

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3



OSREDNJA TEMA:
PRILOŽNOSTI
ZA NADGRADNJO
LEKARNIŠKE
DEJAVNOSTI



ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČI UREDNIK:
Nejc Horvat

UREDNIŠKI ODBOR:
Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Janja Marc
Anja Pišlar
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Janez Toni

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

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

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

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

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

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije
iz sredstev državnega proračuna
iz naslova razpisa za sofinanciranje
domaćih periodičnih znanstvenih publikacij.

»Farmacevti se morajo premakniti izza pultov in bolnikom zagotavljati oskrbo in ne le zdravil. Zgolj v izdaji zdravil ni prihodnosti. Farmacevti imajo univerzitetno izobrazbo in so strokovnjaki na področju zdravja in ne zgolj zdravil. To jih obvezuje, da bolnikom ponudijo boljšo oskrbo, kot jo izvajajo trenutno.«

(van Mil, Schulz, Tromp)

Pred slabimi 20 leti nas je trojica izjemnih raziskovalcev na področju farmacevtske skrbi, van Mil, Schulz in Tromp, opozorila na pomembno vlogo farmacevtov v sodobnem zdravstvu. V svetu nenehnih tehnoloških napredkov moramo farmacevti presegati tradicionalno izdajanje zdravil za pultom in postati ključni akterji v izboljšanju oskrbe bolnikov. Za izpolnjevanje teh novih vlog pa potrebujemo znanje, kompetence ter odprtost novim tehnologijam.

Osrednja tema poletne številke Farmacevtskega vestnika se osredotoča na priložnosti za nadgradnjo lekarniške dejavnosti. Ena takih je aktualna tema predpisovanja zdravil s strani farmacevtov. Izvirni znanstveni članek obravnava koristi in ovire pri uvedbi sistema farmacevtov predpisovalcev ter pogled slovenske splošne populacije, farmacevtov in zdravnikov na tak sistem. S predpisovanjem se ukvarjajo tudi avtorji preglednega znanstvenega članka o kaskadah predpisovanja. Gre za pojav, ko predpisujemo dodatna zdravila za zdravljenje neželenih učinkov prej predpisanih zdravil, kar lahko vodi v nepotrebno predpisovanje zdravil, povečano tveganje za neželene učinke ter dodatne stroške. Področje, ki v našem zdravstvenem sistemu tudi ni urejeno, je področje ugovora vesti lekarniških farmacevtov. Izvirni članek predstavlja raziskavo, v kateri so avtorji proučevali seznanjenost, odnos in uporabo ugovora vesti med slovenskimi farmacevti.

Poleg osrednje teme ta številka prinaša tudi članke, ki bodo nadgradili vaše znanje: predstavitev vloge triptofana kot pomembnega gradnika proteinov; razlaga sistema CRISPR/Cas9, ki ga uporabljamo za spreminjanje genoma s številnimi aplikacijami v genskem inženirstvu; ter opis kemičnih motilcev endokrinega sistema, ki lahko negativno vplivajo na reproduktivno zdravje žensk.

Dragi bralci, vabimo vas, da se v času poletnih dopustov ne potapljate zgolj v vodo, temveč tudi v bralno avanturo Farmacevtskega vestnika. Objavljeni članki vas verjetno ne bodo mogli osvežiti tako kot vaša priljubljena pijača, osvežili pa vam bodo znanje.

doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm., gostujoči urednik
prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., odgovorni urednik



VSEBINA / CONTENT

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 171 Ana Kodrič, Anja Kreslin, Nejc Horvat
Ugovor vesti v slovenskih javnih lekarnah: seznanjenost, odnos in uporaba
Conscientious objection in Slovenian community pharmacies: Awareness, attitudes and practices
- 179 Ana Kodrič, Anja Rožič, Nejc Horvat
Sistem farmacevtov predpisovalcev: izkušnje iz tujine in pogledi splošne populacije, farmacevtov in zdravnikov v Sloveniji
Pharmacist prescribing: experiences from abroad and perspectives of the general population, pharmacists, and physicians in Slovenia

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 189 Nina Ravbar, Mojca Kerec Kos, Mitja Kos
Kaskade predpisovanja zdravil
Prescribing cascades
- 197 Ana Dolšak, Matej Sova
Triptofan in njegova vloga v človeškem organizmu
Tryptophan and its role in the human body
- 205 Anja Srpčič, Nika Lovšin
Sistem CRISPR/Cas9 in njegova uporaba v genetskem inženirstvu
The CRISPR/Cas9 system and its applications in genetic engineering
- 215 Tinkara Srnovršnik, Lucija Peterlin Mašič, Bojana Pinter
Kemični motilci endokrinega sistema in reproduktivno zdravje žensk
Endocrine disrupting chemicals and female reproductive health

223 DRUŠTVENE VESTI

238 NOVA KNJIGA

240 NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

UGOVOR VESTI V SLOVENSКИH JAVNIH LEKARNAH: SEZNANJENOST, ODNOS IN UPORABA CONSCIENTIOUS OBJECTION IN SLOVENIAN COMMUNITY PHARMACIES: AWARENESS, ATTITUDES AND PRACTICES

AVTORJI / AUTHORS:

asist. dr. Ana Kodrič, mag. farm.¹

Anja Kreslin, mag. farm.²

doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.¹

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za socialno farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

² MEDIASI d.o.o.,
Leskoškova cesta 9D, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nejc.horvat@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Na področju medicine ugovor vesti razumemo kot zavrnitev določene zdravstvene obravnave, ki ni v skladu z vestjo zdravstvenega delavca. Namen naše raziskave je bil proučiti področje ugovora vesti z vidika seznanjenosti z njim, njegove uporabe in odnosa slovenskih farmacevtov v javnih lekarnah do tega etičnega instituta. Za raziskavo smo uporabili metodo fokusne skupine, katere vsebino smo oblikovali s pomočjo sistematičnega pregleda literature in spletnega anketiranja namenskega vzorca slovenskih farmacevtov. V Sloveniji števila farmacevtov, ki uveljavljajo ugovor vesti, ne poznamo, člani fokusne skupine pa ocenjujejo, da jih je zelo malo. Uveljavljanje ugovora vesti terja zahtevnejšo organizacijo dela, kar je pogosto povezano s slabšim odnosom sodelavcev in delodajalcev, dodatno pa k temu prispeva tudi strah pred zlorabami. Potrebna je torej jasnejša opredelitev uveljavljanja ugovora vesti ter izobraževanje, ki bi pripomoglo k boljšemu poznavanju in posledično sprejemanju tega instituta v stroki.

KLJUČNE BESEDE:

javne lekarne, lekarniški farmacevt, ugovor vesti

ABSTRACT

In medicine, conscientious objection is understood as the refusal of certain medical treatment that is not in accordance with a medical worker's conscience. The aim of this study was to investigate the knowledge, use and attitudes of Slovenian community pharmacists towards conscientious objection. For this purpose, we conducted a focus group, the content of which was developed based on a systematic literature review and an online survey of a purposeful sample of Slovenian pharmacists. The number of pharmacists in Slovenia who practice conscientious objection is unknown. However, the focus group panellists estimate that there are very few. Enforcement of conscientious objection is often associated with a worse attitude from colleagues and employers, mainly because of the demanding work organization and fear of abuse. The results show a need for a clearer definition of the conscientious objection practice and



education, which would contribute to better knowledge and, consequently, a higher acceptance of this ethical institute in the community pharmacy practice.

KEY WORDS:

community pharmacies, community pharmacists, conscientious objection

1 UVOD

Na področju medicine ugovor vesti razumemo kot zavrnitev določene zdravstvene obravnave oz. posega, ki ni v skladu z vestjo izvajalca, torej z njegovimi moralnimi, humanitarnimi, filozofskimi in etičnimi načeli. Zaradi pomena spoštovanja posameznikove morale pri ohranjanju njegove integritete je v civiliziranem svetu uzakonjena pravica do ugovora vesti, vendar pa pri uveljavljanju tega instituta pogosto prihaja do konflikta med pravno in poklicno (deontološko) normo. Z namenom iskanja kompromisa med tema nasprotujočima si normama in zagotavljanja možnosti posameznikovega delovanja v skladu s lastnimi etičnimi načeli v okviru pravnega reda, slednji opredeljuje institut ugovora vesti, ki v določenih primerih posameznemu zdravstvenemu delavcu pod določenimi pogoji omogoča, da pravne norme ne izpolni, a s tem ne ravna protipravno (1). Ugovor vesti v splošnem opredeljuje Ustava Republike Slovenije, na področju zdravstva pa ga ureja Zakon o zdravstveni dejavnosti (2, 3). Slednji v 56. členu navaja, da lahko zdravstveni delavec odkloni zdravstveni poseg, če meni, da ta ni v skladu z njegovo vestjo in z mednarodnimi pravili medicinske etike, pri čemer pa mora o svojem ugovoru vesti obvestiti zdravstveni zavod. Ta je dolžan upoštevati ugovor vesti zdravstvenega delavca, pri čemer mora bolnikom zagotoviti možnost nemotenega uveljavljanja pravic s področja zdravstvenega varstva (3). Izjema je le nujna medicinska pomoč, ki je zdravstveni delavec v nobenem primeru ne sme odkloniti (3).

Zakon o lekarniški dejavnosti ugovora vesti posebej ne ureja, vendar pa velja, da ima farmacevt kot zdravstveni delavec, skladno z Zakonom o zdravstveni dejavnosti, zakonsko utemeljeno pravico do ugovora vesti (4). Magistri farmacije torej lahko uveljavljajo ugovor vesti, a le v dogovoru z delodajalcem in ob predpogoju, da imajo za to utemeljen razlog (5).

Čeprav ugovor vesti predstavlja vir etičnih dilem in moralnih stisk med farmacevti, je to področje v slovenskem prostoru slabo raziskano (6). Namen te raziskave je bil ovrednotiti seznanjenost farmacevtov v javnih lekarnah z ugovorom vesti ter pridobiti vpogled v izvajanje tega instituta in odnos do te problematike.

2 METODE

S pomočjo sistematičnega pregleda v literaturi objavljenih rezultatov že opravljenih raziskav in spletnega anketiranja namenskega vzorca populacije slovenskih farmacevtov, ki so se že srečali z ugovorom vesti, smo oblikovali vsebino fokusne skupine, s katero smo želeli pridobiti vpogled v izvajanje in odnos do tega instituta.

2.1 SISTEMATIČNI PREGLED

Sistematični pregled literature smo izvedli v bazi podatkov PubMed, in sicer z iskalnim profilom: »(conscientious OR conscience OR consciousness OR conscientiousness) AND (pharmacist OR »community pharmacy«)«. V pregled smo vključili članke o ugovoru vesti v povezavi z lekarniški farmacevti v javnih lekarnah, ki so napisani v angleščini.

2.2 SPLETNA ANKETA

Na podlagi rezultatov sistematičnega pregleda literature smo na platformi 1KA oblikovali spletni vprašalnik. Ta je vseboval 21 vprašanj, od tega 11 vprašanj odprtega in 10 vprašanj zaprtega tipa, razdeljenih v štiri sklope: 1) izkušnje z ugovorom vesti in postopek njegovega uveljavljanja, 2) področja ugovora vesti, 3) odnos delodajalcev/sodelavcev do uveljavljanja ugovora vesti ter 4) socio-demografski podatki anketiranih. Vprašalnik je bil na voljo za izpolnjevanje en mesec, teden dni pred zaključkom anketiranja pa smo sodelujočim poslali opomnik.

