žal se pri približno 20 % bolnikov pojavijo nesprijemljivi neželeni učinki (5), kot so krči, diareja in fekalna inkontinenca. Klinične raziskave so pokazale, da ob sočasni dieti skupina, ki jemlje tudi orlistat, izgubi le 2 do 3 % telesne mase več kot primerjalna skupina, ki ne jemlje orlistata (4).

Sibutramin je zaviralec privzema serotonina in noradrenalina, deluje kot antidepresiv in vpliva predvsem na zmanjšanje občutka lakote, deloma pa vpliva tudi na povečanje termogeneze (11). Telesna masa se zmanjša v prvih 6 mesecih in se jo lahko vzdržuje vsaj 2 leti (12). Vendar se pri bolnikih pojavita zvišan krvni tlak in povečana srčna frekvenca, zato je kontraindiciran pri hipertenziji, koronarni bolezni,

srčnih aritmijah, kongestivni srčni odpovedi in miokardnem infarktu (2).

Učinkovine, ki jih uporabljamo v klinični praksi, imajo torej precejšnje omejitve. Farmakološko zdravljenje debelosti ima za seboj precej neuspešnih in za bolnike nevarnih poskusov, od amfetaminov do kombinacije fenfluramin-fentermina in deksfenfluramina, ki so povezani s hudimi neželenimi učinki in celo smrtnimi primeri (4).

4 Kaj je na vidiku?

Vedno boljše poznavanje biokemijskih procesov, povezanih z regulacijo telesne mase (slika 1) in razvojem debelosti, ki se je začelo z odkritjem leptina in leptinskega receptorja, je sprožilo novo obdobje raziskav potencialnih tarč (10). Izjemen porast debelosti v zadnjih dveh desetletjih, ki dosega razsežnosti epidemije, vedno resnejše dojemanje tveganja za nastanek sekundarnih bolezni in vedno boljše poznavanje regulatornih mehanizmov telesne mase pa so spodbudili tudi zanimanje farmacevtske industrije.

Terapevtski cilj je doseči in vzdrževati negativno energijsko bilanco, kar lahko s farmakološkega vidika dosežemo na štiri načine:

1. Z zmanjšanjem vnosa hrane oziroma zmanjšanjem apetita s sredstvi, ki zmanjšajo občutek lakote in povečajo občutek sitosti, posredno ali neposredno delujejo na centralno živčevje in olajšajo sodelovanje pri kalorični restrikciji. V to skupino sodi sibutramin.
2. Z zmanjšanjem absorpcije maščob oziroma vnosa energije preko perifernega, gastrointestinalnega mehanizma. Na ta način deluje orlistat.
3. S povečanjem porabe energije preko vpliva na termogenezo (brez povečane fizične aktivnosti).
4. S stimulacijo mobilizacije maščob in z zmanjšanjem mase adipozne tkiva preko perifernega delovanja na adipocite in

4. S stimulacijo mobilizacije maščob in z zmanjšanjem mase adipoznega tkiva preko perifernega delovanja na adipocite in sintezo trigliceridov.

Po tem principu lahko razdelimo tudi potencialne terapevtske tarče in učinkovine v razvoju. Pomembno se je zavedati, da lahko delovanje učinkovine iz kateregakoli razreda hitro izničimo s povečanim vnosom hrane ali z zmanjšanjem fizične aktivnosti (13).

5 Supresorji apetita oziroma zaviralci vnosa hrane:

5.1 Spojinje z delovanjem na neurotransmitorne sisteme in ionske kanale

Bupropion je aminoketon, ki je šibek zaviralec privzema noradrenalina, serotonina in dopamina. Deluje kot antidepresiv, uporabljamo ga tudi pri odvajanju od kajenja. V kliničnih raziskavah se je pokazalo, da pride pri bolnikih z depresijo ali brez nje do zmanjšanja telesne mase (14, 15). Učinki med posameznimi bolniki nihajo in zdravljenje debelosti še ni med indikacijami.

Topiramant uporabljamo kot antiepileptik. Deluje na natrijeve in kalcijeve kanale živčnih celic, poveča pretok skozi ionske kanale GABA in blokira glutamatne receptorje. V šestmesečnih kliničnih preizkušanjih je prišlo v testni skupini do zmanjšanja telesne mase v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo (16). Pokazal se je kot učinkovit pri kompulzivnem prenašanju (17). Neželeni učinki vključujejo kognitivne disfunkcije in večinoma prehodne parestezije.

Zonisamid je ravno tako antiepileptik, ki blokira natrijeve in kalcijeve kanale, ima serotoninergično in dopaminergično delovanje. V manjši raziskavi, ki je trajala 16 tednov in zajela 60 ljudi, je v kombinaciji s hipokalorično dieto dosegel boljše rezultate pri zmanjševanju telesne mase v primerjavi s placebom. (18).

Preko endokanabinoidnega sistema, ki je povezan z metabolizmom in apetitom, lahko vplivamo na številne neurotransmitorne sisteme v centralnem živčevju (glutamat, GABA in glicin, noradrenalin, serotonin, acetilholin in neuropeptide). **Rimonabant** je prvi selektivni blokator kanabinoidnih receptorjev 1 (CB1). Od številnih učinkovin, ki so trenutno v razvoju za zdravljenje debelosti, je edini, ki je uspešno zaključil III. fazo kliničnega preizkušanja. Ugodno vpliva na energijsko bilanco, vnos hrane, metabolizem glukoze in maščob ter na telesno maso. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, vrtoglavica, diareja in spremembe razpoloženja z znaki depresije (19).

5.2 Neuropeptidi in periferni peptidi

Leptin je hormon, ki nastaja v adipocitih, iz krvnega obtoka prehaja hematoencefalno bariero (HEB). Veže se na leptinske receptorje, preko katerih stimulira kaskado JAK/STAT in posreduje svoje delovanje v centralni živčni sistem (CŽS). Za nadzor kalorične bilance organizma je pomemben hipotalamus, ki preko delovanja na endokrini sistem centralnega živčevja, avtonomno živčevje in sproščanje hormonov, vpliva na vnos hrane in porabo energije. Zmanjšana aktivnost leptina v CŽS preko teh treh poti povzroči pozitivno energijsko bilanco in s tem zvečanje telesne mase. Funkcija

leptina je regulacija mase adipoznega tkiva. S povečanjem maščobnih zalog, se njegova koncentracija poveča, kar naj bi preko hipotalamusa sprožilo zmanjšan vnos in povečano porabo energije. Koncentracija leptina res korelira s količino maščobnega tkiva, vendar negativna povratna zanka pri že razviti debelosti ne deluje. Vzrok je lahko neodzivnost na leptin ali druge okoliščine, ki preglasijo učinke leptina. Logična rešitev, vnos eksogenega leptina ali leptinskih analogov ne doseže pričakovanih rezultatov (20). Kljub temu se iskanje na področju leptinskih analogov oziroma agonistov, ki bi povečali aktivnost leptinskega receptorja, pa tudi promotorjev leptina, ki povečajo periferno ekspresijo leptina, še ni ustavilo. Zelo veliko obetajo učinkovine, ki zmanjšajo neodzivnost na leptin. Eden od pristopov je tudi izboljšanje prehoda skozi hematoencefalno bariero (HEB), vendar pa trenutno še ni popolnoma jasno, kako leptin prehaja HEB (2).

Podobne učinke kot leptin izzove tudi **aksokin** (ang. *axokine*), rekombinantna oblika ciliarnega nevrotropnega dejavnika (CNTF), ki so ga preizkušali za zdravljenje amiotrofne lateralne skleroze, bolezn motoričnih nevronov. Pri testiranju je imela učinkovina le majhno nevroprotektivno delovanje, prišlo pa je do zmanjšanja telesne mase bolnikov. Pri kasnejših raziskavah so ugotovili, da imata CNTF in leptin skupni postreceptorski mehanizem. Vendar učinkovitost pri zmanjševanju telesne mase ni boljša od obstoječih farmakoterapevtskih možnosti, uporaba pa je omejena tudi zaradi nastanka protiteles (21).

Pankreasni hormon **inzulin** podobno kot leptin s pomočjo transportnega sistem prehaja HEB, se veže na receptorje v hipotalamičnih jedrih in med drugim regulira vnos hrane in telesno maso. Podobno kot pri leptinu tudi koncentracija inzulina v krvi korelira s količino maščobnega tkiva. Spojinje, ki povečajo občutljivost na inzulin in s tem izboljšajo metabolizem glukoze, hkrati pa zmanjšajo plazemsko koncentracijo inzulina, bi se lahko izkazale za zelo učinkovite pri zdravljenju debelosti, posebej pri bolnikih z diabetesom tipa 2 ali inzulinsko rezistenco. Takšno delovanje ima antidiabetik **metformin**, ki ima neodvisno od delovanja na glikemijo ugoden vpliv na presnovo lipidov in ga pogosto povezujejo tudi z zmanjšanjem telesne mase pri bolnikih (2).

Delovanje leptina se kaže tudi preko drugih sistemov v hipotalamusu (slika 1). Najpomembnejši so sistem neuropeptida Y (ang. *neuropeptide Y* - NPY) in sistem agoutiju sorodnega peptida (ang. *agouti related peptide* - AgRP), ki delujeta oreksigeno (stimulirata apetit), ter sistem proopiomelanokortina (ang. *proopiomelanocortin* - POMC) in sistem s kokainom in amfetaminom reguliranega transkripta (ang. *cocaine and amphetamine regulated transcript* - CART), ki delujeta anoreksigeno (zavirata apetit). Povečana aktivnost leptina deaktivira prva dva sistema in aktivira druga dva, posledice so zmanjšana apetit in vnos hrane ter povečana poraba energije.

Zaviranje poti NPY in AgRP ali stimulacija poti POMC in CART bi lahko preko zmanjšane apetita privedla do negativne energijske bilance (2).

NPY nastaja v hipotalamusu in je najpogostejši neuropeptid v možganih sesalcev. Opisanih je šest z G-proteinom sklopljenih receptorjev. Za regulacijo vnosa hrane in porabe energije sta najpomembnejša Y1 in Y5. Preizkušanja s strukturno raznolikimi

antagonisti receptorjev Y1 in Y5 potekajo za zdaj še na živalskih modelih debelosti, kar pa ni neposredno prenosljivo na učinkovitost pri človeku (22). Kljub temu so omenjeni receptorji med najbolj obetavnimi tarčami za zdravljenje debelosti.

Hipotalamični peptid **AgRP** nastaja v hipotalamusu in je endogeni antagonist melanokortinskih (MC) receptorjev. Receptorji MC3 in MC4 se nahajajo le v možganih. Stimulacija receptorja MC4 zmanjša apetit in vnos hrane. Mutacije tega receptorja botrujejo 0,5 do 5,8 % primerov hude debelosti. AgRP torej z vezavo na receptor MC4 prepreči delovanje α -melanocit-stimulirajočega hormona (α -MSH), kar povzroči naraščanje telesne mase. Pri glodalcih (mutirani vrsti agouti), ki imajo povečano izražanje AgRP, pa povzroči tudi povečano rumeno pigmentacijo kože, zaradi blokiranega nastajanja melanina (23). α -MSH nastane s cepitvijo **POMC**, ki nastaja, ko POMC nevrone v arkuatnem jedru stimulira leptin ali insulin. POMC nastane tudi ob delovanju drugih hipotalamičnih hormonov, nevrotansmitrov in neuropeptidov, ne nastaja pa v stanju negativne kalorične bilance.

Antagonisti AgRP, agonisti receptorja MC4, analogi α -MSH in promotorji POMC so možni pristopi iskanja učinkovine za zdravljenje debelosti v tem sistemu.

CART je neuropeptid, ki zavre vnos hrane, če ga injiciramo v ČŽS. Receptorja, preko katerega deluje, še niso odkrili.

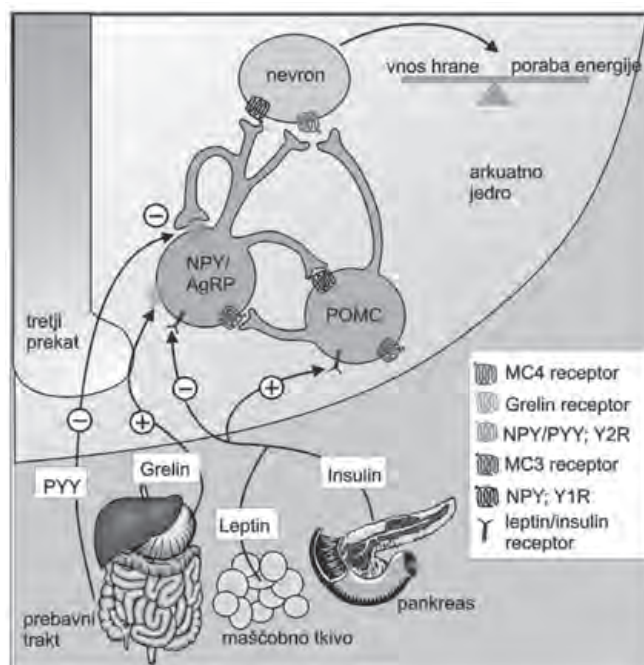
Pomembni neuropeptidi, ki vplivajo na telesno maso so še galanin, oreksin in **melanin koncentrirajoči hormon (MCH)**. Povečana ekspresija MCH pri miših sproži nastanek debelosti, medtem ko pomanjkanje receptorja MCHR1, na katerega se veže, povzroči odpornost na oreksigene učinke MCH in s tem nizko telesno maso (24).

Oreksina A in B nastaneta iz istega prekursorja in se z različnimi afinitetami vežeta na receptorja OX_1 in OX_2 . Oreksini sicer stimulirajo vnos hrane, vpleteni pa so predvsem v regulacijo budnosti in spanja (25). Miši brez gena za prekurzor oreksina ali gena za receptor OX_2 kažejo znake narkolepsije.

Galanin in galaninu podoben peptid (ang. *galanin like peptide - GALP*) v centralnem živčevju sodelujeta pri regulaciji porabe energije, vnosu hrane in reprodukciji. Injiciranje galanina v paraventricularno jedro podgan povzroči zmanjšanje oksidacije lipidov mišicah in povečano shranjevanje v adipoznem tkivu (26). Antagonisti receptorjev, na katere se vežeta, so tako zanimiva tarča (27).

Pozornost sta pritegnila še dva peptida, **kortikoliberin** (ang. *corticotropin releasing factor - CRF*), ki se veže predvsem na receptorje CRF1, in sorodni **urokordin**, ki se veže predvsem na receptorje CRF2. Oba peptida zavreta vnos hrane in pospešujeta termogenezo, vendar kot del hipotalamo-hipofizne osi delujeta tudi na številne druge fiziološke in vedenjske odzive. Uporabnosti mimetikov teh peptidov za zdravljenje debelosti še niso potrdili.

Adiponektin je hormon (protein), ki ga tvorijo adipociti. Njegova koncentracija je pri zvečani telesni masi, ateroskerozi in inzulinski rezistenci zmanjšana, kar kaže na pomembno vlogo v etiopatogenezi teh bolezni. Raziskave pri glodalcih so pokazale, da pride pri vnosu adiponektina do povečane odzivnosti na inzulin, antiaterogenega in



Slika 1: Regulacija hranjenja je kompleksen proces, ki ga nadzorujejo različni hormoni. Koncentracija leptina in inzulina v krvnem obtoku korelira s količino maščobnega tkiva. Z zaviranjem nevronov, ki sproščajo NPY (ang. *neuropeptide Y*) in AgRP (ang. *agouti related peptide*) in aktivacijo POMC (ang. *proopiomelanocortin*) nevronov v arkuatnem jedru hipotalamusa zavirata apetit. NPY in AgRP stimulirata hranjenje in POMC zavira hranjenje preko delovanja na druge nevrone. Aktivacija nevronov NPY/AgRP, ki jo lahko povzroči med drugim tudi hormon GIT grelin, zavre aktivnost POMC nevronov. Tehtnica se prevesi na stran vnosa hrane. Protein YY (PYY) je hormon, ki se postprandialno izloča iz intestinalnih celic in preko zmanjšanja aktivnosti NPY in povečanja aktivnosti POMC sistema, okrepi občutek sitosti. Delno deluje avtoinhibitorno, preko NPY receptorjev Y2R (28).

Figure 1: Appetite control is a complex process. Leptin and insulin circulate in the blood at concentration proportionate to body-fat mass. They decrease appetite by inhibiting neurons that produce the molecules NPY (neuropeptide Y) and AgRP (agouti related peptide), while stimulating POMC (proopiomelanocortin) neurons in the arcuate-nucleus region of the hypothalamus. NPY and AgRP stimulate eating and POMC inhibits eating, via other neurons. Activation of NPY/AgRP-expressing neurons inhibits POMC neurons. The gastric hormone ghrelin stimulates appetite by activating the NPY/AgRP-expressing neurons. Protein YY (PYY) released from the colon inhibits these neurons and thereby decreases appetite in part through the avtoinhibitory NPY receptor Y2R (28).

protivnetnega delovanja, hkrati pa tudi do zmanjšanja telesne mase. Tako utegne biti nadomeščanje adiponektina zanimiv pristop pri preventivi ali zdravljenju debelosti, inzulinske rezistence in diabetesa tipa 2, kar bo seveda potrebno potrditi s kliničnimi raziskavami (29). Adiponektin pa ne vpliva samo na vnos hrane, poveča naj bi tudi porabo energije, česar pri človeku še niso potrdili (30).

Vnos hrane je odvisen tudi od nevrogenih in hormonskih dejavnikov gastrointestinalnega trakta (GIT). Najbolj obetavne tarče so tako holecistokinin (ang. *Cholecystokinin* - CCK), glukagonu podoben peptid 1 (ang. *glucagone-like peptide 1* - GLP1), protein YY (PYY) in grelin (ang. *ghrelin*).

Holecistokinin nastaja v žolčniku, pankreasu in želodcu ter se koncentrira v tankem črevesu. Sprošča se kot odziv na maščobe v hrani in regulira kontrakcijo žolčnika, eksokrino sekrecijo pankreasa, praznjenje želodca in motiliteto GIT. Preko centralnega delovanja poveča občutek sitosti in zmanjša apetit. Veže se na dve vrsti receptorjev, CCK1, ki so v GIT, in CCK2, ki so v možganih. Agonisti teh receptorjev tako zavrejo praznjenje želodca in povečajo občutek sitosti preko vagalnih aferentnih signalov in s tem prekinajo vnos hrane (31).

Glukagonu soroden peptid 1 (ang. *glucagon-like peptide 1* - GLP1) je peptidni hormon prebavnega trakta, ki zavira praznjenje želodca in sproščanje glukagona, stimulira sekrecijo inzulina, poveča občutljivost za inzulin, stabilizira nivo glukoze pri bolnikih z diabetesom in poveča občutek sitosti. Analogi GLP1 so zanimive učinkovine za zdravljenje diabetesa in hkrati sredstva za hujšanje, sam GLP1 pa zaradi hitre razgradnje ni primeren. Iz slinje kuščarja gila (*Heloderma suspectum*) so izolirali močan analog eksendin-4 (ang. *exendin-4*) ali eksenatid (ang. *exenatide*), trenutno v uporabi za terapijo diabetesa (32). Derivat GLP1 s podaljšanim delovanjem je tudi liraglutid (ang. *liraglutide*), ki je v fazi kliničnega preizkušanja. Raziskave potekajo tudi na zaviralcih encima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), ki razgradi GLP1 in s tem prekine njegovo delovanje (33).

Protein YY (PYY) je hormon, ki se postprandialno izloča iz intestinalnih celic in preko zmanjšanja aktivnosti NPY in povečanja aktivnosti sistema POMC okrepi občutek sitosti. Pri debelih ljudeh je koncentracija PYY zmanjšana. 90-minutna infuzija tega hormona pri ljudeh zmanjša 24-urni vnos hrane ne glede na indeks telesne mase. Terapevtski cilj je v tem primeru povečanje aktivnosti PYY, kar lahko dosežemo z analogi PYY, eksogeno administracijo PYY ali s povečanjem endogenega sproščanja iz GIT (34).

Grelin je peptidni hormon, ki je endogeni ligand receptorja za izločanje rastnega hormona. Pri zmanjšanju vnosa hrane se izločanje tega hormona pri ljudeh in živalih poveča, kar sproži hranjenje. Deluje preko aktivacije nevronov NPY/AgRP. Visoka plazemska koncentracija grelina, ki spremlja genetsko motnjo Prader-Wilijev sindrom, je vzrok za kroničen občutek lakote in s tem povezan razvoj debelosti (35). Grelin je delno odgovoren za željo po hrani, ki nastane pri daljši kalorični restrikciji. Antagonisti grelina bi lahko bili zelo uspešno pomožno sredstvo pri zdravljenju debelosti, saj bi zmanjšali ali ublažili povečan apetit, ki je posledica zmanjšane vnosa hrane pri dietah (36).

Amilin je peptid, ki ga izločajo beta celice pankreasa. Zmanjša vnos hrane preko centralnega in perifernega mehanizma in posredno preko zmanjšanja praznjenja želodca. Pramlintid je sintezni analog za subkutani vnos, ki ga že uporabljamo za zdravljenje diabetesa tipa 1 in 2, raziskujejo pa tudi njegov vpliv na telesno maso (37,38,39).

6 Reference

1. Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410(2-3): 131-145.
2. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004; 12(8): 1197-211.
3. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006; 35(1): 93-9.
4. Wasan KM, Looije NA. Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8(2): 259-71.
5. Melnikova I, Wages D. Anti-obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(5): 369-70.
6. Dove A. Biotech weighs up the options in obesity. *Nat Biotechnol* 2001; 19(1): 25-8.
7. Zolotukhin S. Gene therapy for obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5(3): 347-57.
8. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev* 2004; 5(3): 145-51.
9. Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Foz M et al. Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6): 915-44.
10. Jandacek RJ, Woods SC. Pharmaceutical approaches to the treatment of obesity. *Drug Discov Today* 2004; 9(20): 874-80.
11. Connoley IP, Liu YL, Frost I et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999; 126(6): 1487-95.
12. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(11): 1331-9.
13. Campfield LA, Smith FJ. Leptin and other appetite suppressants. In: Hofbauer KG, Keller U, Boss O. *Pharmacotherapy of obesity*. CRC Press, 2004: 321-344.
14. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002; 10(10): 1049-56.
15. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002; 10(7): 633-41.
16. Bray GA, Hollander P, Klein S et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11(6): 722-33.
17. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 255-61.
18. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd et al. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1820-5.
19. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity,

- smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15(3): 307-15.
20. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: leptin as a therapeutic agent--trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4000-2.
 21. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA* 2003; 289(14): 1826-32.
 22. Parker E, Van Heek M, Stamford A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status. *Eur J Pharmacol* 2002; 440(2-3): 173-87.
 23. Wilczynski AM, Joseph CG, Haskell-Luevano C. Current trends in the structure-activity relationship studies of the endogenous agouti-related protein (AGRP) melanocortin receptor antagonist. *Med Res Rev* 2005; 25(5): 545-56.
 24. Marsh DJ, Weingarth DT, Novi DE et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(5): 3240-5.
 25. Burdakov D, Alexopoulos H. Metabolic state signalling through central hypocretin/orexin neurons. *J Cell Mol Med* 2005; 9(4): 795-803.
 26. Yun R, Dourmashkin JT, Hill J et al. PVN galanin increases fat storage and promotes obesity by causing muscle to utilize carbohydrate more than fat. *Peptides* 2005; 26(11): 2265-73.
 27. Konkel MJ, Lagu B, Boteju LW et al. 3-arylimino-2-indolones are potent and selective galanin GAL3 receptor antagonists. *J Med Chem* 2006; 49(13): 3757-8.
 28. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418(6898):595-7.
 29. Haluzik M. Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6(10): 988-93.
 30. Wolf G. Adiponectin: a regulator of energy homeostasis. *Nutr Rev* 2003; 61(8): 290-2.
 31. Szewczyk JR, Laudeman C. CCK1R agonists: a promising target for the pharmacological treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003; 3(8): 837-54.
 32. Mack CM, Moore CX, Jodka CM et al. Antiobesity action of peripheral exenatide (exendin-4) in rodents: effects on food intake, body weight, metabolic status and side-effect measures. *Int J Obes (Lond)* 2006; [Epub ahead of print].
 33. Gallwitz B. Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action. *Minerva Endocrinol* 2006; 31(2): 133-47.
 34. Renshaw D, Batterham RL. Peptide YY: a potential therapy for obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6(2): 171-9.
 35. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002;8(7):643-4.
 36. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005; 135(5): 1320-5.
 37. Reda TK, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res* 2002; 10(10): 1087-91.
 38. Want L. Use of pramlintide: the patient's perspective. *Diabetes Educ* 2006; 32 (3):111-118.
 39. Halford JC. Obesity drugs in clinical development. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(4): 312-8.