Ker smo želeli doseči čim večje število farmacevtov, ki imajo izkušnje z ugovorom vesti ter ga bodisi uveljavljajo ali bi to želeli storiti, smo k izpolnjevanju vprašalnika povabili tudi člane Združenja farmacevtov za življenje. Uporabili smo namensko vzorčenje, ki sicer ni reprezentativno, vendar pa je bil namen naše spletne ankete ustvarjanje vsebine za fokusno skupino in ne posploševanje rezultatov na populacijo vseh farmacevtov javnih lekarn.

2.3 FOKUSNA SKUPINA

Fokusno skupino smo kot kvalitativni tip raziskovanja izbrali, ker smo želeli identificirati relevantna vprašanja in ključne teme na tem področju ter problematiko instituta ugovora vesti raziskati z različnih zornih kotov. S pomočjo fokusne skupine smo osvetlili to problematiko v javnih lekarnah in iskali rešitve za izzive, ki se pogosto pojavljajo na tem področju (7, 8).

V fokusno skupino smo povabili deležnike, ki so posredno ali neposredno povezani z institutom ugovora vesti v javnih lekarnah: vodjo lekarnе v javnem zavodu, vodjo zasebne lekarnе, farmacevta, zaposlenega v lekarni javnega zavoda, farmacevta, zaposlenega v zasebni lekarni, predstavnika Lekarniške zbornice Slovenije, člana Razširjenega strokovnega kolegija za lekarniško farmacijo, člana Združenja farmacevtov za življenje, zastopnika pacientovih pravic, člana Komisije za medicinsko etiko in predstavnika strokovne službe javnega zavoda. Vabilu se je odzvalo šest predstavnikov, in sicer vodja lekarnе v javnem zavodu, vodja zasebne lekarnе, farmacevt, zaposlen v lekarni javnega zavoda, farmacevt, zaposlen v zasebni lekarni in predstavnik Lekarniške zbornice Slovenije.

Vsebino fokusne skupine smo razdelili na štiri področja: 1) seznanjenost z ugovorom vesti, 2) uporaba ugovora vesti, 3) odnos do ugovora vesti in 4) zakonodaja. Fokusno skupino je moderiral eden izmed avtorjev (N. H.). Sestala se je 10. 12. 2019 na Katedri za socialno farmacijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani. Po koncu sestanka fokusne skupine smo iz zvočnega zapisa pripravili dobesedni prepis razprave, s programsko opremo NVivo 11 Pro pa identificirali glavne teme in podteme ter posamezne kodirane zapise alocirali v ustrezno temo oziroma podtemo.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 SISTEMATIČNI PREGLED

S pomočjo iskalnega profila smo v bazi podatkov Pubmed našli 161 znanstvenih člankov. Izločili smo članke, ki se niso nanašali na področje ugovora vesti, niso bili napisani v angleščini, se niso nanašali na javne lekarnе ali pa so obravnavali evtanazijo, ki v Sloveniji ni dovoljena. Tako smo v sistematični pregled vključili 70 člankov, od tega 11 raziskovalnih in 59 preglednih člankov. Teme, ki so se najpo-

gosteje pojavljale, so: pogostost zavrnitev izdaje zdravil, ureditev izvajanja ugovora vesti, odnos do ugovora vesti ter razvoj uveljavljanja pravice do ugovora vesti v prihodnje.

Pogostost zavrnitve izdaje zdravil

Rezultati raziskav kažejo, da je farmacevtov z moralnimi zadržki pri opravljanju poklica razmeroma malo (9–14). V raziskavi Davidson in sod. je 13 % farmacevtov navedlo, da bi zavrnilo izdajo vsaj enega zdravila (10). Na Poljskem izdajo določenih zdravil zavrača 8 % farmacevtov (11). V anketi Landau in sod. je 15 % anketiranih farmacevtov izrazilo nelagodje ob izdaji hormonskih kontraceptivov (13). Zdravila, pri izdaji katerih farmacevti najpogosteje uveljavljajo ugovor vesti, so različne oblike kontraceptivov, abortivi, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, neplodnosti in cepiva (10, 11). Izsledki več raziskav pa kažejo, da verni farmacevti pogosteje zavračajo izdajo določenih zdravil (9, 10, 13–15).

Ureditev izvajanja ugovora vesti

Številni avtorji, ki se ukvarjajo z raziskavami bioetike, so na podlagi svojih ugotovitev predlagali smernice ureditve izvajanja ugovora vesti, v katerih prevladuje mnenje, da bi morali farmacevti, ki zavrnejo izdajo zdravila, poskrbeti, da drugi farmacevti nemudoma zagotovijo storitev namesto njih. Lekarnе bi tako, če je to le mogoče, morale zagotoviti, da je ves čas na razpolago vsaj en farmacevt, ki ne uveljavlja ugovora vesti, v nasprotnem primeru pa napotiti pacienta v drugo lekarno (16–20). V redkih primerih, kadar obstajajo geografske ali druge omejitve, da zdravila na recept nikakor ne more pravočasno izdati drug farmacevt, pa bi se naj farmacevt z ugovorom vesti podredil zdravstvenim potrebam pacienta in mu, kljub razhajanju z osebnim prepričanjem, zdravilo izdal (18, 21).

Odnos do ugovora vesti

Odnos do ugovora vesti med farmacevti so podrobneje proučevali v okviru dveh raziskav. Medtem ko institut ugovora vesti podpira približno 60 % ameriških farmacevtov, pa je delež poljskih farmacevtov, naklonjenih ugovoru vesti, precej nižji, in sicer 26 % (11, 12, 22). Zagovorniki pravice do ugovora vesti farmacevtov trdijo, da si farmacevti želijo živeti in delati v skladu s svojimi etičnimi načeli oz. s svojo vestjo in njihov cilj nikakor ni omejevanje pacientov pri dostopu do potrebne zdravstvene oskrbe (23). Dodatno navajajo, da bi morale biti zavrnitve izdaje določenih zdravil na osnovi ugovora vesti dovoljene, saj je nedopustno farmacevte izpostavljati moralnim stiskam. Hkrati bi prizna-



vanje njihove pravice do ugovora vesti omogočilo izenačitev profesionalnega statusa farmacevtov kot zdravstvenih delavcev na raven, ki so je deležni zdravniki (11, 17, 20).

Nasprotniki pravice do ugovora vesti pa po drugi strani navajajo več argumentov, zakaj farmacevti pravice do ugovora vesti ne bi smeli imeti. Med temi so najpogostejši: napačno razumljena in predstavljena medicinska dejstva; farmacevti, ki z ugovorom vesti uveljavljajo svojo moralno presojo, ne delujejo na podlagi strokovnega kliničnega znanja; farmacevti nimajo temeljnih predpogojev, ki bi jim omogočali sprejemanje klinično zanesljivih etičnih odločitev, saj nimajo dostopa do popolnih podatkov o pacientovem zdravstvenem stanju; zavrnitve izdaje zdravil ovirajo dostop pacientov do zdravstvenih storitev (18, 24–28).

3.2 SPLETNA ANKETA

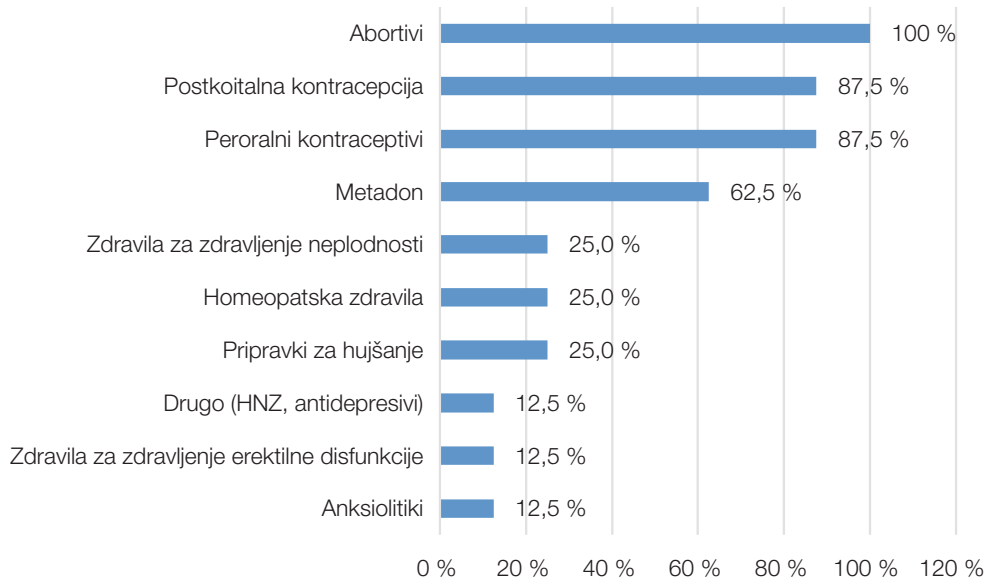
Spletni anketni vprašalnik, ki smo ga namensko posredovali 19 članom Združenja farmacevtov za življenje, je v celoti izpolnilo osem farmacevtk, ki so bile katoliške veroizpovedi ter stare med 20 in 39 let.

Uveljavljanje ugovora vesti

Polovica anketirank je izjavila, da so že zavrnilo izdajo zdravila na podlagi ugovora vesti. Vse so zavrnilo izdajo ur-

gentne kontracepcije, dve med njimi pa tudi izdajo običajnih peroralnih kontraceptivov. Ob zavrnitvi izdaje so tri od štirih anketirank pacientom razložile, da zdravila ne morejo izdati, ker tega ne morejo niti moralno niti strokovno zagovarjati, in so jih zato napotile k drugemu farmacevtu (sodelavcu), ki je zdravilo izdal namesto njih.

Anketiranke so v veliki meri izražale željo po boljši ureditvi področja ugovora vesti in dorečenosti postopka njegovega uveljavljanja. Nekaj jih je opozorilo, da bi morala Lekarniška zbornica Slovenije, po zgledu zdravnikov, voditi register farmacevtov z ugovorom vesti. Med seboj si niso bile enotne glede tega, kdaj bi se farmacevt moral opredeliti o uveljavljanju ugovora vesti. Nekatere so bile mnenja, da bi to moral storiti že ob začetku zaposlitve, druge pa, da bi moral imeti pravico, da delodajalcu kadar koli v času svoje zaposlitve pove, da želi uveljavljati ugovor vesti in pojasni razloge zanj, saj se na trgu pojavljajo nova, za nekatere farmacevte etično sporna zdravila. Kot etično sporne so sicer navajale predvsem abortivne tablete ter postkoitalno in peroralno kontracepcijo. Ostala, zanje potencialno etično vprašljiva zdravila, prikazuje slika 1. Kljub temu, da se jim zdijo določena zdravila etično sporna, pa za njihovo izdajo ne bi nujno uveljavljale ugovora vesti. Sporna zdravila podobno opredeljujejo tudi poljski farmacevti, ki med problematična najpogosteje prištevajo različne oblike kontracep-



Slika 1: Deleži anketirank, ki dojemajo izdajanje posamezne skupine zdravil oz. učinkovin in drugih pripravkov kot etično sporno (N = 8). Legenda: HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje.

Figure 1: Percentages of respondents perceiving the dispensing of specific groups of drugs or substances and other preparations as ethically questionable (N = 8). Legend: HNZ - hormone replacement therapy.

cije ter cepiva, pridobljena s pomočjo celičnih linij splavljenih zarodkov (11).

Izdaja zdravil kljub etičnim zadržkom

Pet farmacevtk (63 %) je povedalo, da so kljub moralnim oz. etičnim zadržkom že izdale zanje etično sporno zdravilo, in sicer zaradi neustrezne zakonske urejenosti področja, strahu pred posledicami neizdaje, zlasti izgube službe ali posledične nezaposljivosti, prelaganja odgovornosti na sodelavce in preprečevanja konfliktov na delovnem mestu.

Sprejemanje ugovora vesti

Tri anketirane farmacevtke so povedale, da se delodajalci in sodelavci ne zavedajo, da je pravica do ugovora vesti zakonska pravica, dve, da se tega zavedajo v zelo majhni meri, in ena, da nekateri sploh ne vedo, da ta institut obstaja. Ena od anketirank je povedala, da sodelavci in delodajalci o pravici do ugovora vesti ne razmišljajo ali pa menijo, da farmacevti s tovrstnimi zadržki sploh ne bi smeli biti zaposleni v lekarnah. Večina anketiranih je opisovala številne negativne izkušnje s sodelavci in delodajalci. Po drugi strani pa so, z izjemo redkih negativnih odzivov, anketiranke opisovale sprejemajoč in razumevajoč odnos pacientov ob njihovem uveljavljanju ugovora vesti.

3.3 FOKUSNA SKUPINA

Čeprav se vabilu v fokusno skupino niso odzvali vsi povabljeni, menimo, da je bila razprava zaradi različnih pogledov članov skupine vsebinsko dovolj bogata, da je omogočala identifikacijo ključnih izzivov, ki se pojavljajo na tem področju, ter razpravo o potencialnih rešitvah. Na osnovi razprave v fokusni skupini smo tako identificirali štiri glavne teme: seznanjenost z ugovorom vesti, uveljavljanje ugovora vesti, odnos do ugovora vesti in razvoj pravice do ugovora vesti.

Seznanjenost z ugovorom vesti

Večina sodelujočih v razpravi fokusne skupine je ocenila, da je seznanjenost z ugovorom vesti med lekarniškimi farmacevti dokaj dobra, s čimer pa se ni strinjala vodja lekarne javnega zavoda. Po njenem mnenju so glede seznanjenosti z ugovorom vesti farmacevti v javnih lekarnah razdeljeni v dve skupini. Na eni strani so tisti, ki uveljavljajo oz. bi želeli uveljavljati ugovor vesti in zelo dobro poznajo to pravico, na drugi strani pa tisti, ki nimajo zadržkov glede izdaje zdravil, zato tudi ne razmišljajo o uveljavljanju ugovora vesti in ga posledično slabo poznajo. Podatkov o seznanjenosti z institutom ugovora vesti med slovenskimi lekarniškimi farmacevti in pacienti nimamo.

Uveljavljanje ugovora vesti

V Sloveniji nimamo podatkov o pogostosti zavrnitev izdaj zdravil zaradi ugovora vesti pri farmacevtih, prav tako tudi ne poznamo števila farmacevtov, ki uveljavljajo ugovor vesti. Sodelujoči v fokusni skupini so menili, da pravico do ugovora vesti uveljavlja zelo majhen delež lekarniških farmacevtov, ki so ga ocenili na približno 2 %. Predstavnica Lekarniške zbornice Slovenije je povedala, da zbornica sicer vodi register farmacevtskih strokovnih delavcev, ki vsebuje tudi izjavo o uveljavljanju pravice do ugovora vesti, vendar pa je ta samo informativne narave in po njenem mnenju ne odraža dejanskega stanja. Članica Združenja farmacevtov za življenje pa je dodala, da imajo tisti farmacevti, ki uveljavljajo ugovor vesti, z delodajalcem o tem večinoma sklenjen le ustni dogovor.

Tako kot farmacevtke v spletni anketi so tudi udeleženci fokusne skupine omenjali neustrezno pravno urejenost področja. Po njihovem mnenju ugovor vesti ni jasno opredeljen, prav tako pa ni določeno, v katerih primerih je možen in kakšen je postopek njegovega uveljavljanja. Članica Združenja farmacevtov za življenje je povedala, da je združenje pridobilo pravno mnenje, ki pritrjuje zakonski pravici farmacevtov do ugovora vesti, ki izhaja iz Zakona o zdravstveni dejavnosti, a pri tem izpostavila, da ostaja težava glede njegovega izvajanja v praksi, s čimer so se strinjali tudi ostali udeleženci. Vsi udeleženci fokusne skupine so bili enotni, da bi ugovor vesti, kljub temu da je opredeljen v Zakonu o zdravstveni dejavnosti, moral biti omenjen tudi v Zakonu o lekarniški dejavnosti, kar je Lekarniška zbornica Slovenije predlagala že ob prenovi zakona leta 2016, a je bil ta predlog zavrjen.

Pri uveljavljanju instituta ugovora vesti prihaja neizogibno do trka dveh pravic, in sicer pravice farmacevta do ugovora vesti in pacientove pravice do zdravstvene oskrbe. Članica Združenja farmacevtov za življenje je izrazila mnenje, da bi morala imeti pravica farmacevta do ugovora vesti prednost, ostali udeleženci pa so si bili enotni, da bi v takem primeru morala prevladati pravica pacienta do zdravila, kar je tudi skladno z mnenjem, navedenim v strokovni literaturi (18, 21). Udeleženci fokusne skupine so se strinjali, da je potrebno tovrstne situacije zaradi trka omenjenih pravic v čim večji meri preprečevati, saj neuresničevanje pravice do ugovora vesti lahko predstavlja veliko osebno stisko za farmacevta, po drugi strani pa ima lahko, kot je opozoril član Razširjenega strokovnega kolegija za lekarniško farmacijo, zavrnitev izdaje zdravila nepopravljive posledice za pacienta. Članica Združenja farmacevtov za življenje je kot možno rešitev omenila možnost ustanovitve t. i. lekarn *Pro-Life*, vendar so ostali udeleženci predlog označili kot



pacientu neprijazen in v neskladju z Zakonom o lekarniški dejavnosti. Lekarne *Pro-Life* namreč za nekatere farmacevte etično spornih zdravil, najpogosteje so to različne vrste kontracepcije in abortivov, nimajo na zalogi in jih torej pacientom ne izdajajo.

Predstavnica Lekarniške zbornice Slovenije je, ob strinjanju ostalih članov fokusne skupine, poudarila, da bi bilo potrebno opredeliti, v katerih primerih lahko farmacevti uveljavljajo ugovor vesti, in določiti postopek ter organizacijo dela v primeru uporabe tega instituta. Članica Združenja farmacevtov za življenje je še dodala, da bi morale obstajati smernice, ki bi opredeljevale postopanje delodajalca in dolžnost zaposlenega, da ga seznanijo z uveljavljanjem ugovora vesti. Povedala je tudi, da glede na pridobljeno pravno mnenje farmacevtov o svojem uveljavljanju ugovora vesti ni dolžan seznaniti delodajalca pred sklenitvijo zaposlitve. Ostali udeleženci fokusne skupine pa so se strinjali, da bi bilo to zaradi lažje organizacije dela in boljših odnosov v kolektivu smiselno.

Največji izziv so udeleženci fokusne skupine prepoznali v organizaciji dela v javni lekarni, s katero bi zagotovili pravice vseh vpletenih. Pri tem so posebej izpostavili lekarnice z manj številčnimi kolektivi in s tem povezano zahtevnejšo organizacijo dela na način, ki bi zagotavljal razpoložljivost farmacevta, ki bi zdravilo izdal namesto tistega, ki uveljavlja ugovor vesti. Kot težavo v organizaciji dela so udeleženci prepoznali tudi dežurstvo, saj je v tem času v lekarni prisoten le en farmacevt, postkoitalna kontracepcija, ki je največkrat predmet ugovora vesti farmacevtov, pa se največkrat izdaja ravno takrat.

Kot možno rešitev so udeleženci predlagali organizacijo dela s strani delodajalca na način, da bi bila na delovno mesto v dežurstvu vedno razporejena dva farmacevta, eden, ki uveljavlja ugovor vesti, in dodatni, ki bi za prvega etično sporna zdravila lahko izdal namesto njega. Predlogi za tako organizacijo dela se pogosto pojavljajo tudi v tuji strokovni literaturi (16–19). Ob tem pa so izrazili zaskrbljenost nad dodatnimi stroški, ki bi jih takšna organizacija dela prinesla, zato so kot alternativno rešitev predlagali, da farmacevti, ki uveljavljajo ugovor vesti, ne bi bili prisotni v dežurnih službah. Obenem pa so izrazili skrb nad vplivom take ureditve na odnose med zaposlenimi in možnost zlorabe instituta ugovora vesti z namenom izogibanja opravljanju dežurne službe.

Uveljavljanje ugovora vesti predstavlja precejšen izziv, ne le z vidika organizacije dela, temveč tudi komunikacije s pacientom. Ugovor vesti mora biti izvedena na korekten in strokoven način, s katerim ohranimo zaupanje pacienta. Z izjemo članice Združenja farmacevtov za življenje se sodelujočim v razpravi ni zdelo primerno, da bi farmacevti pacientom razlagali, zakaj uveljavljajo ugovor vesti, oz. jim

ponudili razlage o mehanizmi delovanja zdravil, ki se jim zdijo sporna. Članica Združenja farmacevtov za življenje je menila, da razlaga, npr. o načinu delovanja postkoitalne kontracepcije, pacientu omogoči informirano odločanje o jemanju zdravila, ostali udeleženci fokusne skupine pa so ponudili drug pogled, in sicer da lahko tovrstna razlaga še pogloblja pacientovo stisko ali nelagodje oz. da si pacient tovrstne razlage sploh ne želi. Zamisli o ozaveščanju pacientov niso naklonjeni niti avtorji člankov, ki trdijo, da bi se morali farmacevti tovrstnim razpravam izogibati, saj bi lahko soočenje farmacevta z ugovorom vesti in pacienta, ki želi etično sporno zdravilo dobiti, ogrozilo zaupanje slednjega, še posebej, če so ob dogodku prisotni tudi drugi pacienti (18, 21, 29–31). Drugi, v tuji strokovni literaturi omenjen argument proti ozaveščanju pacientov pa je, da farmacevti ne bi smeli prepričevati pacientov, da sprejmejo njihove moralne standarde in se tudi oni ravnajo v skladu z njimi (18, 21, 29–31).

Odnos do ugovora vesti

Udeleženci fokusne skupine so se strinjali, da imajo farmacevti, ki uveljavljajo ugovor vesti, manjše zaposlitvene možnosti v javnih lekarnah. Večina se jih je tudi strinjala, da sta za slabši odnos delodajalcev do instituta ugovora vesti najpogosteje odgovorna njihova stiska, kako organizirati delo, ter strah pred zlorabami ugovora vesti. Sodelujoči so si bili enotni, da je slabih odnosov v kolektivih zaradi uveljavljanja ugovora vesti verjetno malo, a se medosebni odnosi in sprejemanje instituta ugovora vesti med kolektivi lahko zelo razlikujejo. Ob tem je članica Združenja farmacevtov za življenje predstavila negativne izkušnje nekaterih članov združenja, ko njihovi sodelavci ugovora vesti niso sprejeli kot pravico in so farmacevte, ki so ga uveljavljali, obravnavali kot neenakopravne in manj sposobne člane kolektiva. Kot je opozoril član Razširjenega strokovnega kolegija za lekarniško farmacijo, lahko na ta način dojemajo farmacevte z ugovorom vesti tudi pacienti. Članica Združenja farmacevtov za življenje je nato predstavila pozitivno izkušnjo, podobno tisti, ki so jo navedle udeleženske spletne ankete, in sicer da pri pacientih praviloma ne prihaja do težav pri sprejemanju ugovora vesti. Ostali udeleženci pa so opozorili, da je že prihajalo do negativnih odzivov pacientov, ob čemer je predstavnica Lekarniške zbornice Slovenije potrdila, da so na zbornici prejeli nekaj njihovih pritožb v povezavi z ugovorom vesti.