Induktorji citokromov P450

Induction of cytochrome P450

Rok Frlan, Marija Sollner Dolenc

Povzetek: Oksidacija je ena najpomembnejših reakcij v metabolizmu ksenobiotikov. V oksido-reduktivne procese je v I. fazi metaboličnih pretvorb vključen citokromski encimski sistem, ki kot svoje substrate prepozna tako endogene, kot tudi eksogene snovi. Vsako povečanje koncentracije posamezne izoforme citokromov ali pa njeno zmanjšanje zato bistveno prispevata k metabolizmu endogeno prisotnih snovi ter ksenobiotikov ter tako tudi zdravilnih učinkovin. Poznavanje vpliva samih ksenobiotikov na avtoindukcijo in indukcijo posameznih izoform citokromov je zato zelo pomembno. V prispevku so prikazani najpomembnejši induktorji posameznih izoform citokromov, mehanizmi, kako indukcija poteka ter pomembnost poznavanja tovrstnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami.

Ključne besede: citokromi, induktorji citokromov, interakcije med učinkovinami, biotransformacija

Abstract: Oxidation is the most important process in the biotransformation of xenobiotics. Cytochromes catalyze some of these oxido-reductive processes in the I. phase of metabolic transformations of endogenous and exogenous substances. Any increase or decrease in the concentration of cytochrome isoforms therefore has a major impact on the metabolism of endogenous substances, xenobiotics and drugs. The understanding that xenobiotics can have influence on autoinduction and induction of specific cytochrome isoforms is therefore crucial. The article discusses the most important inducers of each cytochrome isoform, the mechanism of induction and the importance of knowledge for drug interactions.

Keywords: Cytochromes, cytochrome inducers, drug interactions, biotransformation

1 Uvod

Ljudje smo v procesu evolucije razvili zelo zapleten sistem za izrabo ali odstranjevanje tujih kemičnih snovi (ksenobiotikov) iz telesa, saj le-te predstavljajo v odvisnosti od vnesenega odmerka tudi potencialno nevarnost za človeški organizem. V telo vnesene zdravilne učinkovine, lahko hlapna topila, cigaretni dim, etanol, toksini rastlinskega izvora in pesticidi v hrani so ksenobiotiki, ki so lahko organizmu nevarni. Metabolizem oziroma biotransformacija je mehanizem odstranjevanja ksenobiotikov iz telesa, ki vključuje reakcije prve faze (oksidacije, redukcije, hidrolize) in reakcije druge faze, kjer se že obstoječe funkcionalne skupine ali na novo tvorjene v reakcijah prve faze konjugirajo z različnimi polarnimi molekulami (ocetna kislina, žveplova(VI) kislina, glukuronska kislina, glicin idr.). Reakcije prve in druge faze največkrat potekajo vzporedno. Večina biotransformacijskih produktov je manj toksičnih od spojne, vnesene v telo. Nekateri med njimi pa se vseeno pretvorijo v bolj reaktivne produkte, ki lahko reagirajo s pomembnimi makromolekulami, kot so DNA in/ali proteini in tako vplivajo na celične funkcije (1).

2 Citokromi

Oksidacija je verjetno najbolj pogosta reakcija biotransformacije ksenobiotikov. Reakcije oksidacije katalizirajo tudi monooksigenaze, ki se nahajajo na endoplazmatskem retikulumu ali na notranji membrani mitohondrijev jeter in prebavnega trakta, v manjših količinah pa tudi v skoraj vseh drugih ekstrahepatičnih tkivih (predvsem pljuča, ledvice in možgani) in jih imenujemo citokromi P450 (CYP450) (2). Približno 90 % pretvorb prve faze

biotransformacije katalizirajo ravno citokromi (3). CYP450 aktivirajo molekularni kisik za oksidacijo različnih endogenih snovi (steroidi, maščobne kisline, prostaglandini, žolčne kisline) in ksenobiotikov (zdravilne učinkovine, insekticidi, kancerogeni, rastlinski toksini, onesnažila idr.). Katalizirajo več kot 40 različnih tipov reakcij in so prisotni v večini živih organizmov (4).

O biokemičnih lastnostih, izoformah in polimorfizmi citokromov smo podrobneje pisali v eni od prejšnjih števil Farmacevtskega vestnika (5).

3 Pomen induktorjev citokromov

Znano je, da lahko mnoge zdravilne učinkovine in ostali ksenobiotiki preko spremenjenega delovanja citokromov pomembno vplivajo na farmakokinetični profil učinkovin. Modulatorje citokromov lahko razdelimo na inhibitorje in induktorje. Inhibitorji zmanjšajo presnovo učinkovine z neposredno inhibicijo izoforme citokromov, s katero se omenjena učinkovina metabolizira, medtem ko induktorji posredno povečajo metabolizem učinkovine z vplivom na večjo sintezo oziroma zmanjšano razgradnjo encimov (6). Modulacija delovanja encimskih sistemov predstavlja pomemben faktor v interpretaciji učinkov kronične toksičnosti, mutageneze, karcinogeneze in različnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami. Interakcije med zdravilnimi učinkovinami niso samo zdravstveni problem, ampak predstavljajo tudi veliko finančno izgubo za farmacevtske družbe. V izogib temu FDA pri registraciji novih učinkovin zahteva identifikacijo specifične presnovne poti in opis vpliva nove učinkovine na presnovne encime.

Mnoge farmacevtske družbe zato vključijo *in vitro* testiranja možnih interakcij v telesu že v zgodnjih fazah razvoja zdravilnih učinkovin (7).

Fenomen indukcije te družine encimov je evlucijsko zelo pomemben, saj mnoge spojine pospešijo lasten metabolizem (zaradi indukcije encimov), kar naj bi bilo evlucijsko pogojeno z odstranjevanjem endogenih in eksogenih snovi iz telesa (8). Značilnost vseh citokromov je namreč nizka bazalna ekspresija v primeru odsotnosti substrata in visok nivo ekspresije po vstopu substrata v telo. Predvsem za izoforme CYP1A, CYP2B, CYP2C/H, CYP3A in CYP4A je značilna visoka inducibilnost ob prisotnosti substratov. Kljub temu pa avtoindukcija lastnega metabolizma ni značilna za vse učinkovine. Fenitoin, npr., inducira CYP3A4, vendar se metabolizira z izoformama CYP2C9/10 (9). Posledica indukcije je zato velikokrat zmanjšana jakost delovanja induktorja ali ostalih zdravilnih učinkovin oziroma njihova neaktivnost. Obstajajo pa tudi mnoge izjeme, saj imajo lahko metaboliti večjo jakost delovanja ali so bolj toksični od izhodne spojine (8). Indukcija mnogokrat pospeši pretvorbo prokancerogenov v kancerogene, npr. pri policikličnih aromatih v cigaretne dimu, halogeniranih ogljikovodikih, insekticidih itd. (10). Škodljivi učinki indukcije se kažejo tudi preko povečanega nastajanja reaktivnih kisikovih zvrsti zaradi napak v encimskem ciklusu, kar lahko vpliva na signalne poti v celici in na ostale celične funkcije. Pogostnost nastajanja prej omenjenih snovi se razlikuje med posameznimi izoformami citokromov, najpogosteje je v te procese vpletena izoforma CYP2E1 (11).

Induktorji citokromov povečujejo tudi oksidativno pretvorbo endogenih snovi, npr. hidroksiliranje androgenov, estrogenov, glukokortikoidov, vitamina D in bilirubina. Tako kajenje pri ženskah pred menopavzo povzroča hitrejši metabolizem estrogenov zaradi indukcije izoforme CYP1A1, kar povezujejo s povečanim tveganjem za osteoporozo v zgodnji menopavzi. Iz istega razloga se lahko zmanjša učinkovitost hormonske nadomestne terapije pri kadilkah v menopavzi (12, 13).

Začetek in konec indukcije sta odvisna predvsem od razpolovnega časa učinkovin. Fenobarbital ima razpolovni čas 53-118 ur in šele po enem tednu pride do zadostne akumulacije učinkovine za indukcijo encimskega sistema, medtem ko rifampin inducira encim v 1-3 dneh. Sproščeni citokromi so aktivni 2-12 dni, kar pomeni, da je pri fenobarbitalu stopnja, ki določa konec indukcije, kumulacija in eliminacija fenobarbitala, medtem ko je pri rifampinu ta faktor življenjska doba encima (14).

Induktorji pa ne vplivajo samo na regulacijo metabolizma ksenobiotikov in endogenih snovi, temveč povzročajo vrsto drugih učinkov, kot so povečana oziroma zmanjšana transkripcija številnih genov in proliferacija gladkega endoplazmatskega retikuluma. Številni preostali učinki indukcije so prikazani na sliki 1 (15, 16).

Značilno je, da se učinkovine, ki so induktorji citokromov, navadno predpisujejo v visokih odmerkih 500-1000 mg/dan in da je povečana koncentracija posameznih izoform premosorazmerna velikosti odmerka (17). Induktorji za razliko od inhibitorjev ne vplivajo neposredno na citokrome temveč posredno preko vezave na znotrajcelične receptorje. Nastali kompleksi ksenobiotik-receptor se nato v jedru vežejo na specifične dele DNA, kar povzroči povečano transkripcijo mRNA za določeno izoformo citokroma (18). Ker je

vezava na receptor reverzibilna, se povečana ekspresija za posamezno izoformo vrne na homeostazni nivo po prenehanju jemanja agonistov za prej omenjene receptorje (14).

Poznamo več različnih receptorjev za indukcijo različnih vrst citokromov, ki so predstavljeni v preglednici 1. V njej so navedeni tudi endogeni in eksogeni ligandi, ki te receptorje aktivirajo. Večina receptorjev je specifičnih za posamezno izoformo, čeprav obstajajo tudi izjeme (HNF-4 – Hepatic nuclear factor-4). Najbolj znani receptorji so AhR(Aryl hydrocarbon receptor), CAR (Constitutive androstane receptor) in PXR (Pregnane X receptor) (), ki jih bomo podrobneje predstavili v nadaljevanju.



Slika 1.: Učinki indukcije citokromskega encimskega sistema.

Figure 1: Effects of cytochrome enzymatic system induction.

Največji nabor informacij glede mehanizma indukcije citokromov je značilen za CYP1A, kjer indukcija poteka preko vezave na AhR. Induktor se po vstopu v celico veže na AhR, ki je normalno prisoten v citosolu kot heterodimerni kompleks s proteinom Hsp90. Po vezavi liganda se Hsp90 sprosti, kompleks AhR-ligand pa difundira v jedro, kjer se veže na promotor za CYP1A1/2 (8). Najbolj znani induktorji, ki delujejo preko vezave na AhR, so hetero- in policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) v cigaretne dimu in prepečenem mesu, nekatere snovi v rastlinah iz družine *Brassicaceae* (brokoli, zelje, brstični ohrovt) ter tudi dioksin. Posledica indukcije je povečanje količine izoform CYP1A1 in CYP1A2 v pljučih, jetrih, tankem črevesu in placenti (23). PAH iz cigaretne dima tudi do 3-kratno povečajo količino izoforme CYP1A2, kar vodi do povečanega očistka nekaterih substratov CYP1/2, npr. teofilina, antidepresivov (amitriptilin, klomipramin, fluvoksamin), nevroleptikov (klorpromazin in haloperidol) ter nekaterih anksiolitikov (diazepam in klordiazepoksid). PAH v prepečenem mesu povečajo lastno pretvorbo in kancerogene produkte, kar lahko vodi v večje tveganje za nastanek rakavih obolenj,

Preglednica : Jedrni receptorji v regulaciji ekspresije CYP (9, 16, 18-22).

Table 1: Nuclear receptors in CYP expression regulation (9, 16, 18-22).

CYP	Receptor	Endogeni ligand	Eksogeni ligandi
1	AhR	Bilirubin	Nekatere snovi v tobaku, križnicah in prepečenem mesu, klotrimazol, omeprazol, PAH, fenitoin, psoralen
2A	HNF-4	Ni znan	Karbamazepin, barbiturati
2B	CAR	Androstani (estrogen, progesteron, žolčne kisline)	Barbiturati, mefenitoin, fenitoin, rifampin
2C	RAR	Retinojska kislina	Retinoidi, fenitoin, rifampin, barbiturati, troglitazon, pioglitazon in rozigitazon
2D	HNF-4	Ni znan	Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, etanol, rifampin, ritonavir, hiperforin (šentjanževka)
2E	Ni znan	endogeni ketoni, maščobne kisline, retinol	Etanol, izoniazid, piridin, aceton
3A	PXR, GR	Pregnani, progesteron, glukokortikoidi, žolčne kisline	Rifampicin, deksametazon, tokoferol, paklitaksel, hiperforin, indinavir, rifampin, karbamazepin, fenitoin, rifabutin, rifampin, toglitazon, barbiturati, klotrimazol, eritromicin, glukokortikoidi, grizeofulvin, lanzoprazol, omeprazol, fenitoin, pioglitazon in rozigitazon
4	PPAR	Maščobne kisline	Klofibrat

predvsem kolorektalnega raka. Podoben učinek imajo PAH v cigaretnem dimu, kjer se iz istega vzroka poveča možnost za nastanek raka na pljučih (23).

CAR je receptor, ki je vezan v heterodimer z retinojskim X receptorjem (RXR) v citoplazmi. Fenobarbital in rifampicin aktivirata CAR in s tem inducirata svoj lastni metabolizem. Po vezavi liganda se kompleks translocira v jedro, kjer aktivira ciljne gene.

PXR je receptor, ki se v nasprotju s CAR nahaja v jedru in ima nizko bazalno aktivnost ter je, ravno tako kot CAR, visoko induciran s fenobarbitalom in drugimi derivati barbiturne kisline. Predvsem je izražen v jetih in tankem črevesu, deloma pa tudi v pljučih in ledvicah (24). Nanj se vežejo strukturno nesrodni induktorji CYP3A4 (makrolidni antibiotiki, inhibitorji proteaz, statini, antimikotiki, nekateri naravni steroidi, sintezni glukokortikoidi, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antidiabetične učinkovine, nekatere protitumorne učinkovine, fenobarbital in sorodne spojine). Ker se dobra tretjina učinkovin metabolizira prav s to izoformo, ima indukcija le-te velik vpliv na farmakoterapijo. Poleg tega PXR po vsej verjetnosti uravnava homeostazo steroidov, saj so njegovi endogeni ligandi C21 steroidi, kortikosteroidi in estrogen.

Receptorji CAR in PXR pa nimajo pomena samo pri regulaciji CYP450, ampak tudi pri regulaciji ekspresije encimov druge faze metaboličnih pretvorb (UDP-glukuroniltransferaza, dehidroepiandrosteron sulfotransferaza, hidroksisteroid sulfotransferaza, glutation S-transferaza), zato imajo mnogi induktorji citokromov učinek tudi na encime faze II (9).

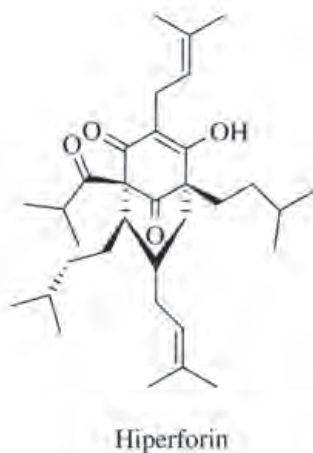
Indukcija **CYP2E1** poteka preko stabilizacije ali povečane sinteze mRNA. Značilno je, da so ligandi majhne molekule, kot so endogeni ketoni, maščobne kisline, retinol, industrijska topila (bromobenzen, viniliden klorid), zdravilne učinkovine (enfluran, izoniazid, fenilbutazon, paracetamol), etanol ter kokain (25). CYP2E1 aktivira nekatere pogosto uporabljene učinkovine do toksičnih metabolitov (npr. paracetamol). Etanol je substrat in induktor CYP2E1, kar pomeni, da inducira svoj lastni metabolizem. Alkoholiki zato kažejo povečano CYP2E1 aktivnost. To je tudi vzrok, zakaj se biotransformacija nekaterih učinkovin (fenobarbitala, tolbutamida, fenitoina), ki se metabolizirajo s to izoformo, lahko močno poveča pri alkoholikih. Vendar pa etanol deluje tudi kot inhibitor celotnega mikrosomskega sistema, kar je opazno predvsem pri akutnih zastrupitvah z etanolom. Glavni mehanizem inhibicije naj bi bilo tekmovanje za vezavo v aktivno mesto CYP450, deloma pa prihaja tudi do povečanega nastajanja NADH ob oksidaciji etanola, ki nato inhibira cikel citronske kisline in posledično do zmanjšanja koncentracije nekaterih intermediatov potrebnih za sintezo citosolnega NADPH. Zaradi inhibicije CYP2E1 in sinergističnega delovanja v CŽS se lahko učinek zdravilnih učinkovin z delovanjem na CŽS (fenobarbital) pri akutnih zastrupitvah z etanolom močno poveča. Spremembe v metabolizmu učinkovin pri alkoholikih so lahko tudi posledica drugih faktorjev, npr. podhranjenosti, in dodatkov v alkoholnih pijačah. Pri alkoholikih je zato prilagajanje terapije bolj problematično kot pri nealkoholikih. Tudi pri zdravljenih alkoholikih se lahko povprečni terapevtski odmerki nekaterih učinkovin močno razlikujejo od povprečnih terapevtskih odmerkov nealkoholikov. Znano je, da so lahko razpolovni časi varfarina, tolbutamida in difenilhidantoina tudi po nekaj tednih še

vedno zmanjšani do 50%. Ker biotransformacija preko CYP2E1 sprošča veliko reaktivnih kisikovih zvrsti, lahko indukcija vodi v oksidativni stres in posledično v hepatotoksičnost in/ali kancerogenezo (26).

Kot vidimo, ima lahko indukcija citokromskega sistema škodljiv vpliv na človeško telo ali na zdravljenje z določenimi učinkovinami, vendar v vseh primerih seveda ni tako. Tako se rifampicin in fenobarbital že zelo dolgo uporabljata za zdravljenje neonatalne holestaze in Cushingovega sindroma, vendar je bil mehanizem delovanja razkrit šele pred kratkim. Preko vezave na PXR receptorje namreč povečata biotransformacijo žolčnih kislin in imata zato hepatoprotektivno vlogo. Podoben učinek ima tudi ursodeoksiholna kislina, ki se ravno tako veže na PXR receptorje (9).

3.1 Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Pripravki iz šentjanževke *in vivo* značilno spremenijo farmakokinetiko številnih zdravilnih učinkovin. Spremenjene plazemske koncentracije nekaterih učinkovin (indinavira, ciklosporina, digoksina, amitriptilina, varfarina, metadona, takrolimusa, peroralnih kontraceptivov) so lahko posledica indukcije intestinalnega glikoproteina P ali/in intestinalnega ter hepatičnih citokromov CYP2B6 in CYP3A4. Šentjanževka ima večji efekt na učinkovine z bolj izraženim efektom prvega prehoda. Za indukcijo naj bi bil odgovoren predvsem hiperforin (slika 2). Novejše študije kažejo na to, da se hiperforin veže na hPXR in je eden najmočnejših agonistov tega receptorja (9). Indukcija postane klinično značilna šele po daljšem času (2 tedna) uživanja pripravkov iz šentjanževke. Šentjanževka vsebuje tudi mnoge druge induktorje in inhibitorje citokromskega sistema, kar je lahko odvisno od vrste in tkiva, odmerka, poti vnosa, vira droge in dolgotrajnosti zdravljenja (27). Ker se hiperforin veže na hPXR in inducira CYP3A4, lahko rečemo, da so pri vseh učinkovinah, ki so substrati za CYP3A4, možne interakcije z učinkovinami iz pripravkov šentjanževke.



Slika 2: Kemijska struktura hiperforina

Figure 2: Chemical structure of hyperforin.

3.2 Flavonoidi in indukcija citokromov

Nekateri flavonoidi v rastlinah lahko zaradi indukcije citokromov povečajo pretvorbo prokancerogenov v kancerogene. Mnogi metaboliti flavonoidov se lahko celo kovalentno vežejo na DNA, medtem ko se drugi vežejo na AhR in zato dostikrat inducirajo CYP1A1 in CYP1A2, kar je povezano s prokarcinogenim delovanjem. Pri nižjih koncentracijah delujejo flavonoidi kot antagonisti AhR pri višjih pa kot agonisti. Inhibicija z vezavo na AhR je zelo pomembna za kvercetin in kampferol, ki inhibirata ekspresijo CYP1A1 (28). Galangin, kvercetin in diosmin so tipični predstavniki induktorjev CYP1A1, medtem ko je tangeretin induktor CYP1A2 (29). Opisali smo le dve skupini spojin, ki se nahajata v različnih rastlinah in ki jih uporabljamo bodisi v zdravilne ali prehranske namene. Seveda pa obstaja še vrsta kemijsko različnih naravnih spojin, ki se nahajajo v naši vsakdanji prehrani ali zdravilnih pripravkih in ki jih uvrščamo med induktorje citokromov. Literatura najpogosteje omenja še naslednje spojine: β -ionon (v krompirju, čajevcu, eteričnih oljih številnih rastlin) safrol (muškatni orešček), evkaliptol (*Eucalyptus globulus*) (30) itd. Mogoče bi izpostavili bolj poznani evkaliptol, ki se med drugim uporablja kot ojačevalec okusa v hrani, v parfumi, ustnih vodah in v kozmetičnih pripravkih.