Razvoj instituta ugovora vesti v prihodnje

Več avtorjev tujih strokovnih člankov opozarja, da je zelo malo verjetno, da bi zavrnitev izdaje zdravil v prihodnosti

ostala omejena le na tista, ki jih farmacevti zavračajo sedaj (16, 19). Enakega mnenja je bila tudi predstavnica Lekarniške zbornice Slovenije, ki je v razpravi fokusne skupine povedala, da se področje farmacije razvija zelo hitro, razvoj pa prinaša s sabo tudi nove etične dileme, ki jih bo v prihodnje vedno več, zato bo tudi s tega vidika področje inštituta ugovora vesti nujno potrebno urediti.

4 SKLEP

Pravica farmacevta do uveljavljanja ugovora vesti izhaja iz Zakona o zdravstveni dejavnosti, vendar pa je Zakon o lekarniški dejavnosti ne opredeljuje, zato obstajajo težave pri njegovem izvajanju v lekarniški praksi. Manjkajo predvsem jasne opredelitve ugovora vesti ter postopkov in dopustnih okoliščin za njegovo uveljavljanje. Pri uveljavljanju pravic farmacevtov do ugovora vesti prihaja do trka s pravicami pacientov do pridobitve zdravil, pri čemer pa bi morale imeti slednje prednost. Tovrstne situacije lahko nedvomno izzovejo veliko stisko za farmacevte z ugovorom vesti, zato bi jih bilo smiselno v čim večji meri preprečevati z ustrežno organizacijo dela v lekarni, čeprav lahko to, po drugi strani, povzroči slabše odnose v kolektivu. Menimo, da bi boljše sprejemanje inštituta ugovora vesti lahko dosegli z izobraževanji, ki bi pripomogla k večji ozaveščenosti glede ugovora vesti v lekarniški praksi.

5 VIRI IN LITERATURA

1. Kravos A. *Ugovor vesti in zdravnik družinske medicine. Družinska medicina na stičišču kultur – 21. učne delavnice za zdravnike družinske medicine.: Združenje zdravnikov družinske medicine, Slovensko zdravniško društvo; 2004.*
2. Ustava RS, Uradni list RS, št. 33/91-I, 28. 12. 1991. Available from: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=USTA1>
3. Zakon o zdravstveni dejavnosti, Uradni list RS, št. 23/05, 21. 02. 1992. Available from: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO214>
4. Zakon o lekarniški dejavnosti, Uradni list RS, št. 85/16, 77/17 in 73/19, 28. 12. 2016. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO7375>
5. Lekarniška zbornica Slovenije – Pogosta vprašanja in odgovori. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:1x_JA19f0ucJ:www.lek-](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:1x_JA19f0ucJ:www.lek-zbor.si/Portals/0/Vpra%25C5%25A1anja%2520in%2520odgovori%2520link.docx+&cd=1&hl=sl&ct=clnk&gl=si)
6. Bavčar V. *Moralna stiska v povezavi z etičnimi dilemami med slovenskimi lekarniški farmacevti in vrednotenje njihove etične usposobljenosti. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; 2011.*
7. Smith FJ. *Conducting Your Pharmacy Practice Research Project: a step-by-step approach. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.*
8. Austin Z, Sutton J. *Research methods in pharmacy practice : methods and applications made easy. New York?: Elsevier; 2019. ix, 242 pages p.*
9. Cooper RJ, Bissell P, Wingfield J. *Ethical, religious and factual beliefs about the supply of emergency hormonal contraception by UK community pharmacists. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008;34(1):47-50.*
10. Davidson LA, Pettis CT, Joiner AJ, Cook DM, Klugman CM. *Religion and conscientious objection: a survey of pharmacists' willingness to dispense medications. Soc Sci Med. 2010;71(1):161-5.*
11. Piecuch A, Gryka M, Kozłowska-Wojciechowska M. *Attitudes towards conscientious objection among community pharmacists in Poland. Int J Clin Pharm. 2014;36(2):310-5.*
12. Associates HPR. *A survey among the general public and licensed pharmacists in New jersey and Oregon conducted on behalf of RHTP. Available from: http://ec.princeton.edu/news/survey.html.*
13. Landau S, Besinque K, Chung F, Dries-Daffner I, Maderas NM, McGhee BT, et al. *Pharmacist interest in and attitudes toward direct pharmacy access to hormonal contraception in the United States. J Am Pharm Assoc (2003). 2009;49(1):43-50.*
14. Lee RY, Moles R, Chaar B. *Mifepristone (RU486) in Australian pharmacies: the ethical and practical challenges. Contraception. 2015;91(1):25-30.*
15. Gallagher CT, Holton A, McDonald LJ, Gallagher PJ. *The fox and the grapes: an Anglo-Irish perspective on conscientious objection to the supply of emergency hormonal contraception without prescription. J Med Ethics. 2013;39(10):638-42.*
16. Szatkowski M. *The Findings of a Survey Regarding the Right of a Pharmacist to Refuse Dispensing Medicine to a Patient Based on Personal Belief. Available from: http://rxethics.org/szatkowski2005.pdf.*
17. Cantor J, Baum K. *The limits of conscientious objection—may pharmacists refuse to fill prescriptions for emergency contraception? N Engl J Med. 2004;351(19):2008-12.*
18. Baergen R, Owens C. *Revisiting pharmacists' refusals to dispense emergency contraception. Obstet Gynecol. 2006;108(5):1277-82.*
19. Brock DW. *Conscientious refusal by physicians and pharmacists: who is obligated to do what, and why? Theor Med Bioeth. 2008;29(3):187-200.*
20. Deans Z. *Conscientious objections in pharmacy practice in Great Britain. Bioethics. 2013;27(1):48-57.*
21. Strong C. *Conscientious objection the morning after. Am J Bioeth. 2007;7(6):32-4.*
22. Limoges RJ. *Prescriptions denied: pharmacy clauses have become the latest battleground in the provision of safe and legal medical services. Conscience. 2005;26(3):36-8.*
23. Alarcon C. *The "hijacking" of moral conscience from pharmacy practice: a Canadian perspective. Ann Pharmacother. 2009;43(4):748-53.*
24. Lamackova A. *Conscientious objection in reproductive health care: Analysis of Pichon and Sajous v. France. Eur J Health Law. 2008;15(1):7-43.*

25. Fenton E, Lomasky L. *Dispensing with liberty: conscientious refusal and the "morning-after pill"*. *J Med Philos.* 2005;30(6):579-92.
26. Pope TM. *Legal briefing: conscience clauses and conscientious refusal*. *J Clin Ethics.* 2010;21(2):163-76.
27. Ceva E, Moratti S. *Whose self-determination? Barriers to access to emergency hormonal contraception in Italy*. *Kennedy Inst Ethics J.* 2013;23(2):139-67.
28. Greenberger MD, Vogelstein R. *Public health. Pharmacist refusals: a threat to women's health*. *Science.* 2005;308(5728):1557-8.
29. Beal MW, Cappiello J. *Professional right of conscience*. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(5):406-12; quiz 87-8.
30. Card RF. *Conscientious objection and emergency contraception*. *Am J Bioeth.* 2007;7(6):8-14.
31. Aulisio MP, Arora KS. *Speak no evil? Conscience and the duty to inform, refer or transfer care*. *HEC Forum.* 2014;26(3):257-66.

SISTEM FARMACEVTOV PREDPISOVALCEV: IZKUŠNJE IZ TUJINE IN POGLEDI SPLOŠNE POPULACIJE, FARMACEVTOV IN ZDRAVNIKOV V SLOVENIJI

PHARMACIST PRESCRIBING: EXPERIENCES FROM ABROAD AND PERSPECTIVES OF THE GENERAL POPULATION, PHARMACISTS, AND PHYSICIANS IN SLOVENIA

AVTORJI / AUTHORS:

asist. dr. Ana Kodrič, mag farm.¹

Anja Rožič, mag. farm.²

doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.¹

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za socialno farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nejc.horvat@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Sistem farmacevta predpisovalca je v praksi prisoten v več razvitih državah po svetu. Z raziskavo smo želeli opredeliti koristi in ovire, povezane z uvedbo tega sistema, in ovrednotiti pogled slovenske splošne populacije, farmacevtov in zdravnikov nanj. V ta namen smo opravili pregled literature, na podlagi katerega smo oblikovali spletno anketo, ki smo jo naslovili na lekarniške farmacevte, zdravnike in priložnostni vzorec splošne populacije. Sistem prinaša mnoge koristi za bolnike, farmacevte oz. farmacevtski poklic in druge zdravstvene delavce ter sistem zdravstvenega varstva. Njegovo implementacijo in izvajanje v praksi lahko ovirajo družbeno-politične okoliščine, pomanjkanje financiranja in virov ter pomanjkljive kompetence predpisovalcev. Seznanjenost s sistemom farmacevtov predpisovalcev v Sloveniji je razmeroma slaba, vendar pa rezultati ankete kažejo na pozitiven odnos splošne populacije, farmacevtov in zdravnikov, saj bi sistem izboljšal dostopnost do zdravil in koriščenje farmacevtovega znanja in veščin, prihranil čas bolnikom in zmanjšal delovno obremenitev zdravnikov.

KLJUČNE BESEDE:

farmacevt predpisovalec, koristi, ovire, pogled, sprejemanje

ABSTRACT

Pharmacist prescribing has been well-established in clinical practice around the world. The aim of our study was to identify the benefits and barriers associated with the introduction of this system, and to evaluate the views of the Slovenian general population, pharmacists and doctors on it. For this purpose, we conducted a review and an online survey, which was addressed to community pharmacists, doctors and a random sample of general population. The system brings many benefits to patients, pharmacists and other health professionals. Its implementation can be hindered by socio-political circumstances, lack of funding and resources, and insufficient competence of prescribers. Familiarity with the system of prescribing pharmacists in Slovenia is relatively poor. However, the results indicate a positive attitude of general population, pharmacists and doctors, as the system would improve access



to medicines and the use of pharmacists' knowledge and skills, save patients' time and reduce doctors' workload.

KEY WORDS:

attitude, barriers, benefits, pharmacist prescriber, view

1 UVOD

V Sloveniji se soočamo s pomanjkanjem družinskih zdravnikov, kar omejuje dostop bolnikov do obravnave na primarni ravni. Ena od možnih rešitev za izboljšanje dostopnosti je v povečanju obsega pooblastil drugih zdravstvenih delavcev, vključno s farmacevti (1–3). V tujini je koncept predpisovanja zdravil s strani zdravstvenih delavcev, ki niso zdravniki, uveljavljen že dlje časa. Začetki nezdravniškega predpisovanja v Združenem kraljestvu segajo v začetek 90. let prejšnjega stoletja, ko so zdravila z omejenega seznama predpisovale medicinske sestre v ambulantah, leta 2003 pa so pravico do predpisovanja pridobili tudi farmacevti (4, 5).

Farmacevt predpisovalec je izkušen zdravstveni delavec, usposobljen in kvalificiran za predpisovanje zdravil, v odvisni (v sodelovanju z zdravnikom) ali neodvisni vlogi (6). Model neodvisnega predpisovanja daje nezdravniškemu predpisovalcu vso odgovornost za oceno stanja, postavitev diagnoze ter sprejemanje odločitev o zdravljenju v okviru svojih pristojnosti, medtem ko je odvisni predpisovalec zavezan k delovanju v okviru dogovorjenega načrta (4, 7). Odvisno predpisovanje je lahko dopolnilno (*supplementary*) ali sodelovalno (*collaborative*) (2). Dopolnilni predpisovalec lahko predpiše zdravila v okviru kliničnega načrta bolnika, ki predstavlja potrjen dogovor med zdravnikom, farmacevtom predpisovalcem in bolnikom, in vključuje pooblastila za spreminjanje odmerkov ter spremembo ali ukinitvev zdravil, ko ta niso več potrebna (2, 8). Sodelovalni model pa predstavlja partnerstvo med zdravnikom in farmacevtom, v okviru katerega zdravnik postavi diagnozo in sprejme odločitev o uvedbi zdravljenja, farmacevt pa izbira, nadzoruje, spremlja in nadaljuje ali prekine terapijo, s ciljem doseganja optimalnih izidov za bolnika. Tako si zdravnik in farmacevt delita tveganje in odgovornost za dosežene zdravstvene izide (9).