4 Zaključek

Sistem citokromov je udeležen v odstranjevanju različnih ksenobiotikov iz telesa. Mnoge snovi so sposobne vplivati na delovanje citokromov in zato lahko vstopajo v interakcije z zdravilnimi učinkovinami, ksenobiotiki ali s potencialnimi kancerogenimi snovmi. Za uspešno izvajanje terapije je poznavanje takšnih interakcij med učinkovinami zelo pomembno. Mnoge snovi so sposobne inhibirati ali inducirati citokrome in s tem povečajo možnost neželenih ali celo toksičnih učinkov oziroma zmanjšajo terapevtski učinek. Na metabolizem zdravilnih učinkovin lahko vplivajo tudi sestavine zdravilnih rastlin, česar se še vedno premalo zavedamo. Isto velja tudi za sestavine vsakdanje prehrane, zato postaja upoštevanje pacientovih prehranskih navad vsebolj pomembno za uspešno zdravljenje. Poznavanje interakcij zdravilnih učinkovin z drugimi učinkovinami, pripravki zdravilnih rastlin ali sestavinami prehrane je zato za zdravnika in farmacevta pomemben segment pri izvajanju zdravljenja.

5 Literatura

1. Foye's principles of medicinal chemistry, 5th ed., Williams, D. A.; Lemke, T. L. eds., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2002, 174-233.
2. Wong JM, Harper PA, Meyer LIA. Ethnic variability in the allelic distribution of human aryl hydrocarbon receptor codon 554 and assessment of variant receptor function *in vitro*. Pharmacogenetics 2001; 11(1): 66-67.
3. Lewis DVF, Dickins M. Substrate SARs in human P450s. Drug Discovery Today 2002; 7(17): 918-925.
4. Hasler JH, Estabrook R, Murray M et al. Human Cytochromes. Mol Aspects Med 1999; 20 (1-2): 1-137.
5. Frlan R, Sollner-Dolenc M. Inhibitorji citokromov. Farm Vestn 2006; 57(2): 140-145.

6. Mayhew BS, Jones DR, Hall SD. An *in vitro* model for predicting *in vivo* inhibition of cytochrome P450 3A4 by metabolic intermediate complex formation. *Drug Metab Dispos* 2000; 26(9): 1031-1037.
7. Guidance for industry. Drug metabolism/drug interaction studies in the drug development process: Studies *in Vitro*. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. 1997. <http://www.fda.org/cder/guidance/clin3.pdf>
8. Delescluse C, Lemaire G, De Sousa G, Rahmani R. Is CYP1A1 induction always related to AHR signaling pathway? *Toxicology* 2000; 153(1-3): 73-82.
9. Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 2003; 55(4): 649-637.
10. Martucci CP, Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther* 1993; 57(2-3), 237-257.
11. Morgan ET. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: why and how? *Drug Metab Dispos* 2001; 29(3): 207-212.
12. Kurahashi N, Sata F, Kasai S, et al. Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias. *Mol Hum Reprod* 2005; 11(2): 93-98.
13. Akhter MP, Lund AD, Gairola CG. Bone biomechanical property deterioration due to tobacco smoke exposure. *Calcif Tissue Int* 2005; 77(5): 319-326.
14. Dossing M, Pilsgaard H, Rasmussen B, Poulsen HE. Time course of phenobarbital and cimetidine mediated changes in hepatic drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(2): 215-222.
15. Okey AB. Enzyme induction in the cytochrome P-450 system. *Pharmacol Ther* 1990; 45(2): 241-298.
16. Waxman DJ, Azaroff L. Phenobarbital induction of cytochrome P-450 gene expression. *Biochem J* 1992; 281(Pt 3): 577-592.
17. Smith DA. Induction and drug development. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11(3): 185-189.
18. Lewis DFV, Jacobs MN, Dickins M, Lake BG. Quantitative structure-activity relationships for inducers of cytochromes P450 and nuclear receptor ligands, involved in P450 regulation with the CYP1, CYP2, CYP3 in CYP4 families. *Toxicology* 2002; 176(1-2): 51-57.
19. Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of trimethoprim and rifampin on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2C8 substrate rosiglitazone. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(3): 239-249.
20. Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, et al. *In vivo* modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(4): 401-411.
21. Baker GB, Fang J, Sinha S, et al. Metabolic drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22(2): 325-333.
22. Sahi J, Black CB, Hamilton GA, et al. Comparative effects of thiazolidinediones on *in vitro* P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(4): 439-446.
23. Marchand LL, Hankin JH, Pierce LM, et al. Well-done red meat, metabolic phenotypes and colorectal cancer in Hawaii. *Mutat Res* 2002; 506-507: 205-214.
24. LeCluyse EL. Pregnane X receptor: molecular basis for species differences in CYP3A induction by xenobiotics. *Chem Biol Interact* 2001; 134(3): 283-289.
25. Chien JY, Thummel KE, Slattery JT. Pharmacokinetic consequences of induction of CYP2E1 by ligand stabilization. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(10): 1165-1175.
26. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 36(3-4): 511-529.
27. Zhou S, Pan S.-Q, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2): 262-276.
28. Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139(1): 1-21.
29. Galati G, O'Brien P. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolic significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(3): 287-303.
30. a) Ronis MJ, Rowlands JC, Hakkak R, Badger TM. Inducibility of hepatic CYP1A enzymes by 3-methylcholanthrene and isosafrole differs in male rats fed diets containing casein, soy protein isolate or whey from conception to adulthood. *J Nutr* 2001; 131(4): 1180-1188. b) Murray M, Reidy GF. Selectivity in the inhibition of mammalian cytochromes P-450 by chemical agents. *Pharmacol Rev* 1990; 42(2): 85-101.

Kako prepoznati ščitnično bolezen?

Simona Gaberšček, Katja Zaletel

Uvod

Najpogostejše bolezni ščitnice so difuzna in nodozna golša, avtoimunska bolezen ščitnice ter avtonomno tkivo v ščitnici. Pojavljajo se predvsem pri družinsko obremenjenih posameznikih in ženskah, saj ima avtoimunska bolezen ščitnice približno tretjina žensk nad 50. letom. Ščitnična bolezen lahko povzroča lokalne težave v vratu, kadar je žleza povečana, ali spekter raznolikih težav, kadar je delovanje žleze zmanjšano (hipotiroza) ali povečano (hipertiroza). Bolnik ima običajno izražene le posamezne simptome in znake, zato je ščitnična bolezen pogosto prikrita in je njeno prepoznavanje težavno.

Golša

O golši govorimo, kadar je ščitnica samo povečana, deluje pa normalno. Difuzna golša je povečana enakomerno, nodozna pa vsebuje enega ali več vozličev. Golša je zelo pogosta ščitnična bolezen. Vozličje so našli kar pri 30 do 50% ljudi, ki so jim opravili ultrazvok ščitnice. Veliko je majhnih, ki jih klinično ne opazimo, ampak so vidni samo s pomočjo ultrazvoka. Samo 5% nodusov je malignih (1). Iskanje raka v ščitnici je zato zelo zahtevno opravilo. V ambulantni za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino odkrijemo letno 200 bolnikov z difuzno golšo in 600 do 700 bolnikov z nodozno golšo, kar je približno polovica vseh primerov v Sloveniji. V Sloveniji odkrijemo letno 100 novih primerov raka ščitnice.

Prepoznavanje golše pred pregledom pri tirologu

Kako ugotovimo, da imamo golšo? Pogosto sami opazimo ali zatipamo oteklino na sprednjem spodnjem delu vratu, lahko pa jo opazijo svojci, sodelavci, osebni zdravnik ali nekdo drug. Ker je eden od vzrokov za nastanek golše genetska predispozicija, moramo biti bolj pozorni, če imamo v družini bolnika z golšo (2). Zlasti resno moramo opredeliti morebitne bezgavke na vratu, saj so lahko prvi znak raka ščitnice.

Povečana ščitnica povzroča predvsem težave lokalno na vratu – tiščanje, občutek tujka. Če golša stisne sapnik, se lahko pojavi oteženo dihanje, najprej pri naporu, kasneje tudi v mirovanju. Če je sapnik zaradi golše zelo zožen, lahko pri vdihu slišimo piskanje, ki ga imenujemo stridor. Včasih zaradi zelo povečane ščitnice nabreknejo tudi vene na vratu, ker je moten odtok krvi.

Opredeleitev golše pri tirologu

S kliničnim pregledom opredelimo velikost ščitnice z opazovanjem (inspekcijo) in tipanjem (palpacijo). Opredeleimo tudi delovanje ščitnice z merjenjem nivoja tirotropina (TSH) in po potrebi ščitničnih

hormonov. Pri vsakem bolniku ob prvem pregledu opravimo ultrazvok ščitnice. Izmerimo velikost žleze, ocenimo njeno strukturo, poiščemo morebitne vozličje in izmerimo njihovo velikost. Za scintigrafijo ščitnice se odločimo, kadar v žlezi odkrijemo večje vozličje. Pri tej preiskavi bolniku vbrizgamo v veno Tc^{99m}-pertehnetat (tehnecijev pertehnetat), ki podobno kot jod prehaja v ščitnico, ima pa kratek razpolovni čas. Izsevane žarke gama ujame posebna kamera, signale pa nato pretvori v sliko. S tem pridobimo informacijo o naravi vozličja – ali je »topel« oziroma »vroč«, kar pomeni, da običajno izloča prekomerne količine ščitničnih hormonov in ni sumljiv za rak ščitnice, lahko pa je »hladen«. Ti so bolj sumljivi za rak ščitnice in jih običajno punktiram. S pomočjo ultrazvoka s tanko iglo vzamemo vzorček iz nodusa. Citolog ga pogleda pod mikroskopom in pove, ali je sumljiv ali ne. Od velikosti golše in narave vozličja je odvisno zdravljenje (3).

Hipotiroza

Hipotiroza oziroma stanje nezadostne preskrbe organizma s ščitničnimi hormoni je lahko posledica različnih bolezni, pa tudi zdravljenja drugih ščitničnih bolezni. Najpogostejši vzroki hipotiroze so Hashimotov tiroiditis (avtoimunska bolezen ščitnice), stanje po operaciji ščitnice, stanje po zdravljenju z radioaktivnim jodom, prekomerni vnos joda (amiodaron), kongenitalna motnja delovanja ščitnice. Klinična slika hipotiroze ni odvisna od vzroka, ampak od starosti bolnika, hitrosti nastanka hipotiroze in prisotnosti drugih bolezni. Hipotiroza je lahko latentna, ko je koncentracija ščitničnih hormonov še normalna, TSH pa je zvišan, ali manifestna, ko je zvišana koncentracija TSH, prosti ščitnični hormoni pa so znižani.

Prepoznavanje hipotiroze pred pregledom pri tirologu

Prepoznavanje hipotiroze je zelo težavno, ker se simptomi in znaki običajno razvijejo počasi, podobni so znakom staranja in odvisni od stopnje hipotiroze. Bolniki najpogosteje navajajo utrujenost, zaspanost, brezvoljnost, slabšo fizično in psihično zmogljivost, znake depresije, suho kožo, hripavost, zmanjšano potenje, porast telesne teže, zmanjšan apetit, zaprtje, motnje menstrualnega ciklusa, bolečine v sklepih, mravljinčenje, slabše prenašajo mraz. Opazimo lahko, da se počasneje premikajo, počasneje govorijo, so hripavi, težje izgovarjajo besede. Nekateri bolniki imajo povečano ščitnico. Koža je bleda, suha, groba, lahko se celo lušči, je hladna, zadebeljena (4). Lasje so suhi in lomljivi, izpadajo, izpade lahko zadnja tretjina obrvi. Nohti so motni, raskavi, lomljivi. Srčna akcija je upočasnjena (5). Pri nekaterih se zviša diastolični krvni tlak. Pogosto imajo zvišan holesterol. Težave z dihanjem imajo bolniki s hudo obliko

hipotiroze in pridruženo debelostjo. Nekateri težje požirajo. Imajo lahko anemijo. Nekaterim se podaljša čas krvavitve. Tudi menstrualne krvavitve so običajno močnejše. Mišice so oslabele, pojavljajo se krči, bolečine. Pogosteje imajo sindrom karpalnega kanala. Pogosta je naglušnost. Zmanjšani so pozornost, kratkotrajni spomin, razumevanje, abstraktno mišljenje, koncentracija (6). Bolniki so letargični, zaspani. Z zdravljenjem simptomi in znaki hipotiroze izzvenijo.

Prepoznavanje hipotiroze pri tirologu

Stopnjo hipotiroze opredelimo s kliničnim pregledom in laboratorijskimi izvidi TSH in ščitničnih hormonov. Vzrok hipotiroze opredelimo s pomočjo ultrazvoka ščitnice in merjenja serumskega nivoja protiteles.

Hipertiroza

Z izrazom hipertiroza označujemo sklop bolezenskih simptomov in znakov, ki nastanejo zaradi izpostavljenosti tkiv in organov prekomerni koncentraciji ščitničnih hormonov. Najpogostejša vzroka hipertiroze sta bazedovka (avtoimunska bolezen ščitnice) in avtonomno tkivo v ščitnici. Pogosti vzroki so še Hashimotov tiroiditis (avtoimunska bolezen ščitnice), poporodni tiroiditis, virusno vnetje ščitnice (ali subakutni tiroiditis) ter obremenitev z jodom v sklopu zdravljenja z amiodaronom ali po aplikaciji rentgenskih kontrastnih sredstev. Redkeje pa srečamo bolnike z iatrogeno hipertirozo ob prevelikih odmerkih preparatov L-tiroksina ali bolnike s sekundarno hipertirozo zaradi čezmernega izločanja TSH iz adenoma hipofize (7).

Za hipertirozo je značilno, da so pospešeni številni celični metabolni procesi, ki jih uravnavajo ščitnični hormoni. Posamezne klinične manifestacije so zato raznolike, nespecifične in pogosto težko prepoznavne. Na možnost hipertiroze običajno pomislimo šele ob kombinaciji različnih simptomov in znakov. Njihova pogostost in jakost je odvisna od starosti bolnika, trajanja in stopnje hipertiroze, pridruženih boleznih ter zdravil, ki jih bolnik že jemlje. Starejši imajo pogosteje težave s srcem in manj simptomov simpatične aktivacije, kot sta nervoza ali tresenje. Hipertiroza, ki je blaga in se razvije počasi, povzroča manj simptomov kot huda hipertiroza ali hipertiroza, ki se razvije hitro. Pri srčnem bolniku je pogosto vodilna težava poslabšanje kardialnih simptomov. Nekatera zdravila, kot na primer beta blokatorji, pa lahko prikrivajo težave s srcem in zmanjšajo simptome simpatične aktivacije.

Prepoznavanje hipertiroze pred pregledom pri tirologu

Bolniki s hipertirozo običajno navajajo nervozo, utujenost, nespečnost, motnje koncentracije in poslabšanje telesne zmogljivosti. Pogosto imajo občutek močnega, prehitrega ali neenakomernega bitja srca. Nekateri se tresejo, prekomerno potijo ter slabše prenašajo vročino, nekateri opažajo močnejše izpadanje las. Lahko hujšajo ob normalnem ali povečanem apetitu, ali imajo pospešeno prebavo. Ob pogovoru z bolnikom lahko zaznamo nemir in fin tremor rok, koža pa je običajno topla in vlažna. Srčna akcija je običajno pospešena, 5 – 10% predvsem starejših bolnikov pa ima atrijsko fibrilacijo. Hipertiroza poslabša srčno popuščanje in simptome koronarne bolezni. Sistolni krvni tlak je pri nekaterih višji, diastolčni pa nižji. Ženske imajo včasih

motnje menstruacijskega ciklusa, lahko je zmanjšana zmožnost zanositve. Dolgotrajna hipertiroza povzroči tudi zmanjšanje kostne gostote, ki pa se izboljša ob zdravljenju ščitnične bolezni. Bolniki s simptomi hipertiroze imajo pogosto vidno ali tipno povečano ščitnico, ki povzroča pri nekaterih občutek tiščanja ali tujka v vratu (8, 9).

Prepoznavanje hipertiroze pri tirologu

Stopnjo hipertiroze opredelimo s kliničnim pregledom in laboratorijsko določitvijo TSH, ki je značilno znižan ob normalnih ali zvišanih ščitničnih hormonih. Za opredelitev vzroka hipertiroze je potrebna določitev serumske koncentracije ščitničnih protiteles ter ultrazvočna ocena morfološke ščitnice, ki jo lahko dopolnimo z dopplersko oceno pretoka krvi skozi ščitnico. Ob sumu na avtonomno tkivo v ščitnici ali obremenitev z jodom opravimo še scintigrafijo ščitnice s Tc^{99m}, ki nam pomaga pri oceni funkcije ščitničnega tkiva.

Druge manifestacije ščitničnih bolezni

Pri bolnikih z bazedovko je poleg hipertiroze in golše pomembna manifestacija endokrini orbitopatija. To je očesna prizadetost, ki nastane zaradi vnetja za očmi v sklopu avtoimunskega odziva, in jo lahko opazimo pri polovici bolnikov. Zanj je značilno otekanje okrog oči in izbuljenost zrkel, bolnik pa običajno navaja močnejše solzenje, občutek peska ter tiščanje ali celo bolečine za očmi. S pravočasnim prepoznavanjem in zdravljenjem moramo preprečiti napredovanje bolezni s pojavom dvojnih slik ali celo poslabšanjem vida (10, 11). Redka manifestacija bazedovke je tiroidna dermopatija ali zadebelitev kože na sprednji strani goleni, ki pa bolniku običajno ne povzroča težav (12).

Pojav bolečine spredaj spodaj v vratu pri požiranju in na otip, ki jo spremlja oteklina, je lahko znak virusnega vnetja ščitnice ali krvavitve v ščitnico. Tak bolnik potrebuje čim prej obravnavo pri tirologu (13).

Zaključek

Na ščitnično bolezen lahko pomislimo, kadar že ob pogovoru z bolnikom opazimo oteklino spredaj spodaj v vratu, bolnik pa navaja lokalne težave. Lokalne težave brez golše seveda najverjetneje ne pomenijo ščitnične bolezni, pomislimo pa lahko na kronično vnetje žrela, refluksno bolezen ali zgolj psihogeno pogojene občutke. Prepoznavanje hipotiroze in hipertiroze na žalost ni enostavno, saj so simptomi in znaki nespecifični, klinična slika pa običajno ni v celoti izražena. Utrujenost in slabša zmogljivost se na primer lahko pojavita pri hipotirozi ali hipertirozi, pa tudi pri anemiji, depresiji, srčno-žilnih in živčno-mišičnih boleznih ali boleznih dihal, lahko pa sta le odraz preobremenjenosti ob prehitrem vsakdanjem tempu. Prekomerna telesna teža je problem današnjega časa, vendar je hipotiroza le redko vzrok. Kadičci imajo pogosteje globok, hripav glas in suho kožo, a je pri večini delovanje ščitnice povsem normalno. Znojenje, nespečnost, navale vročine in razbijanje srca zazna večina žensk v menopavzalnem obdobju, tudi če niso hipertirotične. Po drugi strani bolnik z blago hipotirozo ali hipertirozo pogosto svojih težav niti ne zazna, motnjo delovanja ščitnice pa odkrije naključna določitev TSH. Kadar ob kombinaciji simptomov in znakov pomislimo na možnost ščitnične bolezni, lahko enostavna določitev TSH ta sum potrdi ali

ovrže. Vsak bolnik z golšo ali patološkimi izvidi TSH in ščitničnih hormonov pa potrebuje pregled pri tirologu.

Literatura

1. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
2. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12: 879-888.
3. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 102-132.
4. Safer JD. The skin and connective tissue in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 769-773.
5. Klein IL. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 774-780.
6. Whybrow PC, Bauer M. Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 842-849.
7. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 453-455.
8. Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B. *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie.* Berlin: Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 1999: 39-114.
9. Pirnat E. Prepoznavanje ščitničnih bolezni. In: Gaberšček S, Zaletel K. *Bolezni ščitnice, podiplomska šola za zdravnike.* Slovensko združenje za nuklearno medicino, 2007: 9-13.
10. Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Gaberšček S, Zaletel K. *Bolezni ščitnice, podiplomska šola za zdravnike.* Slovensko združenje za nuklearno medicino, 2007: 37-40.
11. Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 474-487.
12. Fatourechi V. Localized myxedema and Thyroid acropachy. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 488-499.
13. Molnar Novak H. Boleča ščitnica. In: Gaberšček S, Zaletel K. *Bolezni ščitnice, podiplomska šola za zdravnike.* Slovensko združenje za nuklearno medicino, 2007: 55-58.

Zdravljenje z radiojodom

Edvard Pirnat

Uvod

V medicini izotope joda uporabljamo praktično že od njihovega odkritja v štiridesetih letih dvajsetega stoletja (1). Za diagnostiko bolezni ščitnice „in vivo“ uporabljamo ^{123}I in ^{131}I , za „in vitro“ diagnostiko ^{125}I , za zdravljenje bolezni ščitnice pa ^{131}I . Uporaba ^{131}I povsod po svetu in tudi pri nas narašča (2). Aktivne folikularne celice ščitnice prenašajo jodid in podobne anione proti elektrokemijskemu gradientu iz krvi v celice preko Na^+/I^- simporterja, kar omogoča uporabo ^{131}I za zdravljenje bolezni ščitnice. ^{131}I apliciramo per os v obliki kapsul. Po zaužitju se naglo in popolnoma absorbira iz prebavil, nakopiči v aktivnih folikularnih ščitničnih celicah, kjer se tudi oksidira in organificira. Ob razpadu v več kot 90% oddaja žarke β , ki imajo v tkivu doseg nekaj mm. Približno 10% je žarkov γ z dosegom nekaj metrov. Sevanje povzroči propad ščitničnih celic, zmanjšata se sinteza in izločanje ščitničnih hormonov in hipertiroza izzveni (3). Zaradi fibroze ščitničnega tkiva pa se izdatno zmanjša tudi volumen ščitnice (4). Učinek zdravljenja je odvisen od energije, ki jo ^{131}I pri svojem razpadu preda tkivu, kar imenujemo prejeta doza sevanja. Uspeh zdravljenja z ^{131}I se pokaže 6 do 8 tednov po aplikaciji.

Indikacije in kontraindikacije za ^{131}I

Indikacije za uporabo ^{131}I so:

- hipertiroza zaradi avtonomnega tkiva ščitnice,
- bazedovka (avtoimunska hipertiroza),
- evtirotična difuzna in nodozna golša (5),

^{131}I uporabljamo tudi pri zdravljenju diferenciranega karcinoma ščitnice (po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji). Pri hipertirozi zaradi avtonomnega tkiva ščitnice in bazedovke želimo s ^{131}I trajno odpraviti hipertirozo. Namen zdravljenja difuzne in nodozne evtirotične golše je zmanjšanje golše, pri diferenciranih karcinomih ščitnice pa želimo uničiti vse ščitnične celice in tako preprečiti ponovitev bolezni. V prispevku se bom omejil na uporabo ^{131}I pri zdravljenju benignih bolezni ščitnice.

Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z ^{131}I sta *nosečnost* in *dojenje* (5), ker ^{131}I prehaja skozi placento, izloča se tudi v materino mleko. Lahko je teratogen ali povzroči hipotirozo pri plodu, oziroma otroku. ^{131}I ne apliciramo, kadar ščitnica joda ne kopiči. Najpogostejši vzrok za to so nekatera zdravila, ki vsebujejo velike količine joda (npr. amiodaron) in RTG kontrastna sredstva, redkeje polivitaminski preparati, ki vsebujejo tudi jod, oziroma hrana, bogata z jodom. Pred aplikacijo terapevtskega odmerka ^{131}I zato vedno opravimo test kopičenja majhne testne aktivnosti ^{131}I . Bolnik zaužije 3,7 MBq ^{131}I , po določenem času – navadno 2 ali 4 in 24 urah, pa opredelimo delež izotopa, ki se je nabral v ščitnici. Starost bolnika ni zadržek za

zdravljenje z ^{131}I , tako, da ^{131}I lahko varno apliciramo tudi starejšim otrokom.

O **avtonomnem tkivu** govorimo, kadar del ščitnice deluje neodvisno od regulacijskih mehanizmov. Kadar imamo v žlezi le eno področje, ki deluje samostojno, govorimo o solitarnem avtonomnem gomolju. Če je takih področij več, gre za multifokalno ali diseminirano avtonomno tkivo. Vzrok za razvoj avtonomnega tkiva je mutacija gena za TSH receptor ali G protein in pojav klonalnih celic, ki delujejo avtonomno (6). Bolezen je pogostejša na področjih s pomanjkanjem joda v prehrani, kamor je do nedavnega sodila tudi Slovenija. Incidenca bolezni pri nas v zadnjih letih pada in znaša okoli 20/100.000 prebivalcev. Za bolezen je značilna golša, ki je lahko difuzna ali nodozna. Funkcijsko stanje ščitnice je odvisno od volumna in aktivnosti avtonomnega tkiva, preskrbe z jodom in starosti bolnika. Ščitnica lahko deluje normalno lahko pa je prisotna latentna (klinično nezaznavna) ali manifestna hipertiroza. Navadno traja vrsto let, da se razvije hipertiroza. Posebej pri starejših bolnikih se pogosto pojavijo samo posamezni simptomi in znaki hipertiroze, t.i. oligosimptomatska oblika bolezni. Najpogosteje se pojavijo motnje srčnega ritma, posebej atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, hujšanje, nemir, čustvena labilnost. Poleg kliničnega pregleda, ultrazvoka ščitnice in laboratorijskih preiskav je za diagnozo najpomembnejša scintigrafija ščitnice, na kateri je avtonomno tkivo vedno hiperfunkcijsko, kar nam omogoča učinkovito uporabo ^{131}I pri zdravljenju (6,7). Zdravljenje s tirostatiki pri teh bolnikih ne privede do trajne remisije. V veliki večini primerov je nepotrebno, oziroma celo kontraindicirano, ker povzroči normalizacijo TSH, reaktivacijo zdravega ščitničnega tkiva in lahko onemogoči učinkovito aplikacijo ^{131}I . Pri nas za zdravljenje hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva uporabljamo 740 do 925 MBq ^{131}I . Učinek zdravljenja ocenjujemo tri mesece po aplikaciji. Pri približno 90% bolnikov je delovanje ščitnice tri mesece po aplikaciji ^{131}I normalno, pri ostalih pa je potrebna ponovna aplikacija ^{131}I , navadno šest mesecev po prvi. Pri 2 do 5% bolnikov se po aplikaciji ^{131}I pojavi bazedovka s protitelesi proti TSH receptorju (TSI), kar lahko poslabša hipertirozo. Posebej rizični so bolniki, ki imajo že pred aplikacijo ^{131}I prisotna protitelesa proti tiroksinperoksidazi (antiTPO) (8). Bolnike, ki so prejeli ^{131}I , je potrebno spremljati klinično in laboratorijsko, ker se lahko pojavi hipotiroza. Svetujemo določitev TSH pri izbranem zdravniku, enkrat letno. Zgodnja hipotiroza je odvisna od prejete doze, kasneje pa incidenca narašča približno 3% letno (9), po petih letih je hipotirozičnih približno 15% bolnikov.

Bazedovka (avtoimunska hipertiroza) je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero so značilna protitelesa proti TSH receptorju TSI, ki se podobno kot TSH vežejo na receptor na membrani tirocitov. Povzročijo hipertrofijo in hiperplazijo ščitničnih celic, kar poveča volumen ščitnice in pojavi se golša. Trajno se poveča tudi proizvodnja in izločanje ščitničnih hormonov s hipertirozo (10). Izraženost klinične

slike je odvisna od serumske koncentracije ščitničnih hormonov, od trajanja bolezni in od starosti bolnika. Pri več kot polovici bolnikov se pojavijo nemir, napetost, nervoza, utrujenost, pospešen srčni utrip oziroma palpitacije, slabo prenašanje vročine in hujšanje. Pri starejših bolnikih se pogosto pojavita srčno popuščanje in atrijska fibrilacija. Pri približno polovici bolnikov se pojavita tudi očesna prizadetost ali endokrina oftalmopatija (EO)(10). Gre za vnetne spremembe na zunanjih očesnih mišicah in tkivom za orbito. Bolniki navajajo fotofobijo, občutek peska v očeh, solzenje, otekanje, včasih bolečino za zrkli ali celo dvojni vid. Klinično pa najdemo retrakcijo trepalnic, eksoftalmus, periorbitalne edeme, konjunktivalno draženje, hemozo veznice in pri hujših oblikah moteno motoriko zrkla ter oslabljen vid. Kadilci so posebej ogroženi za razvoj EO. Bazedovko pričnemo zdraviti s tirostatiki (tiamazol, propiltiouracil). Pri večini bolnikov po približno enem letu zdravljenja dosežemo remisijo bolezni. Bolezen se ponovi pri več kot 70% bolnikov. V tem primeru se odločamo za aplikacijo ^{131}I , ali tiroidektomijo. Posamezni centri za zdravljenje bolezni ščitnice se med seboj zelo razlikujejo glede na to, kdaj v poteku bolezni, in kakšne aktivnosti ^{131}I aplicirajo. Izkušnje preteklih desetletij so pokazale, da uporaba majhnih aktivnosti ^{131}I (37 do 110 MBq), s katerimi so želeli doseči normalno delovanje ščitnice, ni bila uspešna. Zelo velik je bil delež bolnikov, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje ponoviti, ker so ostali po aplikaciji ^{131}I še vedno hipertirotični. Danes hipertirozo zdravimo z enkratno aplikacijo radiojoda. Zdravljenje je uspešno, kadar je bolnik šest mesecev po aplikaciji ^{131}I hipotirotičen ali eutirotičen. Hipotiroza je pričakovani izid zdravljenja (11,12). Uspeh zdravljenja z ^{131}I je odvisen od absorbirane doze (AD) sevanja, to je energije, ki jo izotop odda v tkivo. Enota za AD je Gy (J/kg). AD je odvisna od aplicirane aktivnosti ^{131}I (Bq), mase tkiva, v katerem razpada (volumen ščitnice), sposobnosti žleze za privzem ^{131}I , to je deleža aplicirane aktivnosti, ki se nabere v žlezi in od časa, v katerem izotop v žlezi razpada. Rezultati nemških multicentričnih prospektivnih kliničnih raziskav so pokazali, da je uspeh terapije pri prejeti dozi 200 Gy približno 80% (13). Ponekod računajo aplicirano aktivnost po različnih formulah, drugje pa aplicirajo v naprej določene aktivnosti. Uspeh zdravljenja pri uporabi individualno izračunanih in fiksnih v naprej določenih aktivnosti je primerljiv (14). Računanje individualne aplicirane aktivnosti je zamudno in drago, uspeha zdravljenja pa ne izboljša, zato v večini centrov bolnikom z bazedovko aplicirajo v naprej določene aktivnosti. Pri nas je to 555 do 925 MBq, glede na velikost golše. Dolga leta je veljalo prepričanje, da aplikacija ^{131}I lahko poslabša hipertirozo in celo privede do tirotoksične krize. Zato so pred aplikacijo ^{131}I priporočali zdravljenje s tirostatiki (5). Rezultati prospektivnih kliničnih študij so pokazali, da se ravni ščitničnih hormonov po aplikaciji ne zvišajo, ampak že po nekaj dneh statistično značilno znižajo (15,16). Predhodno zdravljenje s tirostatiki zato pri večini bolnikov ni potrebno. Na drugi strani lahko predhodno zdravljenje s tirostatiki zmanjša uspeh zdravljenja z ^{131}I (17), zato je potrebno tiamazol ukiniti vsaj nekaj dni, propiltiouracil pa verjetno celo par tednov pred aplikacijo ^{131}I . Odprto ostaja tudi vprašanje ali lahko aplikacija ^{131}I poslabša EO? Glede na podatke kliničnih študij do poslabšanja EO ne pride, če bolniki ob aplikaciji ^{131}I prejmejo tudi kortikosteroide (18). EO se po aplikaciji ^{131}I lahko poslabša pri kadilcih in bolnikih, pri katerih se po aplikaciji pojavi hipotiroza, ki ni ustrezno zdravljena (19). Vsekakor je potrebno tudi bolnike z bazedovko po zdravljenju z ^{131}I spremljati.

O **evtirotični golši** govorimo, kadar je ščitnica povečana, delovanje pa normalno. Pri difuzni golši je ščitnica povečana in zadebeljena v celoti, pri nodozni golši pa so v povečani ščitnici prisotni gomolji ali nodusi. Poleg genetske predispozicije je najpomembnejši dejavnik za razvoj golše pomanjkanje joda (20). Manj pomembni dejavniki so kajenje, ki zviša koncentracijo tiocianata v serumu in zniža vstop jodida v ščitnične celice, nekatera zdravila in goitrogeni v hrani. Včasih so za zdravljenje golše uporabljali L-tiroksin. Cilj takega zdravljenja je bil znižati raven TSH in preprečiti rast, oziroma zmanjšati velikost golše. Le pri 30 do 58% bolnikov so po zdravljenju z L-tiroksinom ugotovili statistično značilno zmanjšanje volumna ščitnice, opazili pa so stranske učinke, kot sta osteopenija in motnje srčnega ritma (20). Danes zdravljenja evtirotične golše z L-tiroksinom pri veliki večini bolnikov ne uporabljamo več. Kirurška resekcija ščitnice je najbolj učinkovit način za zmanjšanje volumna ščitnice, indicirana pa je tudi pri sumu na karcinom ščitnice. Glavna stranska učinka sta pareza povratnega živca in hipoparatiroidizem, ki se kljub najboljši operativni tehniki pojavita pri 1 do 2% operiranih. V zadnjih 20 letih postopoma narašča uporaba ^{131}I za zmanjšanje volumna ščitnice pri bolnikih z evtirotično golšo. Zdravljenje z ^{131}I je posebej primerno za starejše bolnike in bolnike, pri katerih je operativni poseg rizičen. Zmanjšanje volumna je premo sorazmerno z aplicirano aktivnostjo ^{131}I , in obratno sorazmerno z velikostjo golše. Pri velikih, multinodoznih golšah so v žlezi pogostejše cistične in fibrotične spremembe, kar zmanjšuje učinkovitost zdravljenja z ^{131}I . Velikost golše se po aplikaciji ^{131}I zmanjša za približno 50% (21). V večini centrov aplicirajo 3,7 do 5,5 MBq ^{131}I na gram ščitničnega tkiva, glede na velikost golše in delež kopičenja ^{131}I v ščitnici. Pri velikih golšah, ki relativno slabo kopičijo izotop, je včasih potrebno aplicirati tudi 2000 do 3000 MBq ^{131}I , kar je dokaj velika sevalna obremenitev za bolnika in osebo. Da bi povečali delež kopičenja ^{131}I v ščitnici, zvečali prejeto dozo sevanja in s tem večje zmanjšanje volumna ščitnice, so za zdravljenje evtirotičnih golš v zadnjem času pričeli uporabljati rekombinantni TSH. Z uporabo rekombinantnega TSH so pri enakih apliciranih aktivnostih dosegli od 35 do 50% večje zmanjšanje volumna ščitnice, kot v kontrolni skupini, ki rekombinantnega TSH ni prejela (22). Na drugi strani pa so po uporabi rekombinantnega TSH pri nekaterih bolnikih opazili prehodno povečanje volumna ščitnice in zvišanje ravni ščitničnih hormonov z znaki hipertiroze. Pri bolnikih z velikimi golšami, še posebej pri golšah, ki povzročajo kompresijske znake, je pri uporabi rekombinantnega TSH potrebna previdnost. Vsekakor so potrebne kontrolirane prospektivne klinične študije, ki bodo opredelile učinkovitost in varnost uporabe rekombinantnega TSH pri zdravljenju evtirotičnih golš z ^{131}I .

Stranski učinki in riziki zdravljenja z ^{131}I

V prvih 14 dneh po aplikaciji ^{131}I se pri približno 5% bolnikov pojavi radiacijski tiroiditis, ki se kaže kor tiščanje, oziroma blaga bolečina v vratu. Lahko se pojavi tudi blago povišana telesna temperatura. V večini primerov izzveni spontano, včasih je potrebno zdravljenje z analgetiki, redko s kortikosteroidi. Aplikacija ^{131}I ne povzroči poslabšanja hipertiroze, oziroma tirotoksične krize, temveč se ravni ščitničnih hormonov statistično značilno znižajo že po nekaj dneh.

V velikih epidemioloških študijah opravljenih v ZDA in Skandinaviji, ki so zajele več desetisoč bolnikov, ki so jih spremljali od 10 do 20 let, povezave med aplikacijo ^{131}I in umrljivostjo zaradi raka niso našli (23). Nekoliko večja je bila zboleznost za malignimi boleznimi nasploh, kar pa so pripisali večjemu številu kadičev med bolniki s hipertirozo (24).

Po aplikaciji ^{131}I se hipotiroza pojavi skoraj vedno, če bolnike spremljamo dovolj dolgo. Pri bolnikih, ki zaradi hipertiroze prejmejo ^{131}I , hipotiroze danes ne smatramo kot stranski učinek, ampak kot pričakovani izhod zdravljenja. Ocenjeni rizik za genetske abnormalnosti pri bolnikih, zdravljenih z ^{131}I je 0,003%, kar praktično pomeni, da ^{131}I ne vpliva škodljivo na potomstvo. Kljub temu bolnikom odsvetujemo nosečnost prvih 6 mesecev po aplikaciji ^{131}I . Države se med seboj nekoliko razlikujejo glede aktivnosti ^{131}I , ki se jih lahko aplicira ambulantno. Pri nas po trenutno veljavni zakonodaji lahko ambulantno apliciramo do 800 MBq ^{131}I (25). Bolnika je potrebno pred aplikacijo ^{131}I natančno seznaniti z namenom in potekom zdravljenja, podpisati pa mora tudi pismeno soglasje. Bolnik po aplikaciji ^{131}I postane vir sevalne obremenitve za okolico, zato mora prejeti natančna pisna navodila glede ravnanja. Posebej pomembno je, da se v prvih dneh po aplikaciji izogiba majhnim otrokom in nosečnicam.

Zaključek

Aplikacija ^{131}I je enostaven, učinkovit in varen način zdravljenja različnih oblik hipertiroze, učinkovit pa je tudi za zmanjšanje velikosti evtirotične goliše. Pričakovati je, da bo njegova uporaba tudi v prihodnje naraščala.

Literatura:

1. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997;7: 213-6.
2. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;97: 243-51.
3. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 2000:691-715.
4. Dederichs B, Otte R, Klink JE, Schicha H. Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter. *Nuklearmedizin* 1996;35: 164-9.
5. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F et al. Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 3). *Nuklearmedizin* 2004; 43: 217-20.
6. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metabol Clin North America* 1998; 27: 151-68.
7. Corvilain B, Dumont JE, Vassart G. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter In: Braverman LE, Utiger RD, eds: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 564 – 72.
8. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, et al. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 2006; 16: 218-8.
9. Malone JF, Cullen MJ. Two mechanisms for hypothyroidism after ^{131}I therapy. *Lancet* 1976;2: 73-5.
10. Weetman AP. Graves' disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 1236-48.
11. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 2000:691-715.
12. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27: 205-23.
13. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusner H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: Results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997;7: 247-51.
14. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen J. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995;43: 325-9.
15. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4012-6.
16. Pirnat E, Zaletel K, Gaberšček S, Fidler V, Hojker S. Early changes of thyroid hormone concentrations after ^{131}I therapy in Graves' patients pretreated or not with methimazole. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 129-34.
17. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007: 334(7592); 514-21.
18. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Eng J Med* 1998; 338: 73-8.
19. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 396-404.
20. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102-32.
21. Wesche MF, Tiel-v-Buul MM, Smits N, Wiersinga WM. Reduction in goiter size by ^{131}I therapy in patients with non-toxic multinodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 86-7.
22. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Gruppe P, Hegedüs L. Stimulation with 0,3 mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1476-82.
23. Ron E, Doody MM, Becker DV et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study group. *JAMA* 1998; 280: 347-55.
24. Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 230-4.
25. Pravilnik o uporabi virov sevanja in sevalni dejavnosti. Uradni list RS 27/2006

Farmakoterapija bolezni ščitnice

Aljaž Sočan, Tanja Gmeiner Stopar, Sergej Hojker

1 Uvod

Ščitnica (*Glandula thyroidea*) je žleza z notranjim izločanjem (*endokrini žleza*), ki leži v vratu pred sapnikom. Je metuljaste oblike in sestoji iz mešičkov (foliklov), napolnjenih s koloidom. V foliklih sta, vezana na glikoprotein tiroglobulin (Tg), shranjena ščitnična hormona tiroksin (T_4) in trijodtironin (T_3). Za sintezo ščitničnih hormonov je neobhodno potreben jod, ki ga iz krvnega obtoka proti koncentracijskemu gradientu s pomočjo jodidne črpalke (Na/I simporter) aktivno kopičijo folikelske celice. V celicah s pomočjo ščitnične peroksidaze (TPO) poteka oksidacija jodida in jodiranje tirozilnih ostankov tiroglobulina. Nastala monojod- in dijodtirozin se nato, vezana na tiroglobulin, sklapijata v trijodtironin in tiroksin. V zadnji fazi lizosomske proteaze razrežejo tiroglobulin, pri čemer se sprostijo molekule ščitničnih hormonov, ki preko bazalne celične membrane preidejo v kri in se v veliki večini vežejo na plazemske proteine, največ na protein-vezajoči globulin (TBG), manj pa na prealbumin in albumin. Tkivom je dostopna samo nevezana frakcija hormonov. Za večino fizioloških učinkov na tkivih je odgovoren trijodtironin, ki večinoma (80%) nastaja v perifernih tkivih z dejodiranjem tiroksina.

Za zdravljenje hipotiroze uporabljamo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni, hipertirozo pa glede na vzrok (avtonomno tkivo v ščitnici, avtoimunska bolezen) zdravimo najpogosteje bodisi z uporabo tirostatikov ali z uporabo radioaktivnega joda (^{131}I).

2 Jod in ščitnica

Normalna količina joda v telesu je 15 – 20 mg, od tega se ga 80% nahaja v ščitnici. Po zaužitju se jod v prebavnem traktu pretvori v jodidno obliko (I^-), v kateri se nato skoraj popolnoma absorbira iz prebavil. Manjši del (približno 10 - 15%) absorbiranega jodida se nakopiči v ščitnici, preostanek (85 – 90%) pa se prek ledvic izloči z urinom. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) naj bi odrasel človek dnevno zaužil 150 μg joda, nosečnice pa vsaj 200 μg . Med živili je največ joda v ribah in morskih sadežih. Ker je dnevni vnos joda le z živili premajhen, smo v Sloveniji v letu 1999 uvedli jodno profilakso v obliki jodirane kuhinjske soli (25 mg KI / kg soli). Rezultati najnovejših epidemioloških raziskav v Sloveniji kažejo, da je preskrba z jodom ustrezna. Zdrava ščitnica lahko brez škode prenese tudi 200-krat višji dnevni vnos od priporočenega, vendar je dolgotrajnejši vnos prekomernih količin joda za zdravje škodljiv (1,2).

Dolgotrajno pomanjkanje joda v hrani vodi do zmanjšane sinteze ščitničnih hormonov in posledično zvišane serumske koncentracije tirotropina (TSH), ki skupaj s številnimi rastnimi dejavniki, ki se avtokrino in parakrino izločajo v žlezah z malo jodida (insulin-like growth fac-

tor 1 (IGF-1), epidermal growth factor (EGF) in drugi), vodi do povečanja pretoka krvi skozi žlezo in rasti golše. Ključni dejavnik v pre-ventivi nastanka endemske golše je zadostna količina joda v hrani.

3 Hipotiroza

Hipotiroza lahko nastopi zaradi avtoimunskih motenj, odstranitve žleze, motenj v delovanju hipotalamusa ali hipofize, prirojene motnje v razvoju žleze ali prevelike količine joda v telesu in posledične blokade nastajanja ščitničnih hormonov. Najpomembnejši vzrok za nastanek hipotiroze je kronični avtoimunski tiroiditis (Hashimotov tiroiditis), pri katerem so prisotna protitelesa proti ščitnični peroksidazi (TPO) in tiroglobulinu (Tg). Pri Hashimotovem tiroiditisu so glede na stadij bolezni lahko izraženi simptomi, značilni za hipotirozo. Pri nekaterih bolnikih simptomi hipotiroze niso izraženi (bolnik je evtirotičen). Pri nekaterih bolnikih pa se v poteku bolezni pojavi hipertiroza, ki ji lahko sledi hipotiroza. Najhujša oblika hipotiroze se imenuje MIKSEDEM. Posledica nezdravljene hipotiroze, ki se razvije takoj po rojstvu zaradi motenj v razvoju žleze, je KRETENIZEM.

3.1 Zdravljenje hipotiroze

Za zdravljenje hipotiroze uporabljamo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Komercialno so na voljo pripravki, ki vsebujejo natrijevo sol levotiroksina (L-tiroksin, $L-T_4$) ali / in natrijevo sol trijodtironina (liotironin, T_3). Zaradi dolgega razpolovnega časa v plazmi je zdravlilo izbora pri nadomestnem hormonskem zdravljenju **L-tiroksin**. L-tiroksin se absorbira v tankem črevesu. Absorpcija niha in ni popolna, običajno se absorbira 50 do 80 % apliciranega odmerka. Odstotek absorpcije je višji, če bolnik odmerek vzame na prazen želodec. Na absorpcijo L-tiroksina lahko vplivajo zdravila, kot so kalcij, sukralfat, holestiramin, pripravki, ki vsebujejo železo in aluminijev hidroksid (3,4). L-tiroksin se pretežno izloča skozi ledvica. Manjši del konjugiranega hormona (20%) se v nespremenjeni obliki izloča z blatom. S starostjo se delež izločenega L-tiroksina skozi ledvica zmanjšuje.

Zaradi krajšega razpolovnega časa v plazmi in posledične potrebe po pogostejšem odmerjanju in večjem nihanju plazemske koncentracije, se trijodtironin samostojno za zdravljenje ne uporablja več. V kombinaciji z L-tiroksinom (20% trijodtironina, 80% L-tiroksina) se **trijodtironin** včasih uporablja pri zdravljenju hipotiroze po radiojodnem zdravljenju basedovke, če je motena pretvorba L-tiroksina v trijodtironin. Absorpcija in izločanje sta podobna kot pri L-tiroksinu.

Dnevni odmerek nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom uravnava- mo na podlagi laboratorijskih določitev nivoja ščitničnih hormonov in TSH ter klinične slike bolnika. Razen pri novorojenčkih, kjer je pomem-

bno čim hitreje nadomestno zdravljenje, uvajamo zdravljenje z L-tiroksinom postopno. Postopno uvajanje terapije je potrebno zaradi povečane gostote receptorjev za ščitnične hormone v perifernih tkivih in posledične povečane občutljivosti tkiv na delovanje ščitničnih hormonov. Začenjamo z nizkim odmerkom (običajno 25 - 50 µg / dan) in ga postopoma zvišujemo, dokler ne dosežemo ustreznega nivoja ščitničnih hormonov in TSH v serumu. Posebna previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, bolnikih s koronarno srčno boleznijo in pri bolnikih s hudo ali dolgotrajno hipotirozo, kjer se lahko odločimo za nižji začetni odmerek (12,5 µg / dan) in postopneje povečevanje odmerka (3). Pri nosečnicah se poveča koncentracija protein-vezajočega globulina, zato je pri nekaterih potrebno povečati odmerek L-tiroksina, vendar le ob predhodni laboratorijski določitvi nivoja ščitničnih hormonov in TSH v serumu (2).

Preveliki odmerki nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni lahko povzročijo znake hipertiroze (iatrogena hipertiroza). Posledica je povečana resorpcija kostnine, kar lahko vodi do nastanka osteoporoze, poviša se verjetnost za napad angine pectoris, pojav aritmij, v skrajnem primeru lahko pride tudi do srčne odpovedi.

Pri hipotirozični krizi, ki lahko nastopi pri nezdravljenih bolnikih zdravimo z visokimi začetnimi odmerki, običajno 500 µg L-tiroksina intravensko prvi dan, nato 300 µg 2 do 3 dni, s čemer poskušamo hitro zapolniti povsem izpraznjene rezerve tiroksina v serumu. Nato nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem z L-tiroksinom.

4 Hipertiroza

Hipertiroza je stanje, ki nastane kot posledica učinkov zvišanih serumskih koncentracij ščitničnih hormonov.

4.1 Zdravljenje hipertiroze

Glede na vzrok (avtonomno tkivo v ščitnici, avtoimunska bolezen) hipertirozo običajno zdravimo z uporabo tirostatikov ali z uporabo radioaktivnega joda (¹³¹I). Za hipertirozo, ki je posledica avtonomnega tkiva v žlezi je zdravljenje izbora ¹³¹I. Za kirurški poseg se odločamo izjemoma, kadar je zaradi velikosti žleze, oteženo dihanje bolnika.

Avtoimunsko hipertirozo (bazedovko) in kronični avtoimunski tiroiditis zdravimo konzervativno s tirostatiki, ki zavirajo delovanje ščitnične peroksidaze. Začetni odmerek tirostatika postopoma znižujemo. Da se izognemo iatrogeni hipotirozi, vzdrževalnemu odmerku tirostatika dodajamo L-tiroksin. Zdravila odmerjamo glede na izmerjeni nivo ščitničnih hormonov in TSH v serumu. Bolnika zdravimo, dokler ne pride do remisije, pri 80 – 90% bolnikov običajno 9 - 15 mesecev. Kot kriterij za prekinitev zdravljenja nam služi normalizacija nivoja protiteles proti TSH (TSI). Verjetnost za recidiv bolezni je po enem letu 50%, verjetnost pojava endokrine orbitopatije pa ob vsaki ponovitvi bolezni narašča. Zato je v primeru recidiva bolezni zdravljenje izbora ¹³¹I. Operativni poseg je zaradi zelo dobre prekrvavitve žleze in možnih zapletov (prerezan n. Recurens, hipoparatiroidizem) manj priporočljiv.

4.1.1 Tioureleni (tioamidi): tiamazol, propiltiouracil

Zavirajo sintezo ščitničnih hormonov in posledično njihovo izločanje. S tirozinskimi ostanki na Tg kot substrat tekmujejo za kompleks peroksidaze in joda. Posledično zavirajo jodiranje tirozinskih ostankov

na Tg. Propiltiouracil dodatno zavira tudi dejodiniranje L-tiroksina v trijodtironin v perifernih tkivih (4). Klinični odziv na zdravljenje s tioureleni se zaradi dolgega razpolovnega časa L-tiroksina v plazmi (6 - 7 dni) in velikih zalog hormonov, popolnoma izrazi šele po nekaj tednih. Učinek propiltiouracila zaradi dodatnega delovanja na dejodiniranje L-tiroksina v trijodtironin v perifernih tkivih nastopi hitreje, krajši pa je tudi njegov razpolovni čas v plazmi (75 minut) (4).

Tioureleni se dajejo peroralno. Tiamazol se med absorpcijo v telesu hitro pretvori v aktivni metabolit metimazol. Razpolovni čas metimazola v plazmi je 5 – 13 ur (5). Tako metimazol kot propiltiouracil prehajata placento, pojavljata pa se tudi v materinem mleku. Količina propiltiouracila v mleku je zaradi večjega deleža vezave na plazemske beljakovine nižja. Propiltiouracil je v obdobju dojenja tirostatik izbire, saj ima v primerjavi s tiamazolom šibkejši učinek in se ga v mleko manj izloči. Novorojenčka je zaradi možnosti neonatalne hipotiroze priporočeno opazovati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavljajo preobčutljivostne reakcije na tiamazol, uporabljamo za zdravljenje propiltiouracil.

Tiourelene uporabljamo še pri pripravi bolnika na operacijo bazedovke. Nikoli jih ne uporabljamo skupaj z radioaktivnim jodom (¹³¹I), temveč zdravljenje z njimi prekinemo vsaj tri dni pred zdravljenjem z radioaktivnim jodom. Začetni odmerek propiltiouracila je običajno 100 mg vsakih 8 ur. Kadar so za zdravljenje potrebni odmerki višji od 300 mg dnevno, lahko interval odmerjanja skrajšamo na 4 do 6 ur (5). Tiamazol zaradi daljšega razpolovnega časa v plazmi običajno odmerjamo 10 – 20 mg dvakrat dnevno v začetni fazi, nato odmerek postopno znižujemo. Začetni dnevni odmerek tiamazola pri otrocih je običajno 0,4 mg / kg na dan, vzdrževalni odmerek pa je običajno polovica tega odmerka (5).

Med blažjimi neželenimi učinki tiamazola so lahko kožni izpuščaji, koprivnica, omotica, bruhanje, artralgijska, parestezije, izguba okusa, nenormalno izpadanje las, mialgija, glavobol, srbenje, nevritis, edemi, pigmentacija kože, zlatenica (5).

Resni neželeni učinki, ki se zelo redko pojavijo pri zdravljenju s tiamazolom, so zavora mielopoeze (agranulocitoza, trombocitopenija), aplastična anemija, medikamentozna zvišana telesna temperatura, lupusu podoben sindrom, hepatitis (zlatenica lahko traja nekaj tednov po prekinitvi zdravljenja), periartritis in hipoprotrombinemija. Nefritis se pojavi zelo redko (5).

Pri zdravljenju s propiltiouracilom se neželeni učinki pojavljajo redko. Pojavi se lahko agranulocitoza in levkopenija, porfirija, hepatotoksičnost, SLE, serumska bolezen, revmatoidni artritis, zelo redko se lahko pojavijo tudi hemolitična anemija, levkemija in diseminirana intravaskularna koagulacija, galaktoreja, ototoksičnost, intersticijski pnevmonitis in spolne motnje (6).

Ker lahko ob zdravljenju s tirostatiki pride do nastanka bolezensko povzročene granulopenije, je potrebno bolnika ob vsakem vročinskem stanju nemudoma napotiti k zdravniku.

4.1.2 Perklorat

Perklorat zavira Na⁺/I⁻ črpalko in s tem blokira delovanje ščitnice. Odmerjanje je peroralno. Terapevtska vrednost perklorata je v primerjavi s tioureleni majhna. V dnevni odmerkih 750 mg se uporablja

predvsem za zdravljenje hipertiroze zaradi obremenitve z jodom. Za zdravljenje bazedovke in blokado ščitnice pred diagnostičnimi nuklearnomedicinskimi postopki se je zaradi možnosti pojava aplastične anemije uporaba perklorata opustila (4).

4.1.3 Ostala zdravila

Pri zdravljenju hipertiroze se uporabljajo tudi druga zdravila ki, čeprav ne delujejo na ščitnico neposredno, vplivajo na zmanjšanje znakov in simptomov hipertiroze: (4)

- zaviralci adrenergičnih receptorjev β (β blokerji): **propranolol**; v perifernih tkivih zavira dejodiniranje L-tiroksina v trijodotironin, vpliva na adrenergične simptome (tahikardijo, aritmijo, tremor, vzburjenje). V odmerkih 20 mg/8 – 12 ur ga uporabljamo v začetni fazi zdravljenja hipertiroze, ko učinek tiourenolov ali radiojoda še ni popolnoma izražen in pri pripravi bolnika na operacijo.
- **Zaviralci kalcijevih kanalčkov** v perifernih tkivih zavirajo dejodiranje tiroksina v trijodotironin

V praksi je poznano tudi zaviralno delovanje **litijevih ionov** na izločanje ščitničnih hormonov. Pri zdravljenju z litijevimi solmi je zato potrebno spremljati nivo ščitničnih hormonov v serumu.

5 Endokrina orbitopatija (EO)

Endokrina orbitopatija je avtoimunska obolenje ekstraokularnih mišic, ki se običajno pojavi skupaj z bazedovko. Osnovni pogoj za uspešno zdravljenje je primarno zdravljenje hipertiroze. Da zavremo avtoimunski proces in s tem zmanjšamo volumen orbitalnih tkiv, izboljšamo kontraktilnost ekstraokularnih mišic in zmanjšamo subjektivne težave, sočasno uvajamo zdravljenje s kortikosteroidi (**prednizolon**). Pri lažjih oblikah zadostuje udarni odmerek, to je 96 mg prednizolona prvi, tretji in peti dan. Pri hujših oblikah se odločamo za podaljšano zdravljenje s kortikosteroidi v začetnem dnevnem odmerku 96 mg prednizolona, ki ga nato znižujemo postopoma v nekaj mesečnem obdobju. Pri najhujših oblikah bolezni lahko zdravimo z udarnimi kratkotrajnimi odmerki prednizolona do 1 g dnevno intravensko.

Zdravljenje s kortikosteroidi lahko kombiniramo z imunosupresivom **ciklosporinom A** ali obsevanjem orbite (dvostrana terapija EO). Možna je tudi kombinacija kortikosteroida, ciklosporina A in obsevanja (trostrana terapija EO) ali operativna dekompresija orbit. V zadnjem času se za zdravljenje endokrine orbitopatije uporablja tudi monoklonsko protitelo **rituksimab**, ki se veže na antigen CD20.

6 Subakutni tiroiditis

Subakutni tiroiditis je virusno vnetje žleze z bolečino v vratu. Blažje oblike bolezni zdravimo z uporabo nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), za zdravljenje hujših bolečin pa uporabljamo kortikosteroid

prednizolon. Začetni dnevni odmerek prednizolona (do 32 mg), postopno znižujemo v nekajtedenski shemi.

7 Obremenitev z jodom

Huda obremenitev z jodom lahko povzroči hipo- ali hipertirozo. V medicini danes pogosto uporabljajo zdravila z visoko vsebnostjo joda, kot je amiodaron, rentgenska kontrastna sredstva, topični antiseptiki, dezinficiens in nekateri ekspektoransi. Če je zdravilo topno v vodi, se jod zelo hitro izloči skozi ledvica (1). Amiodaron je antiaritmik in je strukturno podoben ščitničnim hormonom. Jod predstavlja kar 38% mase molekule amiodarona. Ker se kopiči v maščobnem tkivu, se jod od tam počasi sprošča, zato lahko vrednosti jodida v plazmi ostanejo povišane še 3 - 6 mesecev po aplikaciji zdravila oz. po prenehanju zdravljenja z amiodaronom. Serumska koncentracija jodida se lahko ob zdravljenju z amiodaronom dvigne na >40 kratno vrednost. Amiodaron zavira delovanje dejodinaze, njegovi metaboliti pa delujejo kot šibki antagonisti ščitničnih hormonov. Ima tudi toksičen učinek na tirocite (1,7). Zaradi specifičnih lastnosti in raznolikih učinkov lahko amiodaron povzroča hipertirozo ali hipotirozo. Zdravljenje hipertiroze je težavno. Nujna je prekinitev vnosa amiodarona in zdravljenje s tirostatiki v visokih odmerkih, lahko v kombinaciji s perkloratom. Tirostatiki so zaradi visoke vsebnosti joda v žlezi slabše učinkoviti. Hipotirozo zdravimo z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Pred uvedbo zdravljenja z amiodaronom je indiciran pregled v tirološki ambulanti.

8 Literatura:

1. Hojker S, Zaletel K, Gabešček S. Jod in ščitnica; Zbornik predavanj in praktikum / 13. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine. Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo, Maribor, 2002.
2. Gaberšček S, Geršak K, Cerar VM, Hojker H, Kornhauser-Cerar L, Meglič-Matoh V, Molnar-Novak H, Novak-Antolič Ž, Pirnat E, Zaletel K. Nosečnost in ščitnica. Zdrav Vestn 2004; 73; 25 – 29.
3. Merck KgaA. Euthyrox®. Summary of product characteristics.
4. Thyroid and antithyroid drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York; McGraw-Hill, 1996.p.1383 – 1409
5. Jadran, Galenski laboratorij d.d. Athyrazol®. Summary of product characteristics.
6. Alkaloid, d.o.o. Propiltiouracil alkaloid 50 mg tablete. Summary of product characteristics.
7. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed New York: McGraw-Hill; 2005.p.320.

Interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili

Jurij Trontelj

1 Uvod

Ščitnični hormoni imajo zelo pomembno vlogo v človeškem organizmu. Ključni so za normalno rast in razvoj, še posebej pa so pomembni za pravilen razvoj centralnega živčnega sistema pri otrocih. Tudi pri odraslih ljudeh so ti hormoni nujno potrebni, ker uravnavajo nivo celičnega metabolizma in s tem zagotavljajo metabolično homeostazo vseh organov v telesu (1). Ščitnični hormoni vplivajo tudi na hitrost bitja srca in dihanja ter na delovanje centralnega živčnega sistema (2). Ščitnica vsebuje velike količine ščitničnega hormona T4 ali tiroksina in T3 ali trijodotironina. Poleg teh dveh hormonov izloča ščitnica tudi kalcitonin iz parafolikularnih celic, ki igra pomembno vlogo pri homeostazi kalcija. Krvne koncentracije ščitničnih hormonov so natančno nadzorovane prek hipofiznega hormona tirotropina ali TSH in klasične negativne povratne zveze. Ščitnični hormoni delujejo predvsem prek vezave na jedrne receptorje, kjer vplivajo na transkripcijo določenih genov.

Slovenija sodi med tiste evropske države, kjer je preskrba z jodom od leta 1999 primerna (3,4). Pomanjkanje joda ni edini vzrok za motnje v delovanju ščitnice, relativno pogost je tudi prirojeni hipotiroidizem pri novorojenčkih. V svetovnem merilu ima to motnjo povprečno 1 na 4000 otrok, zato se v vseh razvitih državah testira delovanje ščitnice (T4 ali TSH v krvi) tretji do peti dan po porodu. V Sloveniji so v program presejalnega testiranja za kongenitalno hipotirozo od leta 1985 vključeni vsi novorojenčki. Tudi pri populaciji odraslih so motnje delovanja ščitnice precej pogoste: gre za najpogostejšo endokrinološko motnjo (5). Po nekaterih podatkih ima avtoimunsko ščitnično obolenje celo 30 % žensk po 50. letu starosti (6). Najnovejša odkritja na onesnaženih področjih Slovaške kažejo, da obstaja statistično značilna povezava med boleznimi ščitnice in onesnaženostjo okolja z organoklorovimi spojinami npr. PCB v pesticidih in z dioksinom, ki nastane pri proizvodnji in uporabi herbicidov (7,8). Podobno so ugotovili tudi povezavo med onesnaženjem z nitriti in nitraty iz umetnih gnojil ter boleznijo ščitnice (9). Tako ne preseneča podatek, da so zdravila za zdravljenje bolezni ščitnice v razvitih industrijskih državah v samem vrhu predpisovanja zdravil (10).

2 Interakcije med zdravili

Za bolnike z boleznijo ščitnice velja, da so pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji (11). Vzrok za to je, da nepravilnosti v delovanju ščitnice prizadenejo celo vrsto organov in močno vplivajo na počutje ljudi (12). Velikokrat pa znaki in simptomi ščitničnih bolezni ne kažejo nedvoumno na bolezen ščitnice, kar ima za posledico, da se ne prepoz-

na pravega vzroka bolnikovih tegob, temveč se jih poskuša le simptomatično zdraviti z drugimi zdravili (6,13). Pogostnost bolezni ščitnice s starostjo narašča (14); za starejšo populacijo pa je značilno, da prav ta največkrat jemlje veliko zdravil hkrati zaradi ostalih pogostih bolezni starejših: arterijske hipertenzije in ateroskleroze, sladkorne bolezni, hiperlipidemij in hiperholesterolemij, ulkusne bolezni, revmatskih obolenj in osteoporoze (1,15). Takrat je zelo povečano tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij med zdravili. O teh govorimo takrat, ko je učinek enega zdravila spremenjen zaradi predhodno ali sočasno vzetega drugega zdravila, zaužite hrane ali pijače. Učinek je lahko povečan (sinergizem), lahko je zmanjšan (antagonizem), lahko pa je nepričakovan (idiosinkratska reakcija). Interakcije so lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Farmakokinetične nastopijo takrat, ko pride do vpliva na procese sproščanja, absorpcije, distribucije in eliminacije zdravila (LADME). Posledica farmakokinetičnih interakcij je tako spremenjena koncentracija zdravilne učinkovine na njenem mestu delovanja. Farmakodinamične interakcije pa nastopijo takrat, ko je na mestu delovanja učinek enega zdravila spremenjen zaradi prisotnosti drugega zdravila. Včasih gre za enostavno tekmovalno za vezavna mesta npr. med agonistom in antagonistom določenega receptorja npr. salbutamol-propranolol. Večkrat pa gre za bolj zapletene mehanizme, kjer pride do spremenjenih fizioloških pogojev v organizmu, npr. spremenjena koncentracija določenih ionov v krvi ali spremenjen transport in metabolizem učinkovin (P-gp, CYP450). Te vrste interakcij je težje razložiti in jih tudi težje napovedati (16).

3 Zdravljenje motenj v delovanju ščitnice in interakcije

Motnje v delovanju ščitnice so v splošnem lahko posledica genetskih dejavnikov v kombinaciji z različnimi dejavniki okolja.

3.1 Hiperfunkcija ščitnice in tirostatiki

Hipertirozo se zdravi s tirostatiki, ki se delijo na štiri glavne skupine (1): 1. učinkovine, ki direktno inhibirajo sintezo ščitničnih hormonov in jih pogosto imenujejo kar tirostatiki (kemično so to tionamidi: propiltiouracil, tiamazol oz. metimazol); 2. ionski inhibitorji, ki blokirajo transport jodidnih ionov (perklorati, toda pri nas niso registrirani); 3. visoke koncentracije jodida, ki zmanjšajo sproščanje ščitničnih hormonov, hkrati pa zmanjšajo njihovo sintezo (registriran kalijev jodid); 4.

Interakcije zdravil za boleznj ščitnice z drugimi zdravili

Tabela 1: Interakcije tirostatikov tiamazola in propiltiouracila (X pod nobenim pogojem vzeti sočasno, ++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

I N T E R A K C I J E T I R O S T A T I K O V					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
Varfarin	++	Tirostatiki upočasnijo razgradnjo faktorjev II, VII, IX, X.	Nastanek krvnih strdkov in nevarnost kapi ob uvedbi ali povečanju odmerka tirostatika.	Spremljati učinkovitost antikoagulacijske terapije npr. meriti PTČ in ustrezno spremeniti odmere varfarina.	(18)
Ostali kumarini, npr. etilbiskumacetat*	++	Vse enako kot varfarin.			(22)
Tioridazin	X	Metimazol oz. tiamazol inhibira CYP2D6, zato pride do večjih koncentracij tioridazina.	Podaljšanje QTc intervala.	Tej kombinaciji se je treba ogniti.	(23) (24)
ostali substrati CYP 2D6**	+	Metimazol je srednje močan inhibitor CYP2D6.	Povečane koncentracije substratov CYP2D6**.	Spremljati koncentracije ali učinke teh spojin.	(25)
Kardiotonični glikozidi npr. digoksin	++	Hipotiroza povzroči manjšo GFR in obratno.	Višje koncentracije digoksina pri uvedbi terapije s tiamazolom.	Zmanjšati odmerek digoksina, spremljati GFR.	(26, 27)
Teofilin	+	Očistek teofilina se lahko zmanjša.	Toksični učinki teofilina.	Spremljati terapijo in po potrebi zmanjšati odmerek teofilina.	(27, 28)
Glukokortikoidi npr. prednizolon	+	Tiamazol verjetno poveča metabolični očistek glukokortikoidov	Nižje koncentracije glukokortikoidov.	Povečati odmerek glukokortikoidov.	(29)
Beta-blokatorji	+	Hipertiroza poveča očistek beta blokatorjev.	Večje koncentracije beta-blokatorjev po uvedbi terapije s tiamazolom.	Zmanjšati odmerek beta-blokatorjev, ko se doseže evtiroza.	(27)
↑(I ⁻) v serumu, amiodaron	+	Večja sinteza ščitničnih hormonov. Amiodaron lahko povzroči tiroiditis.	Manjši učinek tionamidnih tirostatikov, hipertioza.	Zagotoviti normalen vnos joda.	(30)
↓(I ⁻) v serumu	+	Še manjša sinteza ščitničnih hormonov	Povečan učinek tionamidnih tirostatikov	Zagotoviti zadosten vnos joda.	(30)
Zdravila, ki lahko škodujejo kostnemu mozgu npr. klozapin	?	Tionamidi tudi lahko povzročijo supresijo kostnega mozga, učinek se lahko sešteje ali potencira.	Levkopenija.	Biti pozoren na znake levkopenije.	(31)

* pri nas je registriran, vendar v navodilu pacientu ni opozorila, da obstaja nevarnost za pomembno interakcijo z zdravili za zdravljenje boleznj ščitnice (22),

** CYP2D6 substrati: amitriptilin, amoksapin, aripirazol, atomoksetin, betaksolol, kaptopril, karvedilol, klorokin, klorpromazin, klomipramin, desipramin, dekstroamfetamin, dekstrometorfan, doksepin, doksorubicin, flekanid, fluoksetin, flufenazin, fluvoksamin, haloperidol, imipramin, labetalol, lidokain, lomustin, maprotilin, metamfetamin, metilfenidat, metoprolol, meksiletin, mirtazapin, moklobemid, nefazodon, norriptilin, paroksetin, perfenazin, propafenon, propranolol, rispridon, ritonavir, tamoksifen, tamsulozin, tioridazin, timolol, tolterodin, trimipramin, venlafaksin, zyklopentiksol (21).