Raziskava Eckerja in sod. iz leta 2020 (1) kaže, da imajo med 117 vključenimi državami v 19 pravico do predpisovanja izključno zdravniki (npr. Slovenija, Hrvaška, Švica,

Argentina), v ostalih 98 državah pa so politike nezdravniškega predpisovanja razvrščene v pet kategorij:

- 1) predpisovanje le v nujnih primerih (npr. Portugalska, Maroko),
- 2) dopolnilno (odvisno) predpisovanje (npr. Nizozemska, Litva),
- 3) neodvisno predpisovanje (npr. Združeno kraljestvo, Nemčija, Švedska, Kanada, Avstralija, ZDA, Nova Zelandija),
- 4) izvajanje kljub nejasno opredeljeni podlagi v zakonodaji (npr. Avstrija, Francija, Norveška) in
- 5) zakonodaja za nezdravniško predpisovanje v pripravi (npr. Španija, Finska).

Lekarniška praksa se nenehno razvija, pri tem pa se osnovne naloge farmacevtov, kot sta priprava in izdaja zdravil, preusmerjajo k zagotavljanju oskrbe, osredotočene na bolnika, vključno z usklajevanjem in prilagajanjem zdravljenja z zdravili, cepljenjem in pregledom zdravil (10). Med te strokovno zahtevnejše naloge uvrščamo tudi predpisovanje zdravil s strani farmacevtov, ki je v mnogih državah že ustaljena praksa. V Združenem kraljestvu so ob uvedbi sistema farmacevta predpisovalca leta 2003 pooblastila sprva omejili na model dopolnilnega predpisovanja, a so že leta 2006 farmacevti pridobili pravico do samostojnega in neodvisnega predpisovanja (4, 5). Modeli farmacevta predpisovalca se med državami razlikujejo, a vsem je skupen namen: izboljšan dostop bolnikov do zdravil, povečana varnost uporabe zdravil ter boljše izkoriščeno strokovno znanje in kompetence farmacevtov (2).

Namen raziskave je opredeliti koristi in ovire, povezane s sistemom farmacevtov predpisovalcev, in ovrednotiti pogled splošne populacije, farmacevtov in zdravnikov na sistem farmacevta predpisovalca v Sloveniji.

2 METODE

2.1 PREGLED LITERATURE

Pregled literature smo izvedli v podatkovni zbirki PubMed z uporabo iskalnega profila (((("pharmacy prescrib**"[Title]) OR ("pharmacist prescrib**"[Title]) OR ("non-medical prescrib**"[Title]) OR ("independent prescrib**"[Title]) OR ("supplementary prescrib**"[Title]) OR ("collaborative prescrib**"[Title])). V pregled smo vključili članke v angleškem jeziku, objavljene med leti 2000 in 2022. Opravili smo tudi pregled povezanih člankov, ki jih z iskalnim profilom nismo

zajeli, a so bili tematsko povezani z našim iskalnim profilom, ter jih vključili v pregled.

2.2 SPLETNA ANKETA

Na podlagi pregleda literature smo oblikovali vprašalnike, ki so vsebovali naslednje kategorije: splošne lastnosti sistema (prednosti, slabosti), kompetence farmacevtov, izobraževanje farmacevtov, podpora zdravstvenih delavcev in javnosti ter infrastruktura in viri. Zbrali smo tudi demografske podatke respondentov.

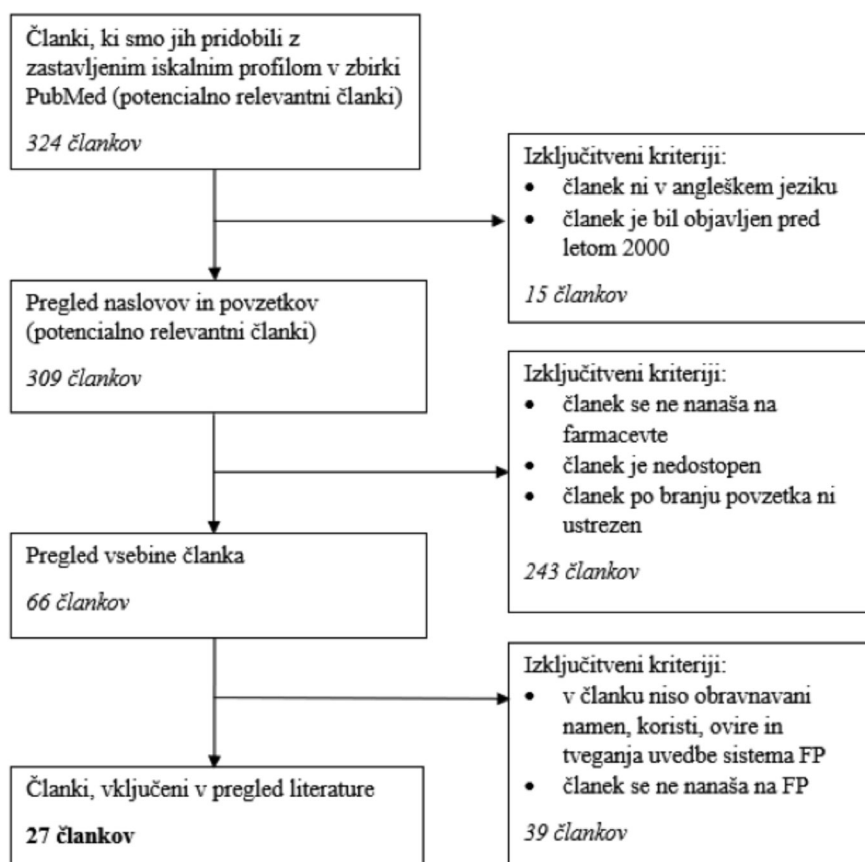
V spletnem okolju 1KA smo izdelali tri spletne ankete – za splošno populacijo, farmacevte in zdravnike, ki so bile sestavljene iz pretežno enakih vprašanj, deloma prilagojenih posamezni ciljni populaciji. Vprašanja so bila postavljena v obliki trditev, s pripadajočo petstopenjsko Likertovo lestvico. S pilotno raziskavo, v kateri so sodelovali štirje predstavniki splošne populacije, štirje zdravniki ter šest farmacevtov, smo ocenili jasnost in razumljivost, težave pri odgovarjanju,

časovno ustreznost in potencialne druge tehnično-vsebinske izzive. Vabilo za sodelovanje v raziskavi smo poslali po elektronski pošti javnim in zasebnim lekarnam, zdravstvenim zavodom in splošnim bolnišnicam ter priložnostnemu vzorcu znancev, s prošnjo, da ga dodatno razširijo med svoje družinske člane, znance, prijatelje in sodelavce. Ankete smo izvajali v oktobru 2022 v obdobju 14 dni.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 PREGLED LITERATURE

V pregled smo vključili 27 člankov, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem. Na sliki 1 je prikazan proces pregleda literature. V nadaljevanju predstavljamo glavne koristi oz.



Slika 1: Strategija iskanja pri pregledu literature.

Figure 1: Literature review search strategy.



olajševalce in ovire oz. tveganja, povezana z vpeljavo sistema farmacevta predpisovalca.

Koristi in olajševalci

Glavne koristi, ki se najpogosteje pojavljajo v literaturi, smo povzeli v tri skupine, ki pa se med seboj prepletajo: 1) korist za bolnike in dostopnost do zdravstvene oskrbe, 2) korist za zdravstvene delavce in sistem zdravstvenega varstva in 3) korist za farmacevte oz. farmacevtski poklic.

Farmacevte so med zdravstvenimi delavci najdostopnejši, a ostajajo najmanj izkoriščeni izvajalci zdravstvenih storitev, kljub temu, da lekarne obišče več bolnikov kot ambulante primarnega zdravstvenega varstva (10). Poleg dostopnosti sistem prinaša tudi pravočasnejšo obravnavo, bolj priročno in kontinuirano oskrbo ter aktivnejšo vlogo bolnikov (*shared decision making*) (14).

Koristi nezdravniškega predpisovanja za zdravstvene delavce in sistem zdravstvenega varstva se kažejo predvsem v skrajšanju čakalnih vrst in zmanjšanju delovne obremenitve zdravnikov (1, 5, 6, 14), ki se posledično lahko osredotočajo na zahtevnejše primere bolnikov. Predvsem v državah, ki se soočajo s pomanjkanjem zdravnikov, lahko farmacevt predpisovalec kompenzira ta primanjkljaj, tak sistem pa je tudi stroškovno ugodnejši (1, 16).

Raziskava Raffertyjeve in sod., v kateri so vrednotili stroškovno učinkovitost programa farmacevto, ki predpisujejo zdravila za blage bolezni, je pokazala prihranek in izboljšanje dostopa do sistema zdravstvenega varstva v Kanadi. Ugotovili so, da je z družbenega vidika omenjeni program leta 2014 provinc Saskatchewan prihranil več kot 500.000 \$, po petih letih izvajanja pa naj bi kumulativni prihranek stroškov znašal več kot 3 milijone dolarjev (17). Stroškovno učinkovitost farmacevto predpisovalcev pri obvladovanju blagih bolezni sta pokazali še dve kanadski raziskavi (18, 19).

S širitvijo pooblastil farmacevtom se tako ne le zmanjšajo izdatki za zdravstvo, temveč se izboljšajo tudi zdravstveni izidi bolnikov (10). Cochranova metaanaliza vpliva nezdravniškega predpisovanja na zdravstvene izide pri kroničnih bolnikih je pokazala nekoliko boljše izide zdravljenja v skupinah z nezdravniškim predpisovanjem v primerjavi z zdravniškim, in sicer za sistolični krvni tlak (povprečje razlike med skupinama $-5,31$ mmHg, 95 % IZ $-6,46$ do $-4,16$; 12 raziskav, 4229 oseb), glikirani hemoglobin (povprečje $-0,62$, 95 % IZ $-0,85$ do $-0,38$; 6 raziskav, 775 oseb), LDL ($-0,21$, 95 % IZ $-0,29$ do $-0,14$; 7 raziskav, 1469 oseb), sodelovanje pri zdravljenju, zadovoljstvo bolnikov in z zdravjem povezano kakovost življenja (20).

Koristi za farmacevte oz. farmacevtski poklic so povezane predvsem z večjim delovnim zadovoljstvom, večjo samo-

zavestjo in neodvisnostjo, izboljšanjem ugleda farmacevto in boljšim strokovnim razvojem ter koriščenjem večšin in strokovnega znanja farmacevto (5, 7, 11–13, 21–23). Enega izmed pomembnih olajševalcev za uspešno vpeljavo sistema farmacevta predpisovalca predstavlja dober odnos med farmacevtom in zdravnikom, povezan z medsebojnim zaupanjem ter ustrezno komunikacijo, ključno pa lahko prispeva tudi podpora sodelavcev, zdravnikov, delodajalcev in pristojnih organov ter oblikovanje lokalnih mrež predpisovalcev (6, 7, 21, 24). Osebnostne lastnosti farmacevto, kot so vnema, usposobljenost in samozavest pri predpisovanju, komunikacijske sposobnosti ter izkušnje, so bile navedene kot ključne za vzpostavitev dobrega odnosa z bolniki, njihovo zadovoljstvo s storitvami farmacevta predpisovalca pa je bilo ocenjeno kot zelo visoko zaradi zaupanja, dobre dostopnosti in ugodnih stroškov storitev (4, 10, 12, 22, 24).