Tematski pregledni članki – Bolezni ščitnice

Tabela 2: Vpliv levotiroksina na terapijo z drugimi zdravili (Klinični pomen je opredeljen kot: X pod nobenim pogojem vzeti sočasno, ++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

VPLIV T4 NA DRUGA ZDRAVILA					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
kumarini npr. varfarin	++	tiroksin poveča metabolizem od vitamina K odvisnih faktorjev str. krvi	povečan učinek kumarinov (daljši PTČ)	Spremeniti terapijo: zmanjšati odmere kumarina.	(19)
Ketamin	++	Mehanizem še ni znan. Zelo verjetno pride do povečanega učinka ketamina na srce.	Izredna hipertenzija in tahikardija.	Skrbno nadzirati učinke zdravljenja.	(42)
Ciklosporin A	++	Levotiroksin poveča ekspresijo P-glikoproteina na površini enterocitov.	Zmanjšana biološka uporabnost ciklosporina A.	Terapevtsko spremljanje koncentracij ciklosporina A.	(43)
Simpatomimetiki	++	T4 poveča stimulatorni učinek simpatomimetikov na srce.	Povečano tveganje za insuficienco miokarda.	Spremljati funkcijo srca.	(30)
teofilin, aminofilin	+	Metabolizem teofilina se spremeni tako, kot se spremeni funkcija ščitnice.	Pri hipotirozi nastopijo toksični učinki teofilina, pri hipertirozi pa izostanejo terapevtski učinki.	Spremljati koncentracije teofilina.	(28)
- Triciklični antidepresivi npr. imipramin, amitriptilin, dosulepin. - SSRI npr. sertralin	+	Mehanizmi interakcij še niso znani. Možno je, da po nastopu evtiroze pride do olajšanja depresije.	Učinek antidepresivov je pospešen in povečan. Možna tudi tirotoksikoza, atrijska aritmija, hipotiroza.	Spremeniti terapijo depresije, če pride do neželenih učinkov.	(26, 30, 44, 45)
Digoksin	+	Hipotiroza povzroči manjšo GFR in obratno.	Zmanjša se koncentracija digoksina pri uvedbi terapije s T4.	Spremljati nivoje digoksina.	(26, 30)
Radioaktivni jod ¹³¹ I in tehnecij ^{99m} Tc	?	T4 lahko zmanjša vstop v ščitnico.	Manjša koncentracija ¹³¹ I in ^{99m} Tc v ščitnici.	?	(30)

Interakcije zdravil za bolezni ščitnice z drugimi zdravili

Tabela 3: Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko in farmakodinamične učinke levotiroksina (Klinični pomen je opredeljen kot: X pod nobenim pogojem vzeti sočasno, ++ klinično pomembna interakcija, + ima lahko klinični pomen, - manjšega pomena, ? premalo kliničnih raziskav, da bi lahko opredelili dejanski klinični pomen)

VPLIV DRUGIH ZDRAVIL NA LEVOTIROKSIN*					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
1. VPLIV NA ABSORPCIJO T4					
Kalcijeve soli	++	Ni znan. Možno je, da pride do keliranja s kalcijem in tvorbe slabo topnih soli.	Za 26 % manjši obseg absorpcije levotiroksina.	Kalcijev pripravek vzeti z vsaj 4 urnim zamikom.	(35, 46)
Antacidi: - alumin. soli - magn. soli - sukralfat	++	Vezava levotiroksina na antacid.	Zmanjša absorpcijo levotiroksina. Nižji nivoji T4.	Spremljati TSH. Časovno ločiti jemanje vsaj za 4 ure.	(30, 36, 47)
Železov sulfat	+	Ni znan. Podobno kot pri kalciju.	Zmanjša absorpcijo levotiroksina. Nižji nivoji T4.	Spremljati TSH. Časovno ločiti jemanje.	(40)
Cimetidin	++	Ni znan.	Znižanje AUC T4 za 21 %	Razmisliti o zamenjavi z ranitidinom, ki nima takega učinka.	(48)
Polistiren-sulfonat	++	Vezava levotiroksina.	Manjša absorpcija levotiroksina, hipotiroza.	Časovno ločiti jemanje vsaj za 10 ur. Spremljati TSH.	(49)
Vežalne smole (holestiramin, holestipol)	++	Vezava levotiroksina.	Manjša absorpcija, hipotiroza.	Časovno jemanje ločiti vsaj za 4 ure.	(30, 50)
Kromov pikolinat	++	Neznan.	Nižji AUC levotiroksina.	Pripravka vzeti čim dlje narazen.	(39)
Sevelamer	++	Neznan.	Nižji AUC levotiroksina.	Pripravka vzeti čim dlje narazen.	(39)
Raloksifen	+	Ni znan**.	Nižja absorpcija levotiroksina, hipotiroza.	Časovno ločiti jemanje vsaj za 12 ur. Spremljati nivoje TSH.	(51, 52, 53)
2. VPLIV NA TRANSPORT T4					
Salicilati	-	Salicilati preprečujejo vezavo T4 na TBG in na transtiretrin.	Koncentracija prostega T4 ostane normalna, zmanjša se celokupna koncentracija T4. TSH ostane normalen, pacienti so evtirotični.	Ni potrebno.	(30, 54, 55)
3. VPLIV NA METABOLIZEM					
Klasični induktorji jetrnih encimov: karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, rifampicin.	?	Poveča se metabolična razgradnja T4 in T3. Fenitoin in karbamazepin zmanjšata vezavo T4.	Nižje koncentracije prostega in vezanega T4. Večina ostane evtirotična.	Spremljati nivoje TSH.	(30, 59, 60)

VPLIV DRUGIH ZDRAVIL NA LEVOTIROKSIN*					
Učinkovina	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Kako ukrepati	Viri
4. VPLIV NA PRETVORBO T4 → T3					
Amiodaron, beta-blokatorji, glukokortikoidi, propiltiouracil	?	Te učinkovine inhibirajo dejodinazo.	Znižani nivoji T3 in rahlo zvišani ali normalni nivoji T4.	?	(30)
5. DRUGE, NERAZVRŠČENE INTERAKCIJE S T4					
Litijeve soli	++	Ščitnica kopiči litij.	Pri 50 % pacientov pride do nastanka golše zaradi litija. Pri 20 % bolnikov s pozitivnimi protitelesi pride do hipotiroze. Redkeje nastopi hipertiroza.	Pred uvedbo litjevih soli je treba pacienta pregledati pri tirologu. Če pride do golše, zdravimo s levotiroksinom.	(12, 30)
Antidiabetiki: - bigvanidi - sulfonilureidi, - tiazolidindioni, - meglitinidi, - insulin.	++	Mehanizem ni znan.	Lahko pride do potrebe po višjih odmerkih antidiabetikov.	Skrbno spremljati glikemični status pacienta ob uvedbi ali prekinitvi terapije s T4.	(30)
Citokini: - interferon alfa - IL-2	+	Aktivacija imunskega sistema proti lastnim proteinom.	Interferon alfa lahko povzroči nastanek protiteles proti ščitničnim proteinom. IL-2 pri 20 % bolnikov povzroči tiroiditis	?	(30)
Sertralin	?	Neznan	Možne so povečane potrebe po T4 pri sočasni terapiji s sertralinom.	Povečati odmerek T4	(30)
Kloralhidrat, diazepam, etionamid, lovastatin, metoklopramid, 6-merkaptopurin, nitroprusid, natrijev para-amino-salicilat, resorcinol, tiazidni diuretiki	?	Mehanizmi so večinoma neznan.	Spremenjeni nivoji T4 in / ali TSH.	Spremljati nivo T4, TSH.	(30)
Lovastatin	-	Ni znan.	Hipotiroza ali hipertiroza.	Zelo redek pojav interakcije, zato temu ni potrebno posvečati pozornosti.	(26)

* tabela velja tudi za vpliv na trijodotironin (21)

** Raloksifen in levotiroksin sta substrata za UGT1A1, ki je udeležen pri enterohepatski cirkulaciji obeh spojin; raloksifen in levotiroksin sta oba tudi substrata za prenašalne proteine na površini enterocitov (56, 57).

radioaktivni jod ^{131}I , ki poškoduje in uniči ščitnično tkivo z ionizirajočim sevanjem β .

Tionamidi povzročajo pri 1-5 % pacientov neželene učinke, kot so kožni izpuščaji, urtikarija, vročina in bolečine v sklepih. Resni neželeni učinki pa so redkejši in vključujejo hepatitis, sindrom sistemskega lupusa eritematozusa in najpomembnejši neželeni učinek: agranulocitoza, ki je sicer redka z verjetnostjo pod 1 %, vendar lahko izbruhne naenkrat in nenapovedljivo (14).

Interakcije tirostatikov z drugimi zdravili so pogoste in številne klinično pomembne (tabela 1). Varfarin je že prvi tak primer. Najpogosteje uporabljena tirostatika propiltiouracil in tiamazol zmanjšata koncentracijo T3 in T4 v krvi. Ta dva hormona pa vplivata na hitrost encimske razgradnje faktorjev strjevanja krvi odvisnih od vitamina K: II, VII, IX in X (18). Pri hipertirotičnih pacientih so zato potrebni nižji odmerki varfarina ali drugih antagonistov vitamina K, ker se faktorji strjevanja krvi hitreje metabolizirajo in imajo zato nižje krvne koncentracije. V tem primeru moramo odmerek kumarina zmanjšati, sicer lahko pride do krvavitve. Podobna situacija je pri uvedbi nadomestne terapije s ščitničnimi hormoni pri hipotirozi: zmanjšati je treba odmerek varfarina (19). Po drugi strani pa pride pri uvedbi terapije s tirostatiki ali povečanju njihovega odmerka do zmanjšanja koncentracij T3 in T4 in posledično do večjega kopičenja faktorjev strjevanja krvi in s tem do manjšega učinka antikoagulantne terapije (18).

Posebno pozornost kaže posvetiti tudi interakciji med tiamazolom oz. metimazolom s substrati CYP2D6. Še posebej pa z enim izmed teh, to je fenotiazinski antipsihotik tioridazin, ki pri višjih koncentracijah močno podaljša QTc interval v srčnem ritmu. Tiamazol oz. metimazol je srednje močan inhibitor CYP2D6 in poveča plazemsko koncentracijo tioridazina. Poleg tega pa so polimorfizmi v genu za CYP2D6 relativno pogosti (25 %) in vodijo do neaktivnih ali slabše aktivnih encimov, posledica so številni neželeni učinki in večja nagnjenost do interakcij z drugimi zdravili, ki so tudi substrati ali inhibitorji CYP2D6 (20). Zaradi teh dveh dejstev se sočasna uporaba tiamazola in tioridazina odsvetuje (21).

3.2 Hipofunkcija ščitnice in ščitnični hormoni

Hipotiroza se zdravi s ščitničnimi hormoni, največkrat samo s tiroksinom (T4), za nekatere indikacije se uporabi tudi kombinacija T3 in T4 (1,14,32-34). Glede interakcij z drugimi zdravili je T4 oz. levotiroksin (enako tudi T3) problematičen, ker lahko na različne načine vpliva na farmakokinetične parametre in farmakodinamične učinke številnih drugih zdravil (tabela 2). Po drugi strani pa tudi mnoga druga zdravila vplivajo predvsem na absorpcijo, vezavo na proteine, izločanje in na sintezo ščitničnih hormonov (30) (tabela 3). Kot že rečeno, pomembna interakcija je zmanjšanja absorpcija levotiroksina za dobro četrtno ob sočasnem jemanju kalcijevega karbonata, ki ga zelo pogosto vzamejo starejše ženske zaradi preprečevanja osteoporoze (1,35). Ravno v tej populaciji pa je tudi najpogostejše jemanje levotiroksina (1,6,14). Podobno pomembna je tudi interakcija z antacidi, ki vsebujejo Mg, Al, sukralfat ali H2 antagonist cimetidin (36). Tudi ionsko izmenjevalne smole holestiramin, holestipol in sevelamer značilno zmanjšajo absorpcijo levotiroksina.

Posebej kaže izpostaviti tudi vpliv litija, ki se uporablja za zdravljenje bipolarnih psihičnih bolezni (12). Gre namreč za dejstvo, da ščitnica kopiči litij, kar povzroči golšo pri polovici takih pacientov, ob dolgotrajnem zdravljenju pa se spremeni tudi funkcija ščitnice in sicer je možen nastanek hipotiroze, redkeje pa hipertiroze (12).

Poleg interakcij levotiroksina z drugimi zdravili, pa moramo paziti tudi na možne interakcije s hrano in pijačo. Tako npr. grenivkin sok zamakne in zmanjša absorpcijo za 11 % (37), hrana bogata s kalcijem v mleku in mlečnih izdelkih tudi zmanjša absorpcijo levotiroksina (30). Potem so tu še dodatki k hrani in prehranska dopolnila, kot je kromov pikolinat, ki je popularen pri atletih in športnikih za izgradnjo mišične mase in zmanjšanja podkožne maščobe, raziskuje pa se tudi za zdravljenje sladkorne bolezni (38). Kromov pikolinat značilno zmanjša absorpcijo levotiroksina (39). Prav tako pride do zmanjšane absorpcije levotiroksina pri pacientih z anemijo, ki sočasno jemljejo železov sulfat (40). Tudi sojini proteini lahko značilno zmanjšajo absorpcijo sočasno apliciranega levotiroksina (41).

4 Zaključek

Starejši bolniki so pogostokrat izpostavljeni polimedikaciji, zato pri njih obstaja velika verjetnost za interakcije med vzeti zdravili. Še posebej to velja za zdravila za bolezni ščitnice, ki po eni strani spremenijo metabolizem, izločanje ali farmakodinamične učinke drugih zdravil, po drugi strani pa mnoga druga zdravila vplivajo predvsem na absorpcijo in distribucijo levotiroksina.

Cilj tega prispevka je opozoriti na do sedaj odkrite interakcije, z razlago njihovih mehanizmov pa omogočiti razumevanje, lažje pomnjenje in večjo pozornost pri predpisovanju in izdajanju zdravil. Odgovornost za pojav interakcij bi po mnenju mnogih morala nositi zdravnik in tudi farmacevt, ki zdravila izda (58), zato je še toliko bolj pomembno njuno sodelovanje in izobraževanje.

5 Literatura

1. Burnton L.L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics - 11th Ed. The McGraw-Hill Companies 2006: 1511-1541.
2. Stone TW. CNS Neurotransmitters and Neuromodulators: Neuroactive Steroids. 1996 CRC Press LLC, Florida.
3. Gaberšček S. Vloga joda pri uravnavanju velikosti in delovanja ščitnice. V: Gaberšček S (ur.), Zaletel K (ur.). *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino, 2007; 23-25.
4. Gaberšček S, Geršak K, Cerar VM, Hojker H, Kornhauser-Cerar L, Meglič-Matoh V, Molnar-Novak H, Novak-Antolič Ž, Pirnat E, Zaletel K. Nosečnost in ščitnica. *Zdrav Vestn* 2004; 73; 25 – 29.
5. McPhee S, Lingappa VR, Ganong WF, Lange D. Pathophysiology of disease. 5th Edition. Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2005, 567-589.
6. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy. *J Midwifery Wom Health* 2006; 51(3):152-158.
7. Langer P, Kočan A, Tajtakova M. et al. Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary-thyroid interrelations. *Chemosphere* 2007; v tisku.
8. Langer P, Tajtakova M, Kočan A. et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere* 2007; 69(1): 117-27.
9. Camargo JA, Alonso A. Ecological and toxicological effects of inorganic nitrogen pollution in aquatic ecosystems: A global assessment. *Environ Inter.* 2006; 32:831-49.
10. <http://www.rxlist.com>, dostopano 22.9.2007.
11. Surks MI, Sievert R. Drugs and Thyroid Function. *N Engl J Med.* 1995; 333(25):1688-94.
12. Kocjan T, Salobir B. Na stičiščih psihiatrije in interne medicine (urednika Janez Romih, Andrej Žmitek). - Begunje : Psihiatrična bolnišnica, 2001-2002: 151-157.
13. Doux JD, Yun JA. When normal is not: The dilemma of interpreting laboratory averages of bioactive molecules subject to heterogeneous regulatory feedback and epigenetic mosaicism. 2006; 66:1216-1221.
14. Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York, 2005: Poglavlje 14.
15. Stella M, Giron T, Claesson C et al. Drug Use Patterns in a Very Elderly Population: A Seven Year Review. *Clin Drug Invest.* 17(5):389-398, 1999.
16. Rang HP, Dale MM and Ritter JM. Pharmacology (5th ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003: 343-51.
17. Kocjančič A. Endokrinologija. Državna založba Slovenije, Ljubljana 1987:77-116.
18. Chute JP, Dahut WL, Shakir KM et al. Enhancement of warfarin induced hypoprothrombinemia by hyperthyroidism. *Blood.* 1994; 84 (10, Dodatek 1), 674a.
19. Costigan DC, Freedman MH, Ehrlich RM. Potentiation of oral anticoagulant effect by L-thyroxine. *Clin Pediatr Phila.* 1984; 23: 172-4.
20. Pirmohamed M Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology.* 2003; 192(1):23-32.
21. Bachmann KA, Lewis JK, Fuller MA, et al. Lexi-Comp's Drug Interactions Handbook, 2nd Edition, Lexi-Comp inc. 2004. ZDA:402-3.
22. <http://www.drugs.com/cons/acenocoumarol.html>, dostopano 13.9.2007
23. List z navodili za uporabo, priložen zdravilu Melleril 100 mg film-sko obložene tablete. 1999; Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Horsham, Velika Britanija.
24. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60(5):543-53.
25. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einhoff HJ et al. The conduct of in vitro and in vivo Drug-Drug Interaction Studies: A PhARMA Perspective. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43(5):443-69.
26. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. Chicago, Ill: Pharmaceutical Press; 2005.
27. Tapazole product information, Tapazole 5 mg. Tablets. 1999; Eli Lilly and Company, Indianapolis, ZDA.
28. Pokrajac M, Simic D, Varagic VM. Pharmacokinetics of Theophylline in Hyperthyroid and Hypothyroid Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; 33: 483-6.
29. Legler UF. Impairment of prednisolone disposition in patients with Graves' disease taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 221-3.
30. Product information, Eltroxin 100 mcg Tablets. 2005; GlaxoSmithKline Inc. Mississauga, Ontario, Kanada.
31. Rocco PL. Concurrent treatment with clozapine and methimazole inducing granulocytopenia: a case report. *Hum Psychopharmacol.* 1993; 8: 445-6.
32. Braverman LE, Utiger RD eds. Werner and Ingbar's the Thyroid. 1999 Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. ZDA.
33. Weissel M. Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses. *Acta Med Austriaca.* 1999; 25(4):129-31.
34. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R. et al. Effects of Thyroxine as Compared with Thyroxine plus Triiodothyronine in Patients with Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1999; 340(6):424-9.
35. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid.* 2001; 11(10):967-71.
36. Campbell JA, Schmidt BA, Bantle JP. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 1994;121(2):152.
37. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(3):337-41.
38. (Vincent JB. The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent. *Sports Med.* 2003; 33(3):213-30.
39. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications with decrease levothyroxine absorption. *Thyroid.* 2007; 17(8):763-5.
40. Shakir KM, Chute JP, April BS. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothy-

40. Shakir KM, Chute JP, Aprill BS. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South Med J.* 1997; 90(6):637-9.
41. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001; 7(3):193-4.
42. Kaplan JA, Cooperman LH. Alarming reactions to ketamine in patients taking thyroid medication--treatment with propranolol. *Anesthesiology.* 1971; 35(2):229-30.
43. Jin M, Shimada T, Shintani M et al. Long-term levothyroxine treatment decreases the oral bioavailability of cyclosporin A by inducing P-glycoprotein in small intestine. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005; 20(5):324-30.
44. Berlin I, Corruble E. Thyroid hormones and antidepressant response. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(8):1441.
45. Lojko D, Rybakowski JK. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord.* 2007; v tisku.
46. Schneyer CR. Calcium Carbonate and Reduction of Levothyroxine Efficacy. *JAMA* 1998; 279:750.
47. Mersebach H, Rasmussen AK, Kirkegaard L, Feldt-Rasmussen U. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: case stories and in vitro experiments. *Pharmacol Toxicol.* 1999;84(3):107-9.
48. Jonderko G, Jonderko K, Marcisz CZ, Kotulska A. Effect of cimetidine and ranitidine on absorption of (¹²⁵I) levothyroxine administered orally. *Acta Pharmacol Sin.* 1992; 13, 391-4.
49. McLean M, Kirkwood I, Epstein M et al. Cation-exchange resin and inhibition of intestinal absorption of thyroxine. *Lancet.* 1993; 341(8855):1286.
50. Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med.* 1991;115(8):658-9.
51. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med.* 2003; 163(11):136-70.
52. www.drugs.com, dostopano 21.9.2007
53. Garwood CL, Van Schepen KA, McDonough RP et al. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy* 2006; 26(6):881-5.
54. Wang R, Nelson JC, Wilcox RB. Salsalate and salicylate binding to and their displacement of thyroxine from thyroxine-binding globulin, transthyrin, and albumin. *Thyroid.* 1999; 9(4):359-64.
55. Amberson J, Drinka PJ. Medication and low serum thyroxine values in nursing home residents. *South Med J.* 1998; 91(5):437-40.
56. Hennemann G, Focter R, Friesema H et al. Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. *Endocrine Rev.* 2001; 22(4):451-76.
57. Trontelj J. Raziskave metabolizma raloksifena z eksperimentalnimi modeli naraščajoče kompleksnosti. Doktorska disertacija, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; 2007:1-107.
58. Vivian JC. Liability for drug-drug interaction. *US Pharm.*1996;21:93-95.
59. Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J.* 1999, 92(5):529-31.
60. Kim DL, Song K-H, Lee JH. Et al. Rifampin-induced Hypothyroidism without Underlying Thyroid Disease. *Thyroid.* 2007; 17(8):793-5.

Novice iz sveta farmacije

Urejšajo: dr. Andrijana Tivadar, dr. Petra Slanc, dr. Bojan Doljak, prof. dr. Borut Štrukelj

Materin hitri metabolizem kodeina vzrok za smrt dojenčka

Bojan Doljak

FDA je 17. avgusta izdala opozorilo glede jemanja kodeina pri doječih materah. Razlog za to je bil primer smrti dojenčka v Kanadi zaradi previsokih koncentracij morfina v telesu, ki jih je dobil z dojenjem. Mati je jemala protibolečinsko zdravilo, ki je vsebovalo 30 mg kodeina in 500 mg paracetamola, po 2 tableti vsakih 12 ur, od drugega dne po porodu pa 1 tableto na 12 ur. Zdravilo je jemala za lajšanje bolečin po epiziotomiji skupno 14 dni. Dojenček se je v začetku razvijal normalno. Po 7 dneh je začel zavračati dojenje in kazal znake povečane somnolence. Porodno težo je sicer pridobil do 11. dne, ko je bil na pregledu pri pediatru. Toda že naslednjega dne je bila njegova koža siva in 13. dan so otroka našli mrtvega. Analiza koncentracije morfina v otrokovi krvi je pokazala zelo visoko koncentracijo (70 ng/mL), v primerjavi z drugimi dojenčki (2,2 ng/mL), katerih matere tudi jemljejo primerljive količine kodeina. Dojenček je izkazoval tipične znake zastrupitve z opiodi, drugih anatomskih anomalij ni imel.