Ovire in tveganja

Izkušnje iz tujine kažejo na številne ovire, ki lahko vplivajo na uspešno implementacijo sistema farmacevta predpisovalca v praksi. Ovire glede na podatke iz literature razvrstimo v tri glavne kategorije: 1) družbeno-političen kontekst, 2) pomanjkanje financiranja in virov in 3) kompetence predpisovalcev.

Eno ključnih ovir predstavlja slabo poznavanje sistema farmacevta predpisovalca predvsem med bolniki, pa tudi zdravstvenimi delavci (2, 13, 25, 26). Slabo razumevanje poklica farmacevta in njegovih pristojnosti ter možnosti neodvisnega predpisovanja zdravil lahko zavira razvoj vloge farmacevta predpisovalca in omejuje zaupanje bolnikov v njegove odločitve ter željo po dodatnih potrditvah s strani zdravnika (4, 11, 22, 24, 25). Pomisleki, ki so jih izražali zdravstveni delavci, zlasti zdravniki, so tveganje za varnost bolnikov, dodatno obremenjevanje zdravnikov in krhanje odnosov med zdravniki in farmacevte (2). Pogosta skrb zdravnikov je tudi poseganje farmacevta predpisovalca v njihovo strokovno področje, njihovo nasprotovanje sistemu pa je farmacevte najpogosteje odvrčalo od predpisovanja zdravil (2, 7).

Za uspešno uvajanje in delovanje sistema farmacevta predpisovalca je zato ključno sodelovanje in vzpostavljanje harmoničnih odnosov med zdravniki in farmacevte, delovanje interdisciplinarnih usklajevalnih timov ter ohranjanje nadzora in diagnostične vloge zdravnikov (2, 6, 11, 12, 21, 22). Za uspešno uvedbo sistema farmacevta predpisovalca je ključno tudi spodbujanje ugodnega družbeno-političnega okolja s skupnimi prizadevanji za razvoj jasnih političnih usmeritev, boljše prepoznavanje vloge farmacevta predpisovalca

s strani interesnih skupin ter opredelitev potreb po financiranju, infrastrukturi in drugih virih, da se zagotovi podpora in nemoteno vključevanje farmacevta predpisovalca v zdravstvene time (2).

V raziskavah iz Združenega kraljestva, Kanade, Avstralije in Nove Zelandije so nezadostno financiranje farmacevta predpisovalca navajali kot oviro pri izvajanju prakse farmacevta predpisovalca in glavni razlog, zakaj usposobljeni farmacevti svojih kvalifikacij niso uporabljali za predpisovanje receptov (2, 8, 12, 13, 21, 23, 25). Dodatne ovire predstavljajo nerazpoložljivost ustreznega kadra, prostora za predpisovanje zdravil, računalnika ali tablice, dostopa do pacientove zdravstvene kartoteke ter zaupnost bolnikovih podatkov. Neustrezna informacijska tehnologija ter posledično omejen dostop do sistema bolnikovih kartotek in kliničnih podatkov ter nezmožnost povezave z informacijskimi sistemi zdravnikov so predstavljali ene ključnih vprašanj varnosti zaradi večje možnosti napak, podvajanja kartotek in receptov, zamud v nalaganju oz. osveževanju podatkov in razdrobljenosti oskrbe bolnika (2, 4, 6–8, 11–13, 21–29). Pogosto nasprotovanje sistemu farmacevta predpisovalca izvira iz nezaupanja v njihove kompetence, predvsem naj neodvisni predpisovalci ne bi bili deležni ustreznega usposabljanja za samostojno predpisovanje zdravil (4, 6, 7, 12, 21, 26, 27, 29). Rešitev za pomanjkanje strokovnega znanja o diagnosticiranju mnogi vidijo v predpisovanju receptov v sodelovanju z zdravniki (sodelovalni model) (11, 22).

Hkrati so v raziskavah tudi farmacevti navajali težave pri sprejemanju odločitev o predpisovanju, saj se soočajo z nizko samozavestjo in strahom pred napakami, oklevanjem pri sprejemanju pomembnih odločitev v skrbi za bolnika, omejeno možnostjo prilagajanja terapije zaradi upoštevanja zastavljenega kliničnega načrta, premalo stikov s pacienti za pridobitev popolne klinične slike, pomanjkanje izkušenj s predpisovanjem, nezadostno komunikacijo in sodelovanje z drugimi zdravstvenimi delavci ter neustrezne komunikacijske veščine. Omenjene skrbi in težave so se sicer z več delovnimi izkušnjami zmanjševale (2, 5, 7, 12, 13, 26, 28).

3.2 SPLETNA ANKETA

Vprašalnik je v celoti izpolnilo 71 predstavnikov splošne populacije (povprečna starost 33 let, 78 % žensk), 86 farmacevtov (povprečna starost 42 let, 78 % žensk) in 73 zdravnikov (povprečna starost 42 let, 63 % žensk). Med farmacevti je bilo zaposlenih v lekarnah v okviru javnega zavoda 84 % sodelujočih, v lekarnah v okviru koncesionarja pa 9 %. Med sodelujočimi zdravniki je bilo 49 % zaposlenih

v ambulantah, 39 % pa v bolnišnici ali drugi ustanovi. Preostali se glede tega niso opredelili.

3.2.1 Seznanjenost in pogled na sistem farmacevta predpisovalca

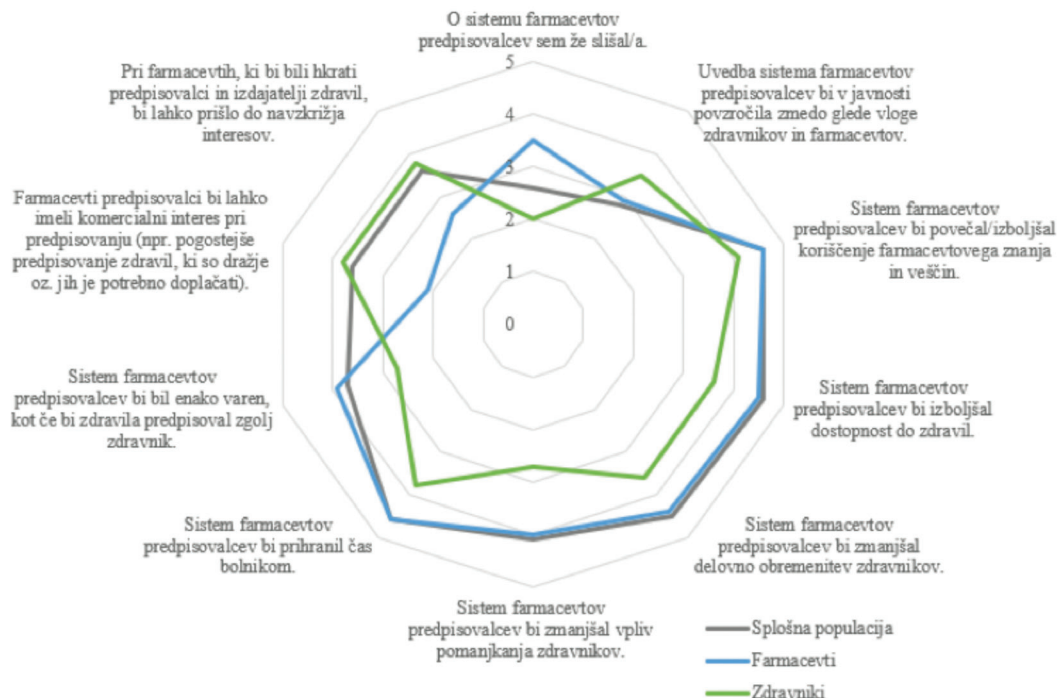
Seznanjenost s konceptom farmacevta predpisovalca v Sloveniji je razmeroma slaba, saj je zanj že slišala le dobra tretjina (38 %) predstavnikov splošne populacije, še nižja pa je med zdravniki, saj je zanje slišala le četrtnina vprašanih. Za predpisovanje farmacevtov je že slišala slaba polovica (47 %) farmacevtov, 79 % pa bi jih sprejelo vlogo farmacevta predpisovalca. Seznanjenost in pogled na sistem v različnih skupinah respondentov sta prikazana na sliki 2.

Rezultati kažejo na pozitiven odnos do predpisovanja farmacevtov, saj je večina predstavnikov splošne populacije, farmacevtov in zdravnikov mnenja, da bi sistem farmacevta predpisovalca izboljšal dostopnost do zdravil (90, 88 in 66 %), prihranil čas bolnikom (88, 95 in 64 %) in zmanjšal delovno obremenitev zdravnikov (90, 85 in 67 %). Večina farmacevtov (90 %) meni, da bi sistem farmacevta predpisovalca izboljšal koriščenje farmacevtovega znanja in veščin, s čimer se je strinjalo 73 % zdravnikov, a so ti po drugi strani izražali pomisleke glede potencialnega navzkrižja interesov pri farmacevtih v sočasni vlogi predpisovalca in izdajatelja zdravila (65 %) in njihovega komercialnega interesa pri predpisovanju (63 %). Za razliko od farmacevtov in predstavnikov splošne populacije so zdravniki v večji meri (43 %) izkazali nestrinjanje s tem, da bi sistem farmacevta predpisovalca zagotavljal enako varnost predpisovanja, kot če bi le-to ostalo zgolj v domeni zdravnikov.

3.2.2 Kompetence farmacevtov predpisovalcev

Farmacevti v očeh javnosti uživajo precej visoko zaupanje v njihove kompetence, saj so predstavniki splošne populacije izkazali višjo stopnjo zaupanja v njihove sposobnosti predpisovanja kot farmacevti sami. Kar 94 % predstavnikov splošne populacije meni, da bi lahko farmacevti predpisovali zdravila za določena zdravstvena stanja (farmacevti 79 % in zdravniki 73 %). Zaupanje je nižje pri predpisovanju zdravil za vsa zdravstvena stanja, kjer je strinjanje z izpolnjevanjem kompetenc farmacevta predpisovalca izkazalo primerljivo število predstavnikov splošne populacije (35 %) in farmacevtov (34 %), medtem ko so bili zdravniki pri tem bistveno bolj kritični, saj jih je le 11 % menilo, da bi lahko farmacevti predpisovali zdravila za vsa zdravstvena stanja. Zdravniki so izrazili tudi nizko zaupanje v farmacevtovo sposobnost ovrednotiti bolnikovo stanje oz. postaviti diagnozo (strinjanje pri 6 %) ter uvesti optimalno zdravljenje z





Slika 2: Seznanjenost in pogled na sistem farmacevta predpisovalca med predstavniki splošne javnosti, farmacevti in zdravniki.

Figure 2: Awareness and perspectives on pharmacist prescribing among representatives of the general population, pharmacists and physicians.

zdravili glede na bolnikovo diagnozo (strinjanje pri 15 % vprašanih). Približno tretjina farmacevtov (37 %) meni, da imajo farmacevti potrebne kompetence za izbiro terapije glede na bolnikovo diagnozo, več samozavesti pa so pokazali pri sposobnosti prilagajanja režima zdravljenja z namenom doseganja optimalnih izidov zdravljenja (57 %). Farmaceutove kompetence za prilagajanje že uvedene terapije je podprla polovica (49 %) zdravnikov. Pogled na kompetence farmacevtov z vidika splošne javnosti, farmacevtov in zdravnikov prikazuje slika 3.