V materinem mleku, ki si ga je mati shranila po 10. dnevu, so prav tako določili zelo visoke koncentracije morfina (87 ng/mL). Mleko mater, ki jemljejo po 60 mg kodeina vsakih 6 ur (torej 4-krat večji odmerek), običajno vsebuje od 1,9 do 20,5 ng/mL morfina.

Analiza genotipa matere je pokazala, da ima podvojen gen za encim citokrom P450 2D6 (CYP2D6), kar v praksi pomeni, da spada v skupino ljudi z ultra hitrim metabolizmom. Podoben polimorfizem so potrdili tudi pri njenih starejših sorodnikih. Pogostost polimorfizma gena za CYP2D6 je npr. na Finskem in Danskem 1 %, v Grčiji in na Portugalskem 10 % ter kar 29 % v Etiopiji. CYP2D6 katalizira hidrokilacijo in demetilacijo pri več kot petini zdravilnih učinkovin.

Kodein se preko O-demetilacije metabolizira v morfin, ki se prenese tudi v materino mleko. Ta pot eliminacije kodeina predstavlja le 10 % celotnega deleža eliminiranega kodeina, je pa izjemno pomembna prav za pojav opioidne toksičnosti. Glavni poti eliminacije kodeina sta N-demetilacija in glukuronidacija. Relativno majhen delež tako nastalega morfina se iz telesa odraslih izloči kot glukuronid z urinom. Dojenčki pa nimajo še razvitih vseh metabolnih poti, zato morfina ne morejo metabolizirati in/ali izločati iz telesa v primerljivem obsegu, kot odrasli.

Podatkov o varnosti kodeina pri doječih materah ni prav veliko, kljub temu pa v času dojenja ni kontraindiciran. V primeru mater s hitrim metabolizmom pa je kodein zelo nevaren za dojene otroke, zato je najmanj, kar je potrebno, pozornost glede morebitnih znakov opioidne

toksičnosti (somnolenca, obstipacija) pri jemanju analgetičnih zdravil, ki vsebujejo kodein.

Viri:

- Koren G et al.: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006; 368: 704.
- Gasche Y et al.: Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *NEJM*. 2004; 351: 2827.

Potrijena varnost etanercepta pri zdravljenju juvenilnega revmatoidnega artritisa

Borut Štrukelj

Za lajšanje težav zaradi juvenilnega artritisa, ki prizadene okoli 150.000 otrok in mladostnikov v razvitem svetu, uporabljamo simptomatsko zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami, največja biotehnoška družba AMGEN pa je pred leti razvila biološko zdravilno učinkovino etanercept. Etanercept je popolnoma humaniziran topni receptor TNFalfa. Znano je, da je dejavnik tumorske nekroze (TNFalfa) en od najpomembnejših vnetnih mediatorjev, prisoten v vsakem vnetnem procesu. Etanercept deluje kot vezalec TNFalfa, s tem je dejavnik tumorske nekroze inaktiviran in se v obliki kompleksa razgradi v procesu imunske razgradnje. Indiciran je tudi pri Chronovi bolezni in luskavici. TNFalfa pa poleg težav, ki jih zaradi vnetnih procesov povzroča, deluje tudi kot obrambna molekula, ki sodeluje v obrambi pred patogeni, verjetno pa tudi pri nekaterih rakavih obolenjih. Pri zdravljenju vnetnih procesov je pomembno, da znižamo sicer močno povišano vrednost TNFalfa v določenih tkivih, a ne pod določeno mejo. Družba AMGEN je zato izvedla obširno dvojno slepo, randomizirano multicentrično študijo, kjer so spremljali varnost uporabe etanercepta pri 69 juvenilnih bolnikih, ki so dobivali zdravilo od štiri do osem let. Ugotovili so, da so bolezenski znaki hudega juvenilnega artritisa izzveneli, splošno stanje bolnikov pa se ni bistveno spremenilo. Spremljali so predvsem možni nastanek limfomov in oportunističnih okužb, med katerimi so najpogostejše glivne in tuberkulozne okužbe. Niti v enem primeru niso zasledili sprememb oz. poslabšanja v spremljanih parametrih, kar potrjuje široko uporabo in varnost etanercepta pri omenjenih indikacijah.

Izsledki so bili predstavljeni na mednarodnem kongresu revmatologov EULAR v Barceloni.

Vir: Pharma News Archives (PharmaBiz.com), 2. 9. 2007

Velika Britanija želi uvesti restrikcijo na pripravke, ki vsebujejo psevdoefedrin

Petra Slanc

Velika Britanija želi uvesti restrikcijo pripravkov, ki vsebujejo psevdoefedrin in efedrin. Pripravki naj bi prešli iz statusa OTC na status zdravila na recept, kot predlaga MHRA (*Medicines and Healthcare product Regulatory Agency*). MHRA utemeljuje spremembo statusa in zmanjšanje pakiranja z zlorabami, ki se pojavljajo pri omenjenih pripravkih, saj je z njimi mogoča protizakonita izdelava metamfetamina. Velika Britanija se tako zavzema za ostrejšje ukrepe v primerjavi z ukrepi, ki jih je lani uvedla FDA, čeprav je zloraba metamfetamina v ZDA zelo pereč problem. Kljub temu, da morajo v ZDA pripravke, ki vsebujejo psevdoefedrin, imeti pod nadzorom, pa v ZDA ti ohranjajo še vedno status zdravila brez recepta (OTC-status). Proizvajalci so morebitne pritožbe oziroma ugovore lahko oddali do junija 2007.

Vir: <http://www.otcbb.com/>

Bifeprunox, obetajoča nova učinkovina za zdravljenje shizofrenije še nima dovoljenja za promet

Borut Štrukelj

Shizofrenija je resna mentalna bolezen, ki v močnejši ali milejši obliki prizadene do 1 odstotek odrasle svetovne populacije. Za zdravljenje oziroma stabilizacijo bolnikov uporabljamo številne antipsihotike. Bifeprunox predstavlja atipično antipsihotično učinkovino druge generacije, saj izkazuje, za razliko od atipičnih antipsihotikov prve generacije, ki so dopaminski D2 antagonisti, tudi delno D2 dopaminsko agonistično delovanje. To pomeni, da regulira delovanje dopamina tako, da je to znižano v predelih možganov, kjer je delovanje dopamina prekomerno, in zvišano v predelih, kjer je dopamina zelo malo. Poleg tega ima, podobno kot aripiprazol, tudi agonistično serotoninsko delovanje (aktivira 5HT_{1A} receptor). V tretji fazi kliničnega testiranja so raziskovalci ugotovili, da bifeprunox ne povzroča tako izrazitih neželenih učinkov kot atipični antipsihotiki prve generacije. Tako je bistveno manjša pojavnost sprememb v telesni teži bolnikov, manj je metabolnih motenj, poškodb kardiovaskularnega sistema, spolnih motenj, prav tako je manj hiperprolaktinemije. Kljub pozitivno zaključeni drugi fazi kliničnih preizkušanj in obetavni tretji fazi pa so se strokovnjaki pri FDA odločili, da se zaenkrat družbi Wyeth

Pharmaceuticals ne izda dovoljenja za promet z zdravilom v ZDA, saj zaenkrat učinki, ki so se izkazali kot signifikantni v kratkoročni klinični študiji, dolgoročno v primerjavi z ostalimi antipsihotiki in placebom niso signifikantno boljši. V teku je intenzivna, dodatna klinična študija, ki bo poskušala dopolniti manjkajoče rezultate. Odobritev s strani FDA tako lahko pričakujemo konec leta 2008.

Vir: FDA Press Release, 27. avgust, 2007

V Nemčiji še eno zdravilo brez recepta z učinkovino iz skupine triptanov

Petra Slanc

Obeta se nov preklon statusa zdravila za migrene. Status zdravila z 12,5 mg amlotriptana v zavojčku z dvema tabletama naj bi se spremenil iz zdravila na recept v zdravilo brez recepta. Julija bo tako nemška agencija za zdravila BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) odločala ali bo odobrila prihod na trg že drugega zdravila iz te skupine zdravil. Pred letom dni so v Nemčiji prvič odobrili zamenjavo statusa zdravilu z 2,5 mg naratriptan hidroklorida v zavojčku z dvema tabletama, kmalu za tem pa je na evropski trg v Angliji prišel tudi 50 mg sumatriptan v zavojčku z dvema tabletama.

Vir: <http://www.otcbb.com/>

Povečano tveganje za srčni infarkt zaradi antidiabetika rosiglitazona; vihar v kozarcu vode?

Bojan Doljak

V strokovnih krogih v ZDA se je letos poleti vnela burna razprava o varnosti rosiglitazona - antihiperглиkemične učinkovine iz skupine tiazolidindionov. V priznani medicinski reviji *New England Journal of Medicine* (NEJM) so maja letos objavili rezultate meta analize, v katero so vključili že objavljene rezultate 42 kliničnih študij, v katerih so bolniki prejeli rosiglitazon. Iz sicer omejenih in zelo posrednih podatkov, saj originalnih podatkov o bolnikih niso imeli na voljo, so izračunali, da je pogostost srčnega infarkta večja za 43 % ($p = 0,03$) in pogostost smrti zaradi kardiovaskularnih vzrokov večja za 64 % ($p = 0,06$) pri bolnikih, ki so v študijah prejeli rosiglitazon. Povprečna starost zaobjetih bolnikov je bila 57 let. Avtorji meta analize priznavajo precej pomanjkljivosti študije, med drugim tudi šibko statistično napovedno moč ter dejstvo, da primarni cilj omenjenih študij ni bilo spremljanje kardiovaskularnih dogodkov. V analizo sta bili vključeni

samo 2 večji in daljši študiji, večina drugih je bila manjših in 6-mesečnih. Kljub 8 letom na tržišču, kliničnih študij, ki bi pod drobnogled vzele kardiovaskularne učinke rosiglitazona in ne zgolj znižanje nivoja sladkorja v krvi, še ni dovolj.

V medijih se je takoj po članku v NEJM sprožil plaz senzacionalističnih novic o smrtih zaradi rosiglitazona, še preden je FDA o tem izdala uradno mnenje. Med bolniki je zavladala panika, strokovnjaki pa so se razdelili na dva pola. Prvi so kritizirali objavo pomanjkljive meta analize tudi zaradi ostrega uvodnika uredništva NEJM, drugi pa so pod vprašaj postavljali celo način podeljevanja dovoljenj s strani FDA in zahtevali reformo spremljanja varnosti zdravil v postmarketinškem obdobju, v katerem bi morale biti čimprej izvedene večletne študije na velikem številu bolnikov, katerih cilj bi bila potrditev varnosti zdravila pri dolgotrajnem jemanju. Delnice družbe GlaxoSmithKline, ki ustvari letno več kot za 3 milijarde \$ prometa z rosiglitazonom, so zaradi preplaha pred morebitnim odpoklicem zdravila s tržišča strmo padle (do sredine avgusta za skoraj 20 %). Proizvajalec je kmalu za tem v NEJM objavil vmesne rezultate 6-letne študije RECORD (*Rosiglitazon Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), ki bo zaključena čez dobri 2 leti. Vmesnih rezultatov pa na žalost zaradi premajhnega števila miokardnih infarktov in smrti, ki so bile posledica srčnožilnih zapletov tekom študije ne morejo statistično potrditi. Iz študije sledi, da je tveganje za infarkt ali smrt povečano za 8 % v skupini, ki je prejela rosiglitazon, vendar tveganje ni statistično značilno ($p = 0,43$). Statistično značilno je le povečanje tveganja za odpoved srca, in sicer za 124 % ($p = 0,006$).

Konec julija je posebna 23-članska komisija pri FDA na osnovi svojih in sponzorjevih meta analiz, ki so potrdile ugotovitve objavljene analize, sklenila, da obstaja povečana verjetnost za srčni infarkt zlasti pri starejših ljudeh z že obstoječimi srčnimi boleznimi. Sredi avgusta pa je FDA izdala zahtevo za dodatno opozorilo na zunanji ovojnini (t. i. *black box*) o kontraindiciranju obeh tiazolidindionov: rosiglitazona in pioglitazona pri bolnikih z odpovedjo srca. Opozorilo ne omenja miokardnega infarkta, saj kljub dolgotrajni razpravi FDA meni, da povezave na osnovi dosedanjih podatkov še ni mogoče niti potrditi, niti ovreči. Razprava v reviji NEJM trenutno še vedno poteka. Veliko število bolnikov, vključenih v študijo RECORD, je zaradi strahu odpovedalo sodelovanje, tako da strokovnjaki dvomijo, da bo študija, tudi ko bo končana, podala dokončne odgovore na vprašanje ali rosiglitazon povečuje tveganje za srčni infarkt ali ne.

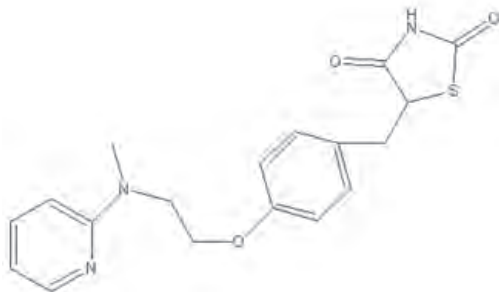
Sladkorna bolezen in kardiovaskularne bolezni pogosto skupaj spremljajo predvsem starejše ljudi. Kar 65 % ljudi s sladkorno boleznijo umre zaradi krvnožilnih zapletov. Za zdravljenje sladkorne

bolezni uporabljamo učinkovine iz relativno velikega števila kemijsko različnih skupin (bigvanide, sulfonamidne derivate sečnine, heterociklične sulfonamide, zaviralce glukozidaze in druge). Nekatere izmed njih so na tržišču že več kot 50 let in imajo dobro znane varnostne profile. Rosiglitazon je agonist receptorjev PPAR- γ , ki so jedrski transkripcijski dejavniki, ki uravnavajo izražanje genov in preko povečanja občutljivosti perifernega tkiva na inzulin zmanjšajo nivo sladkorja v krvi. Rosiglitazon ima dovoljenje FDA za promet pod različnimi zaščitnimi imeni od leta 1999. V svetovnem merilu prejema rosiglitazon okoli 7 milijonov bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, za katero je značilna odpornost celic na delovanje inzulina. Največja klinična študija o sladkorni bolezni tipa 2, UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), ki so jo objavili konec leta 1998, je potrdila, da normaliziranje vrednosti krvnega sladkorja ter posledično zmanjšanje vrednosti glikiranega hemoglobina pod 7 %, zmanjša žilne zaplete, povezane z očesno boleznijo in zgodnjo okvaro ledvic. Diabetologi in kardiologi pa menijo, da bi moral biti končni učinek na žilje preko vseh mehanizmov delovanja, ne samo zniževanja krvnega sladkorja, preverjen za vsak nov antihiperlipidemični posebej.

Ob izbruhu afere v ZDA so na EMEI sporočili, da vse omenjene študije, ki so bile vključene v meta analizo, poznajo in so na osnovi tega dopolnili povzetke glavnih značilnosti zdravil z opozorilom glede kontraindikacije jemanja hkrati z inzulinom.

Viri:

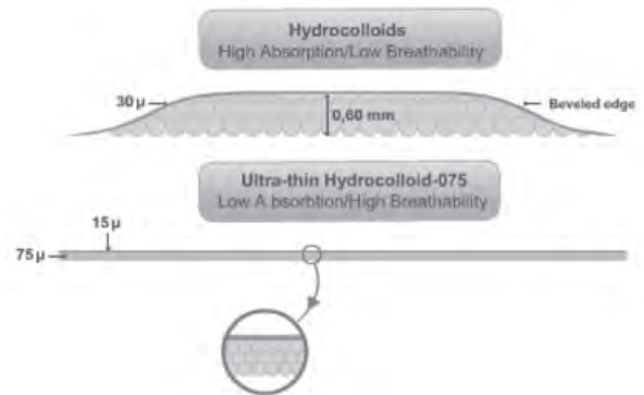
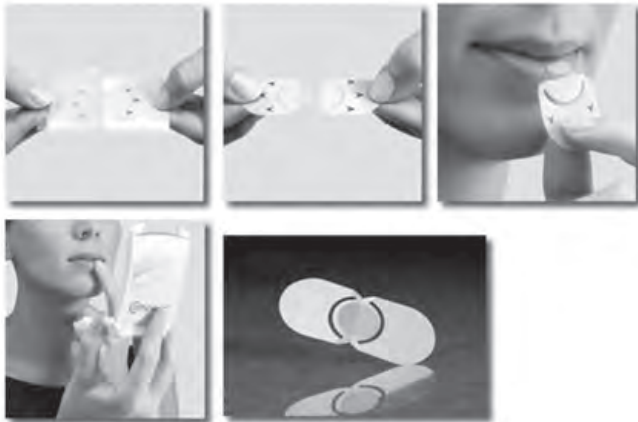
- Nissen SE et al.: Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. NEJM. 2007; 356: 2457.
- Psaty BM et al.: Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. NEJM. 2007; 356: 2522.
- Home PD et al.: Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes - An Interim Analysis. NEJM. 2007; 357: 28.
- Drazen JM et al.: Rosiglitazone - Continued Uncertainty about Safety. NEJM. 2007; 357: 63.
- Nathan DM: Rosiglitazone and Cardiotoxicity - Weighing the Evidence. NEJM. 2007; 357: 64.
- Psaty BM et al.: The Record on Rosiglitazone and the Risk of Myocardial Infarction. NEJM. 2007; 357: 67.
- Rosen CJ: Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. Correspondence. NEJM. 2007; 357: 937.
- Rosen CJ: The Rosiglitazone Story - Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. NEJM. 2007; 357: 844.



Slika: Molekulska struktura rosiglitazona.

Najbolj inovativna zdravila OTC na trgu v letu 2006

Petra Slanc



V letošnjem letu so bile podeljene nagrade za najbolj inovativna OTC-zdravila na trgu v letu 2006 (*OTC bulletin*). Ocenjevalci so ocenjevali zdravila na podlagi številnih kriterijev in v številnih kategorijah. V hudi konkurenci, kjer sta bila tudi Imigran (sumatriptan) in Lamisil once (terbinafin hidroklorid) je zmagal Compeed, ki predstavlja novost pri zdravljenju labialnega herpesa. Pri omenjenem pripravku gre za poseben obliž, ki si ga namestimo na mehurčaste tvorbe in s tem preprečimo sekundarno infekcijo. Obliž namestimo s posebnim aplikatorjem, ki zagotavlja, da je obliž nameščen brez dotikanja z

rokami. Obliž je vodoodporen in vzdrži povprečno 8 ur. Obliž deluje tako, da delno absorbira tekočino, vendar ne izsuši mehurčkov ter s tem zagotavlja ugodne pogoje za hitro celjenje. Skrivnost je v ultratanki tehnologiji. Sigurno tehnološko zelo napreden proizvod vsekakor zasluži nagrado za najbolj inovativno OTC zdravilo v prejšnjem letu. In cena? 6,99 £ oziroma 10,36 EUR.

Viri:

- <http://www.otcbb.com/>

- <http://www.compeed.co.uk./templates/declaration.jhtml>

Simpozij Homeopatske sekcije HOMEOPATIJA V PEDIATRIJI

Sobota, 17. november 2007
Ljubljana, KRKA d.d.

Dr. Roberto Petrucci

Predsednik Centra za homeopatijo v Milanu – Italija, predavatelj na Univerzi Aquila in Italijanskega homeopatskega združenja

Dopoldan

**Konstrukcije in tipologije otrok
Zanimivi primeri terapije iz klinične prakse**

Popoldan

**Predstavitve knjige: »CHILDREN Homeopathic materia with repertorial symptoms«
Računalniška demonstracija repertorizacije otrok**

Dodatne informacije in prijava: www.sfd.si

V slovo BRANKU MIHOLIČU, mag. farm., specialistu medicinske biokemije

13. 12. 1939 - 23. 7. 2007



V julijski vročini, ko se ljudje v mislih pripravljajo na počitniške dni, nekateri pa se že vračajo z dopustov, nas je iz Murske Sobotice dosegla nesrečna vest. Svojo življenjsko pot je sklenil naš dragi kolega magister Branko Miholič, zavzeti in predani sodelavec v Slovenskem združenju za klinično kemijo (SZKK), hkrati pa zvesti član Pomurske podružnice Slovenskega farmacevtskega društva (SFD). O svoji boleznimi je prvič pripovedoval,

povsem zbrano in mirno, v lanskem poletju, ko sva se nepričakovano srečala blizu Zaloške ceste na enem od bolnišničnih dvorišč. Takrat je tudi omenil, da so se znaki zahrbtni bolezni pričeli pojavljati le nekaj mesecev po njegovih zadnjih smučarskih počitnicah v marcu istega leta.

Iz mojih »vajeniških« let v klinični biokemiji se mi vztrajno vrača spomin na dogodek, ko sem prvič zavestno opazila magistra Branka. Bilo je v zasneženih Radencih decembra 1976. Naložena mu je bila organizacija priprav za strokovni sestanek članov sekcije medicinskih biokemikov pri Slovenskem farmacevtskem društvu v tem zdraviliškem kraju. Večina udeležencev je potrebovala tudi prenočišča. Na pot smo odšli z različnih koncev Slovenije, iz Ljubljane okrog poldneva. Med vožnjo je kmalu pričelo močno snežiti, prvič v tisti zimi. Tovrstnih padavin se nismo nadejali, še manj pa, da bodo trajale več ur in se še stopnjevale proti vzhodnemu delu Slovenije. Nekateri smo razmišljali, da bi se zaradi nevarnega nepluženega cestišča kar obrnili. Prenosnih telefonov seveda še nismo poznali, tako nismo bili povezani ne z Radenci ne med seboj. Na cilj smo prihajali v manjših skupinah z večurno zamudo. Strokovni program se je namesto ob štirih popoldne lahko začel šele proti večeru. Večerja, bili smo je že zelo potrebni, se je nenačrtovano spremenila v »pozno« večerjo. To je nekoliko zmedlo urnik osebju v kuhinji in restavraciji hotela Radin, a kljub temu so svoje delo opravili vestno in jedilnik popestrili s prekmurskimi jedmi, kot je bilo že prej dogovorjeno. Medtem so padavine prenehale in vse bolj se je ohlajalo. Magister Branko nas je popeljal še na družabni večer v neki lokal zunaj hotela; tam smo v veselem razpoloženju pozabili na popoldanske nevšečnosti. Lahko si predstavljam, koliko težav smo tisti dan nehote povzročili čakajočemu kolegu v Radencih. Reševal pa jih je z novim in novim posredovanjem pri hotelskem osebju.