3.2.3 Izobraževanje farmacevtov predpisovalcev

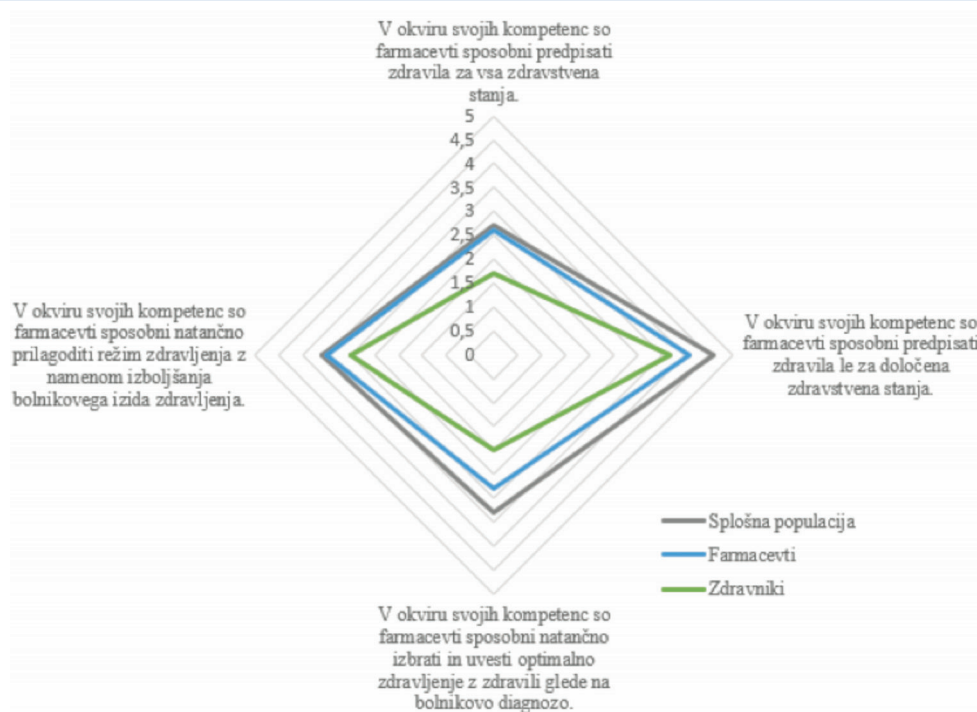
Večina zdravnikov (68 %) in še več farmacevtov (80 %) je mnenja, da farmacevti ob zaključku študija niso usposobljeni za predpisovanje zdravil. Tako zdravniki (94 %) in farmacevti (96 %) kot tudi predstavniki splošne populacije (95 %) se strinjajo, da bi pred uvedbo sistema farmacevta predpisovalca farmacevti morali opraviti ustrezno izobraževanje oz. usposabljanje za samostojno predpisovanje zdravil in pridobiti potrdilo o kompetencah ter svoje znanje kontinuirano obnavljati. Pogled na potrebo po izobraževanju farmacevtov z vidika splošne javnosti, farmacevtov in zdravnikov je predstavljen na sliki 4.

3.2.4 Podpora zdravstvenih delavcev in javnosti

Večina (79 %) predstavnikov splošne javnosti meni, da bi bolniki podprli sistem farmacevta predpisovalca. Podporo zdravnikov sistemu farmacevta predpisovalca bolj optimistično ocenjujejo respondenti iz zdravniških vrst (44 %) kot pa vprašani farmacevti (22 %). Tri četrtine (72 %) vprašanih zdravnikov bi s farmacevtom predpisovalcem želelo sodelovati in verjamejo, da bi sistem povečal pogostost (75 %) in kakovost (55 %) komunikacije z zdravniki. Po drugi strani pa jih več kot polovica (60 %) meni, da bi uvedba sistema farmacevta predpisovalca pomenila poseganje v strokovnost zdravnikov. Slika 5 prikazuje podporo sistemu farmacevta predpisovalca z vidika laične javnosti, farmacevtov in zdravnikov.

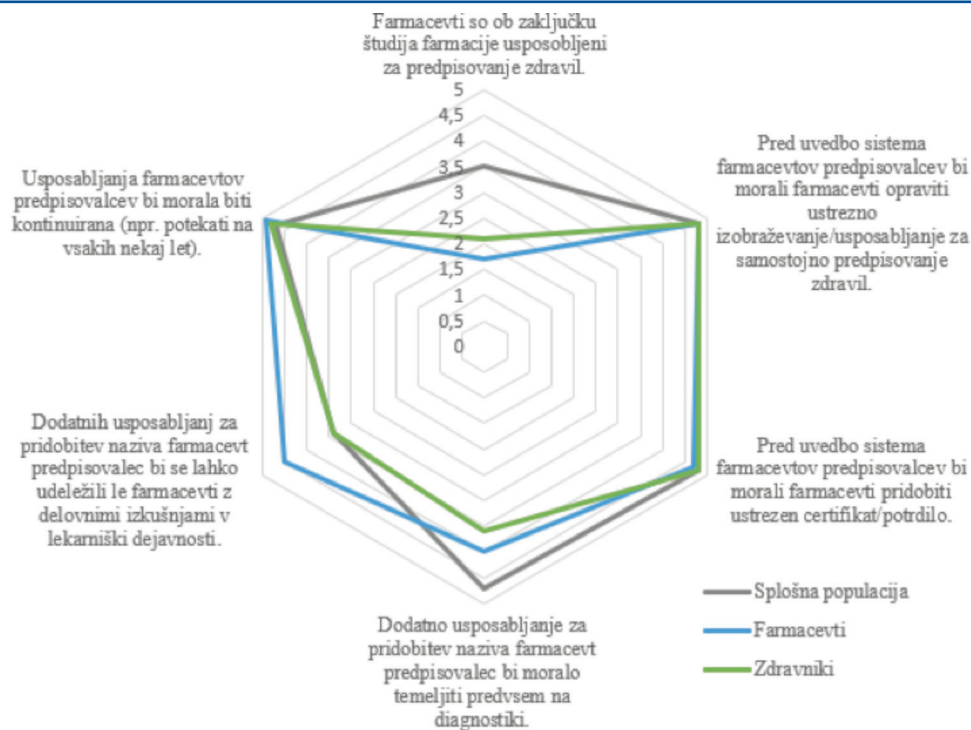
3.2.5 Infrastruktura in viri

Približno polovica farmacevtov meni, da imajo v lekarnah za vzpostavitev sistema farmacevta predpisovalca na razpolago ustrezne prostore (48 %) in tehnološko podporo (59 %), kar tri četrtine pa vidi problem v nezadostnem obsegu kadra za dodatno dejavnost predpisovanja zdravil. Farmacevti so enotno podprli (98 %) potrebo po dodatnem financiranju sistema farmacevta predpisovalca, medtem ko je to potrebo prepoznala le slaba polovica (46 %) zdrav-



Slika 3: Pogled na kompetence farmacevtov z vidika splošne javnosti, farmacevtov in zdravnikov.

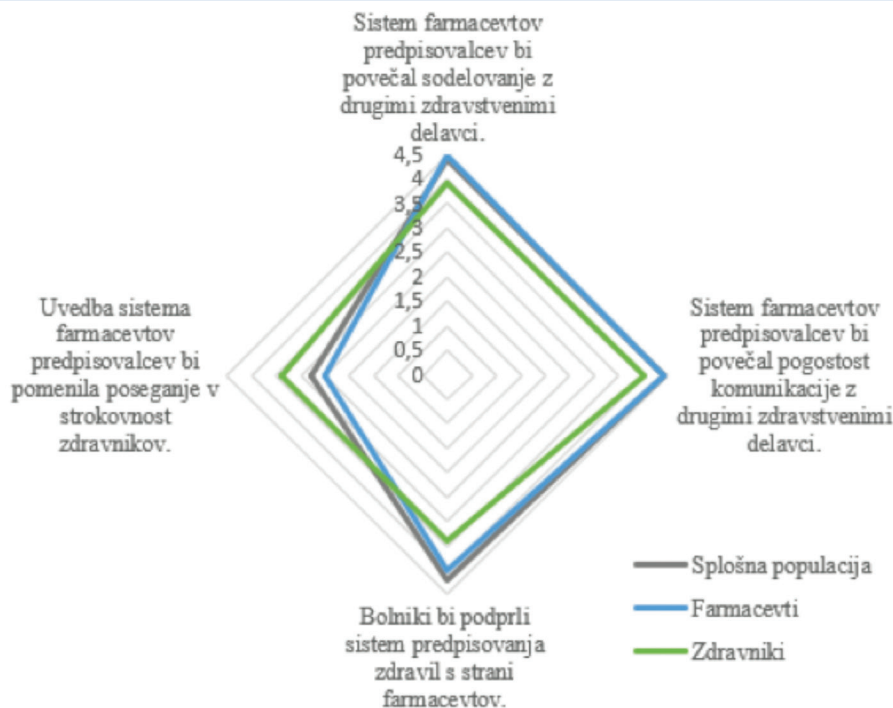
Figure 3: Perspectives on the competencies of pharmacists from the viewpoint of general population, pharmacists and physicians.



Slika 4: Pogled na potrebo po izobraževanju farmacevtov z vidika splošne javnosti, farmacevtov in zdravnikov.

Figure 4: Perspectives on the need for education of pharmacists from the viewpoint of general population, pharmacists and physicians.





Slika 5: Podpora sistemu farmacevta predpisovalca z vidika laične javnosti, farmacevtov in zdravnikov.

Figure 5: Support for the pharmacist prescribing system from the perspective of general population, pharmacists and physicians.

nikov. Na sliki 6 je predstavljeno mnenje laične javnosti, farmacevtov in zdravnikov glede infrastrukture in virov za vzpostavitev sistema farmacevta predpisovalca.

Kot ključno nadgradnjo lekarniške prakse v primeru vzpostavitve sistema farmacevta predpisovalca večina vprašanih farmacevtov (96 %) vidi v omogočenju dostopa do bolnikove zdravstvene dokumentacije, s čimer se sicer v veliki meri strinjajo tudi zdravniki (67 %), vendar pa je eden izmed njih v anketi izrazil skrb glede ogrožanja varovanja osebnih podatkov bolnikov. Med predstavniki splošne populacije ni bilo zaznanih pomislekov glede poseganja v bolnikovo zasebnost, s farmacevtovim dostopom do zdravstvene dokumentacije pa se je strinjalo 85 % vprašanih. Večina predstavnikov splošne populacije (89 %) je v anketi izkazovala tudi naklonjenost razširitvi pooblastil farmacevtov, na podlagi katerih bi lahko naročali laboratorijske preiskave, če bi bilo to potrebno, medtem ko so bili zdravniki do tega predloga bistveno bolj zadržani, saj se jih je z njim strinjala manj kot polovica (42 %).