Takrat je bilo za magistrum Miholičem že več kot desetletje prehojene poklicne poti. Diplomiral je 1963 na zagrebški farmacevtski fakulteti. Po odsluženem vojaškem roku se je najprej zaposlil v mestni lekarni v Murski Soboti. V laboratorijsko službo se je usmeril 1967, ko je prišel

v Splošno bolnišnico Murska Sobota, v priročni laboratorij na otroškem oddelku v Rakičanu. Predstojnica celotne laboratorijske službe v bolnišnici je bila mag. farm. Vida Murmayer. Čez tri leta je pričel magister Miholič voditi tudi klinični laboratorij na infektivnem oddelku v Rakičanu. Takrat so se dogovorili o delitvi dela med laboratorijskimi enotami: biokemične teste so opravljali v laboratoriju na internem oddelku v Murski Soboti pod vodstvom mag. Murmayer, teste hemostaze in diferenciranje celic punktata kostnega mozga pa v bolnišnični enoti v Rakičanu. Taka ureditev je ostala do leta 1974, ko so dotlej razpršeno laboratorijsko službo združili v enotni oddelek v modernih prostorih novozgrajene bolnišnične stavbe v Rakičanu. Magister Miholič je ob tej prelomnici postal namestnik vodje oddelka za laboratorijsko diagnostiko v Splošni bolnišnici Murska Sobota. Od odhoda mag. Murmayer 1989 je kot predstojnik vodil ta oddelek do svoje upokojitve konec leta 2004.

Specialist medicinske biokemije je postal novembra 1972. Svoje znanje je zgledno prenašal na mlajše sodelavce, odgovorno je skrbel za zadostno zaposlovanje potrebnega strokovnega osebja, po nastavitvah pa za njihovo izobraževanje. Precej je prispeval, da so danes na oddelku za laboratorijsko diagnostiko murskosoboške bolnišnice zaposlene tri specialistke medicinske biokemije, kar je lahko vzor drugim slovenskim zdravstvenim ustanovam. Med 1972 in 1981 je tudi prevzel del pedagoških obveznosti na srednji zdravstveni šoli v Murski Soboti.

Leta 1981 so ustanovili Pomurski zdravstveni center. Magistrum Miholiču je bila zaupana funkcija enega od dveh pomočnikov direktorja temeljne organizacije združenega dela Bolnišnica: osem let je bil odgovoren za strokovne zadeve v tej temeljni organizaciji.

Že zgodaj je spoznal, da je potrebno razvijati laboratorijsko službo v vsej regiji, ne le v bolnišnici. Najprej je svojo skrb namenil laboratoriju v Zdravstvenem domu Murska Sobota, saj je 1975 prevzel vodenje po magistrum Benkiču. To delo je honorarno opravljal osemnajst let. Po navodilih takratnega republiškega strokovnega kolegija kliničnih in biokemičnih laboratorijev Slovenije je v soglasju z magistrum Murmayer v pomurski regiji usklajeval in nadziral tudi delo laboratorijev v vseh zdravstvenih domovih in v njihovih dislociranih ambulantah. Dosegel je, da so v Pomurju pričeli preverjati kakovost dela v kliničnih in biokemičnih laboratorijih: v skupnih vzorcih so redno določali vsebnost dogovorjenih analitov, primerjali dobljene rezultate, nato pa se trudili odpravljati napake pri delu. Za laboratorije v zdravstvenih domovih Ljutomer, Lendava in Gornja Radgona, tam niso imeli sistemiziranih delovnih mest specialistov medicinske biokemije, so bili imenovani nadzorni specialisti iz večjih laboratorijev.

Povrniti se želim k skoraj tri desetletja trajajočemu delovanju magistra Miholiča v sekciji (kasneje Združenju) medicinskih biokemikov pri SFD, od leta 1995 pa v samostojnem društvu Slovensko združenje za klinično kemijo. Že novembra 1977 je bil na predlog Mariborske podružnice SFD izvoljen za člana izvršilnega odbora SFD ter tu

razporejen v strokovno komisijo. Medicinski biokemiki smo ga dvakrat zaporedoma izvolili v odbor Združenja medicinskih biokemikov pri SFD. Od 1986 do 1988 je kot predsednik vodil to Združenje, s tem pa postal tudi član predsedstva (kasneje preimenovanega v izvršni odbor) SFD ter član predsedstva Društva medicinskih biokemikov Jugoslavije. Med njegovim predsedniškim mandatom smo 1986 v Združenju prvič pripravili celodnevno izobraževanje laboratorijskih tehnikov iz vse Slovenije. Izkazalo se je, da je bil seminar zelo potreben. Tako izobraževanje smo nadaljevali in ga razvili v redno vsakoletno strokovno izpopolnjevanje; in odgovorno ga gojimo še naprej. Zaupanje kolegov v magistra Branka se je še bolj kazalo po ustanovitvi društva Slovensko združenje za klinično kemijo, saj je vse do upokojitve dobival pomembne funkcije: dva mandata zapored je bil član izvršilnega odbora, nato član nadzornega odbora; 1998 je bil imenovan še v novoustanovljeno komisijo za podeljevanje društvenih priznanj, drugi mandat se mu je tu iztekel konec 2004. Na sejah je kleno s prekmursko besedo pomirjal včasih preveč razgrete glave in razumno usmerjal razpravo k bistvenemu.

Vodstvo Združenja je prelepo pokrajino ob Muri še večkrat izbralo za skupne sestanke, seminarje ali posvete. Število udeležencev je naraščalo. Magister Branko je kot domačin prispeval opazni delež v organizacijskih odborih; ti so vedno zgledno opravili zaupano jim nalogo. Radence smo izbrali za kraj srečanja s kolegi kliničnimi biokemiki na dvodnevni medseksijski sestanki: s hrvaškimi kolegi 1980, s hrvaškimi in bosanskimi kolegi pa 1986. Člani Združenja smo

se sestali 1997 v Moravskih Toplicah na letnem občnem zboru. Po končanem strokovnem delu je magister Branko poskrbel, da smo spoznali tudi del umetnostnozgodovinskih in etnografskih posebnosti pokrajine (Bogojina, Filovci ...).

V uteho nam je, da smo se kolegu Miholiču za delo, ki ga je opravil v klinični biokemiji, vsaj nekoliko zahvalili s podelitvijo priznanja Slovenskega združenja za klinično kemijo. Listina mu je bila izročena na drugem kongresu tega društva oktobra 2004 v Mariboru.

Kljub mnogim preizkušnjam v zasebnem življenju je naš priljubljeni kolega ohranjal veselje do življenja in ga prenašal na druge. Vedno se je navdušeno ukvarjal s športom. Ko so se mu iztekla leta delovne dobe, je ostal povezan s sodelavci v bolnišnici in z društvenimi kolegi. Do zadnje, nepremagljive bolezn je enkrat tedensko prihajal v domači bolnišnični laboratorij diferencirat celice kostnega mozga in določat spermiograme. Tudi srečevanje s kolegi iz drugih slovenskih krajev mu je veliko pomenilo. Kadar je bilo le mogoče, se nam je pridružil na predavanjih v Ljubljani ali kje drugje.

Dragi Branko, nekje daleč nazaj, na začetku, ko smo prekipevali od mladosti in pričakovanj, nas je, neznance, nepričakovano združila skupna poklicna pot. Ob delu so se nato med nami pričele spletati vezi tovarštva, medsebojne skrbi za drugega, prijateljstva. K Tebi se bomo vračali v spominih in v naših pogovorih. Saj že dolgo nismo samo znanci!

Marta Kramberger

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. Swarbrick J (ed.), New York, Informa Healthcare USA, 2007.

Pegi Ahlin Grabnar, Saša Baumgartner, Mateja Cegnar, Odon Planinšek, Stane Srčič

Po sklepu Izvršnega odbora Tehnološke sekcije pri SFD o nakupu tretje izdaje Enciklopedije farmacevtske tehnologije, smo ta nakup v lanskem letu realizirali. Knjiga je dostopna na UL-Fakulteti za farmacijo v knjižnici Katedre za farmacevtsko tehnologijo. Ker je enciklopedija namenjena kar najširši strokovni javnosti, smo na Katedri pripravili recenzijo tega obsežnega dela.

Tiskana verzija tretje izdaje Enciklopedije farmacevtske tehnologije je sestavljena iz 6 volumnov, kar je skupaj 4400 strani, kar pomeni 45 % povečanje od zadnje izdaje.. Število poglavij je doseglo 300 naslovov, ki so urejeni po abecedi. Posebno tematsko kazalo združuje naslove poglavij v posamezne kategorije in tako olajša bralcu, da najde poglavja s podobno tematiko. V enciklopediji so zajeta poglavja iz vseh aspektov razvoja zdravil, farmacevtskih oblik, farmakokinetike, analitike, proizvodnje, zagotavljanja kakovosti, varnosti zdravil in regulative. Tako je omogočeno tako začetniku kot strokovnjaku, da gre v korak z razvojem tega hitro razvijajočega se in visoko kompetitivnega področja. Tretja izdaja enciklopedije tako ponuja popolnoma nova poglavja iz področij kot so genomika, biotehnologija, implantati v smislu razvoja učinkovin, ciljanja dostave in formulacije. Poleg tega so dodana še poglavja iz regulative, kot so spremembe v pravih oglaševanja ter FDA postopki.

Vsako geslo je predstavljeno kot pregledni članek, torej z relevantno literaturo. Poglavja na koncu navajajo še priporočilo, katera podpoglavja imajo podobno tematiko in jih je smiselno pregledati. S tem se vsebine ne ponovijo, pač pa dopolnjujejo in omogočijo vpogled nad celoto. Vsebinsko smiselno dopolnjujejo slike, sheme in fotografije, kar pripomore k boljši predstaviteljivosti in razumevanju snovi, hkrati pa naredi knjigo bralcu še bolj prijazno. Tudi na podlagi literaturnih virov za posameznimi poglavji lahko sklepamo, ali je predstavljena tematika novost ali pa gre že za dolgo poznano tehnologijo, material, farmacevtsko opremo, obliko idr. Ponekod poglavja zaključujejo še bibliografije avtorjev, kar kaže, da so knjigo res pisali strokovnjaki, ki so poznavalci na svojem področju. Eno je gotovo: izjemno veliko informacij, ki služijo kot dodatni vodič tako pri proučevanju na Univerzi kot pri delu v farmacevtski industriji, veliko uporabnega pa najdejo tudi delujoči na ostalih področjih farmacevtske stroke.

Vsebina poglavij po posameznih delih

Prvi del (vol. 1) vsebuje gesla od črk A do C. Na začetku je predstavljena absorpcija zdravilnih učinkovine, modifikatorji absorpcije in amorfne učinkovine. Zanimivi sta poglavji o pravih

trženja zdravil, ki jih izdajamo brez recepta in o alternativni medicini. Knjiga vsebuje tudi poglavja o vlogi živali v razvoju zdravil, kliničnem preizkušanju zdravil in testiranju karcinogenosti. Predstavlja tudi biološko sintezo zdravilnih učinkovin in izdelavo bioloških zdravil, biotehnologijo, biofarmacijo, biološko uporabnost in bioekvivalenco. Med farmacevtskimi oblikami so v tem delu opisane kapsule in koloidni farmacevtski sistemi. Med analiznimi metodami pa kalorimetrija in kromatografske metode.

Drugi del (vol. 2) , ki vsebuje črki C in D se pričinja z opisom kompleksacije učinkovin s ciklodekstrini in drugimi snovmi. Nadaljujejo ga poglavja o vlogi računalnika pri formuliranju in proizvodnji zdravil. Velik del knjige obsegajo: vpliv oblike kristalov na lastnosti zdravil, pomen kristalizacije v razvoju zdravil ter pomen kristalizacije pri nadzoru velikosti delcev. Največji del knjige obsegajo farmacevtske oblike za različna mesta aplikacije (skozi usta, v pljuča, v oko, za rektalno aplikacijo itd.) in za ciljno terapijo (ciljanje tumorja). Razloženi so tudi sodobni terapevtski sistemi kot so nanodelci, sistemi za hitro sproščanje učinkovine in nadzorovano sproščanje učinkovine. Knjigo zaključujejo poglavja o interakcijah zdravil, varnosti zdravil in glavnem dosjeju o zdravilni učinkovini (DMF-Drug Master File).

Tretji del (vol. 3) sestavljajo gesla pod E do H. Med pomembnimi gesli je omenjenih nekaj elektro analiznih metod, kot so npr. polarografija, voltametrika in potencimetrija, nadaljuje se z elektrostatskimi naboji in težavami zaradi njih na trdnih snoveh v različnih tehnoloških procesih, ekscipienti za peroralne in parenteralne farmacevtske oblike, ekspertni sistemi, ekstruzija, fraktalna geometrija in aplikacija v farmacevtskih in bioloških sistemih, liofilizacija, genetski aspekt pri razvoju zdravil, harmonizacija farmakopejskih standardov, geriatrična zdravila, GMP, GLP in GCP, zdravstveni sistemi zunaj ZDA (spisal ga je prof. A. Wertheimer, občasno gostujoči predavatelj na Fakulteti za farmacijo, Slovenije v svoj pregled vseeno ni vključil !), homogenizatorji, »hot melt« ekstruzija, hidrogeli, izjemno popularna IVVC. Volumen se zaključuje z geslom inhalacijske farmacevtske oblike.

Četrti del (vol. 4) obsega poglavja od iontoforeze do vplivov hrane na farmakokinetiko učinkovin. Zasedimo ozko tehnološke tematike, do praktično celotne farmacevtske znanosti, ki je kakorkoli povezana s tehnologijo. Poglobljeno so predstavljene mikrosfere in tehnologije njihove izdelave, iontoforeza, LAF oprema, tekoče peroralne farmacevtske oblike, inhalatorji, mikrobiološka kontrola zdravil, procesi mletja, mešanja in segregacije, pristopi načrtovanja izdelave

Pegi Ahlin Grabnar, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Saša Baumgartner, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Mateja Cegnar, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Odon Planinšek, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Stane Srčič, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

nanodelcev ter njihovo vrednotenje, farmacevtske oblike za uho, kontaktne leče in sredstva za njihovo vzdrževanje, ovojnina in materiali za njo, porazdelitveni koeficient, odmerjanje v pediatriji, tehnologije peletiranja, preskušanje ekscipientov z vidika regulative in predkliničnih testiranj. Tehnološko manj obarvane vsebine predstavljajo poglavja o izomeriji, napakah pri zdravljenju, zdravilih brez recepta, patentih, prehranskih dopolnilih idr. Opisni so tudi materiali za izdelavo naprav, ki se uporabljajo v farmaciji ter pristopi za vodenje laboratorijske dokumentacije in njeno lažjo sledljivost. Zelo obsežno so predstavljene tudi aktualne tematike o peptidih in proteinih. Izpostavljene so možnosti neinvazivnega vnosa peptidov in proteinov v telo ter omejitve in obseg njihovega prehoda po bukalnem, nazalnem, peroralnem, pulmunalnem in transdermalnem vnosu. Na kratko sledijo še poglavja o farmakogenomiki in genomskih tehnologijah, farmakokinetiki ter orodjih, ki se uporabljajo v razvoju zdravil ter farmakokinetičnih študijah.

Peti del enciklopedije (vol. 5) začenja s primerjavo farmakopejskih standardov po evropski, japonski in ameriški farmakopeji. Od analiznih metod so predstavljene spektroskopske analize metode (UV in VIS, NMR, bližnja IR, masna spektroskopija, IR, fluorescenčna spektroskopija, atomska absorpcijska in emisijska spektrofotometrija), elektronska mikroskopija, NMR v trdnem stanju, radiokemične metode ter reologija. Od pomožnih snovi so opisani škrobi in derivati škroba, polimeri v dostavnih sistemih za slabotopne zdravilne učinkovine ter v transdermalnih dostavnih sistemih, konzervansi ter solubilizatorji. Od farmacevtskih oblik so podrobno predstavljeni praški, fitofarmaki, trdne in poltrdne farmacevtske oblike. Predstavljene so tudi širše farmacevtsko zanimive tematike, kot so populacijska farmakokinetika, procesna kemija v farmacevtski industriji, polimorfizem, predzdravila, fotorazgradnja učinkovin in fiziološki dejavniki absorpcije, receptorji za učinkovine, njihova vezava na proteine ter proteomika, detekcija pirogenov in endotoksinov, pilotna proizvodnja in zagotavljanje kakovosti.

Šesti del enciklopedije (vol. 6) začenja z osnovami statistike. Predstavljeni so pojmi in statistične metode, ki največkrat služijo

farmacevtu pri vrednotenju aktivnosti v razvoju zdravila. Od analiznih metod so predstavljene bližnja IR, termična analiza, titrimetrija, X-žarkovna analiza, določanja toničnosti (osmometrija) in zeta potenciala. V okviru proizvodnih procesov so na kratko predstavljene fizikalne osnove o pretoku tekočin, prenosu mase in toplote, ter posamezne farmacevtsko-tehnološke operacije, kot so filtracija, kristalizacija, sušenje, mešanje, ekstrakcija, sterilizacija idr. Sterilizacijske metode s suho in vlažno toploto, etilen oksidom in radiacijo so podrobno razložene v smislu mehanizma uničenja mikroorganizmov, parametrov vrednotenja učinkovitosti procesa ter ostalih prednosti in slabosti, ki omejujejo izbor sterilizacijske metode za določeno farmacevtsko obliko in/ali učinkovino. Dodano je še poglavje o aseptični proizvodnji parenteralnih farmacevtskih oblik in pristopih za uničenje virusov. Nazorno in slikovno je predstavljena tehnologija s superkritičnimi fluidi, razložena je njena uporabnost pri izolacijskih tehnikah, analitiki ter načrtovanju naprednih dostavnih sistemov, kot so mikro- in nanodelci, mikroporozne pene, liposomi, kompleksi idr. Od pomožnih snovi so opisani tenzidii, voski ter voda oz. vrste vod in njihova priprava za uporabo v farmaciji. Med novejšimi pomožnimi snovmi so predstavljena t.i. 'super razgrajevala' in njihove prednosti pred klasičnimi razgrajevali. Od farmacevtskih oblik so podrobno opisane tablete in postopki tabletiranja, vključeni so še transdermalni dostavni sistemi, suspenzije, aerosoli, sistemi za vnos vakcin in imunološki izdelki ter farmacevtske oblike za uporabo v veterini. Volumen zaključuje s poglavji o validaciji procesov pri farmacevtskem oblikovanju, virtualnem 'screeningu' za identifikacijo spojin vodnic ter predstavitvi aktivnosti, ki jih od leta 1998 izvaja Svetovna znanstvena organizacija (WHO) v smislu harmonizacije predpisov, ki veljajo za zdravila.

Veseli nas, da Slovensko farmacevtsko društvo kot krovna organizacija, ki združuje vse farmacevte, znotraj različnih sekcij in podružnic podpira in spodbuja tako nakupe kot izdajanje za stroko pomembne literature. Lahko si le želimo, da bi bilo tovrstne finančne podpore in razumevanja še več, saj na ta način raste naše znanje in ugled tudi v širši javnosti.

Opombe:

Navodila avtorjem

Strokovne članke in **druge prispevke** objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. Navajanje zaščitenih imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni **članki so recenzirani**, kar pomeni, da bodo avtorji oddali najmanj dve verziji besedila:

- prvo verzijo, ki jo uredništvo pošlje najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno in
- končno verzijo.

Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmaceutskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Prva verzija

Predstavljajo jo:

- trije, na papir natisnjeni izvodi prispevka, na katerih avtorji niso imenovani, slike in preglednice pa so vključene v besedilo, ter
- prispevek v elektronski obliki.

Avtorji strokovnih člankov priložijo lastnoročno podpisano spremni dopis z naslednjimi podatki:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi inštitucij, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe ter
- izjavo, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

V primeru ponatisa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice. Rokopisi strokovnih člankov lahko obsegajo največ **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg prispevkov za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja je lahko največ **6.000** znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati **3.000** znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

Vsebina

naj bo sistematično strukturno urejena in **razdeljena na poglavja**. Izvirni raziskovalni članki naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed) in največ 5 ključnih besed v slovenskem in angleškem jeziku
- poglavje Sklep
- poglavje Literatura
- Kazalo vsebine, takoj za povzetkom in ključnimi besedami.

Besedilo

(Times New Roman 12, razmik vrstice 1,5) naj bo obojestransko poravnano.

Slike in preglednice

morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

Vsako trditev

je potrebno potrditi z **literaturnim virom**, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

Primer navajanja literature:

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy.
3. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
4. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.

Končna verzija

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku najmanj dve strokovni oceni in navodila glede sprejetja v objavo in potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki ter eno natisnjeno verzijo besedila na naslov glavne urednice.

Slike

morajo biti shranjene v ustreznem slikovnem formatu (zaželeno v jpg, bmp), tudi v natisnjeni verziji je potrebno slikovni material priložiti ločeno od besedila, oštevilčeno in označeno s pripadajočimi podnapisi. Fotografije morajo biti posnete z visoko ločljivostjo, najmanj 250 do 300 dpi, v enakih velikostih, kot jih avtor želi objaviti oz. prilagojene obliki revije.

Naslov prispevka

(v slovenskem in angleškem jeziku) in **naslovi** poglavij in podpoglavij naj bodo napisani krepko, vendar z malimi črkami (kakor v stavku). V končni verziji morajo biti pod naslovom prispevka v slovenskem in angleškem jeziku napisana **polna imena vseh avtorjev** brez nazivov. Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, je potrebno navesti ločeno na prvi strani. Elektronska in natisnjena verzija morata biti identični.

Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v pisni in elektronski obliki avtorji **pošljejo na naslov**:

dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.
glavna urednica Farmaceutskega vestnika
Tacenska 133 A, 1000 Ljubljana
e-pošta: andrijana.tivadar@siol.net

Korekture

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske skrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v treh delovnih dneh na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmaceutskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletni strani: www.sfd.si v pdf obliki.

Narava nam je dala globoke gube. Znanost pa način, kako jih zaustavimo.

Dermokozmetika Vitaskin Pharma Age Formula učinkovito zmanjša vidnost globokih gub in zavira njihov nastanek, saj poveča gostoto zrele kože*. Hkrati uravnava nastajanje melanina, ohranja enakomeren ten kože in zavira nastajanje pigmentnih madežev. Delovanje dopolnjuje nutrikozmetika, ki prek kapsul deluje od znotraj. Z učinkom v globljih plasteh kože dodatno pripomore k vzpostavljanju naravne kolagenske mreže. Koži vrne mladosten, napet in čvrst videz.

* Rezultati dermatološke raziskave učinkovitosti Učvrstitvene dnevne in Obnovitvene nočne kreme proti gubam in pigmentnim madežem Vitaskin Pharma Age Formula potrjujejo izjemno povečanje gostote dermisa pri 91 % žensk po dveh mesecih uporabe. To kaže na bistveno boljše razporejenost kolagena, kar se odraža tudi v zmanjšanju vidnosti globokih gub (vir: Center za klinična preizkušanja v Franciji).

Celotna linija Vitaskin Pharma je na voljo samo v lekarnah.
O izdelkih se posvetujte s svojim farmacevtom ali obiščite www.krka.si.



* Klinično preizkušanje pri 91 ženskah

VITASKIN[®] ZNANOST, PREDANA LEPOTI
PHARMA

www.krka.si

KRKA