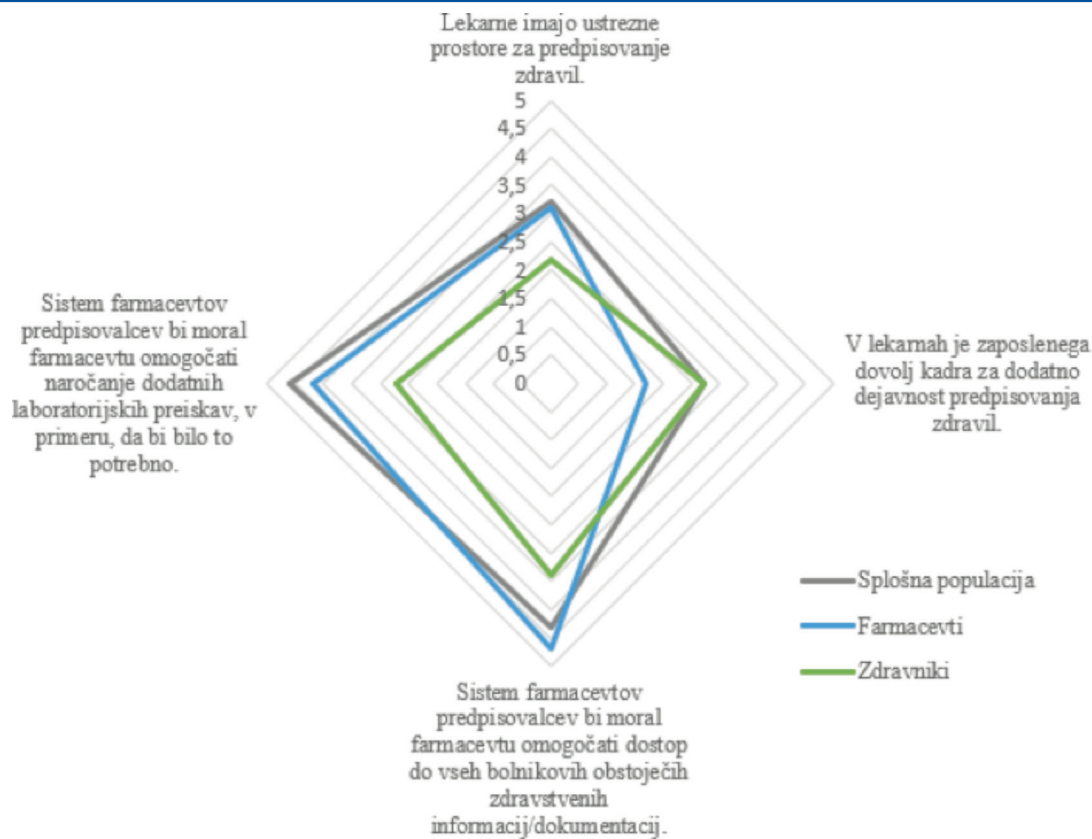
3.3 OMEJITVE RAZISKAVE

Anketo med predstavniki splošne populacije smo izvedli na priložnostnem vzorcu, ki ni reprezentativen za slovensko

splošno populacijo, saj gre za osebe s povprečno starostjo 33 let. Poleg tega so najpogostejši uporabniki zdravstvenega sistema in s tem potencialni uporabniki sistema farmacevta predpisovalca starejše osebe, kjer je lahko, posebej pri osebah z več boleznimi in zdravili, nezdravniško predpisovanje občutljivejše. V raziskavi smo uporabili priložnostni vzorec z metodo snežne kepe, ki se je začela pri prijateljih in znancih avtorjev, zato je mogoče, da bi tudi to vplivalo na njihove poglede na farmacevtsko predpisovanje.

4 SKLEP

Sistem farmacevta predpisovalca je v praksi prisoten v več razvitih državah po svetu. V Združenem kraljestvu, Kanadi, Avstraliji in nekaterih drugih državah lahko farmacevti celo samostojno predpisujejo zdravila, neodvisno od zdravnikov. Seznanjenost s konceptom farmacevta predpisovalca je v slovenski laični in strokovni javnosti razmeroma slaba. V



Slika 6: Ocena infrastrukture in virov za vzpostavitev sistema s strani laične javnosti, farmacevtov in zdravnikov.

Figure 6: Assessment of infrastructure and resources for the establishment of the pharmacist prescribing system from the perspective of general population, pharmacists and physicians.

splošni populaciji prevladuje pozitiven pogled na uvedbo sistema predpisovalca in prepoznavanje njegovih koristi ter zaupanje v kompetence farmacevtov za predpisovanje zdravil za določena zdravstvena stanja, medtem ko je zadržanost do sistema med zdravniki večja. Kljub temu, da v sistemu vidijo pozitivno nadgradnjo dela farmacevtov in bi z njimi želeli sodelovati, imajo pomisleke glede potencialnega navzkrižja interesov pri farmacevtih v sočasni vlogi predpisovalca in izdajatelja zdravila, varovanja osebnih podatkov bolnikov zaradi dostopa farmacevtov do zdravstvene dokumentacije in pomanjkljivih kompetenc farmacevtov ter poseganja v njihovo strokovno področje. V raziskavi sodelujoči farmacevti so uvedbi sistema naklonjeni in prepoznavajo koristi za bolnike, pa tudi za farmacevtski poklic v smislu povečanja ugleda in odgovornosti farmacevta. Pred uvedbo sistema farmacevta predpisovalca je potrebno izobraževanje s ciljem nadgradnje pomanjkljivih kompetenc farmacevtov za predpisovanje zdravil, omejitve za njegovo implementacijo pa so tudi v nezadostnem fi-

nanciranju in pomanjkanju kadra ter infrastrukturnih in drugih virov.

5 LITRATURA

1. Ecker S, Joshi R, Shanthosh J, Ma C, Webster R. Non-Medical prescribing policies: A global scoping review. *Health Policy*. 2020;124(7):721-6.
2. Zhou M, Desborough J, Parkinson A, Douglas K, McDonald D, Boom K. Barriers to pharmacist prescribing: a scoping review comparing the UK, New Zealand, Canadian and Australian experiences. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(6):479-89.
3. Prasad M, Loewen PS, Shalansky S, Salmasi S, Barry AR. Health Authority Pharmacists' Perceptions of Independent Pharmacist Prescribing. *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(3):185-93.
4. Hindi AMK, Seston EM, Bell D, Steinke D, Willis S, Schafheutle EI. Independent prescribing in primary care: A survey of patients', prescribers' and colleagues' perceptions and

- experiences. *Health Soc Care Community*. 2019;27(4):e459-e70.
5. Cope LC, Abuzour AS, Tully MP. Nonmedical prescribing: where are we now? *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(4):165-72.
 6. MacLure K, George J, Diack L, Bond C, Cunningham S, Stewart D. Views of the Scottish general public on non-medical prescribing. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):704-10.
 7. Diab MI, Ibrahim A, Abdallah O, El-Awaisi A, Zolezzi M, Ageeb RA, et al. Perspectives of future pharmacists on the potential for development and implementation of pharmacist prescribing in Qatar. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(1):110-23.
 8. McCann L, Haughey S, Parsons C, Lloyd F, Crealey G, Gormley GJ, et al. Pharmacist prescribing in Northern Ireland: a quantitative assessment. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(5):824-31.
 9. Ogilvie M, Nissen L, Kyle G, Hale A. An evaluation of a collaborative pharmacist prescribing model compared to the usual medical prescribing model in the emergency department. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(10):3744-50.
 10. Majercak KR. Advancing pharmacist prescribing privileges: Is it time? *J Am Pharm Assoc* (2003). 2019;59(6):783-6.
 11. Auta A, Strickland-Hodge B, Maz J, David S. Pharmacist prescribing: a cross-sectional survey of the views of pharmacists in Nigeria. *Int J Pharm Pract*. 2018;26(2):111-9.
 12. Edwards J, Coward M, Carey N. Barriers and facilitators to implementation of non-medical independent prescribing in primary care in the UK: a qualitative systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(6):e052227.
 13. Graham-Clarke E, Rushton A, Marriott J. Exploring the barriers and facilitators to non-medical prescribing experienced by pharmacists and physiotherapists, using focus groups. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):223.
 14. Jebara T, Cunningham S, MacLure K, Awaisu A, Pallivalapila A, Stewart D. Stakeholders' views and experiences of pharmacist prescribing: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):1883-905.
 15. Barber N, Rawlins M, Dean Franklin B. Reducing prescribing error: competence, control, and culture. *Qual Saf Health Care*. 2003;12 Suppl 1(Suppl 1):i29-32.
 16. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from low-income and middle-income countries. *Hum Resour Health*. 2017;15(1):29.
 17. Rafferty E, Yaghoubi M, Taylor J, Farag M. Costs and savings associated with a pharmacists prescribing for minor ailments program in Saskatchewan. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15:3.
 18. Kim JJ, Tian AH, Pham L, Nakhla N, Houle SKD, Wong WWL, et al. Economic evaluation of pharmacists prescribing for minor ailments in Ontario, Canada: a cost-minimization analysis. *Int J Pharm Pract*. 2021;29(3):228-34.
 19. Lathia N, Sullivan K, Tam K, Brna M, MacNeil P, Saltmarche D, et al. Cost-minimization analysis of community pharmacy-based point-of-care testing for strep throat in 5 Canadian provinces. *Can Pharm J (Ott)*. 2018;151(5):322-31.
 20. Weeks G, George J, MacLure K, Stewart D. Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD011227.
 21. Hoti K, Sunderland B, Hughes J, Parsons R. An evaluation of Australian pharmacist's attitudes on expanding their prescribing role. *Pharm World Sci*. 2010;32(5):610-21.
 22. Jebara T, Cunningham S, MacLure K, Pallivalapila A, Awaisu A, Al Hail M, et al. Key stakeholders' views on the potential implementation of pharmacist prescribing: A qualitative investigation. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(3):405-14.
 23. Graham-Clarke E, Rushton A, Marriott J. A Delphi study to explore and gain consensus regarding the most important barriers and facilitators affecting physiotherapist and pharmacist non-medical prescribing. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246273.
 24. Cooper R, Anderson C, Avery T, Bissell P, Guillaume L, Hutchinson A, et al. Stakeholders' views of UK nurse and pharmacist supplementary prescribing. *J Health Serv Res Policy*. 2008;13(4):215-21.
 25. George J, McCaig DJ, Bond CM, Cunningham IT, Diack HL, Watson AM, et al. Supplementary prescribing: early experiences of pharmacists in Great Britain. *Ann Pharmacother*. 2006;40(10):1843-50.
 26. Cooper RJ, Anderson C, Avery T, Bissell P, Guillaume L, Hutchinson A, et al. Nurse and pharmacist supplementary prescribing in the UK—a thematic review of the literature. *Health Policy*. 2008;85(3):277-92.
 27. Tonna AP, Stewart D, West B, McCaig D. Pharmacist prescribing in the UK - a literature review of current practice and research. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(6):545-56.
 28. Mills T, Patel N, Ryan K. Pharmacist non-medical prescribing in primary care. A systematic review of views, opinions, and attitudes. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13827.
 29. Courtenay M, Carey N, Stenner K. Non medical prescribing leads views on their role and the implementation of non medical prescribing from a multi-organisational perspective. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:142.

KASKADE PREDPISOVANJA ZDRAVIL

PRESCRIBING CASCADES

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Nina Ravbar, mag. farm.

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.ravbar@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Kaskada predpisovanja zdravil (*prescribing cascade*) se začne s predpisom zdravila, ki mu sledi neželeni učinek. Ta se napačno razlaga kot novo zdravstveno stanje, čemur sledi predpis dodatnega zdravila za zdravljenje neželenega učinka (1). Definicijo sta prvič opisala Rochon in Gurwitz leta 1995 in jo leta 1997 razširila tako, da sta za zdravljenje neželenih učinkov poleg predpisa zdravil na recept vključila tudi zdravila brez recepta in medicinske pripomočke (2). Eden od bolj poznanih primerov kaskad predpisovanja vključuje predpis antihipertenziva zaradi zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatikami, ki povzročajo hipertenzijo (slika 1) (3). Kaskade predpisovanja predstavljajo pomemben dejavnik, ki prispeva k predpisu dodatnih zdravil oz. medicinskih pripomočkov. Poleg povečanega števila zdravil, ki jih jemlje bolnik, ter dodatnih stroškov, ki bremenijo zdravstveni sistem, lahko zmanjšajo kakovost bolnikovega življenja ter

POVZETEK

Kaskada predpisovanja zdravil se začne s predpisom zdravila, ki mu sledi neželeni učinek. Ta se napačno razlaga kot novo zdravstveno stanje, čemur sledi predpis dodatnega zdravila za zdravljenje neželenega učinka. Določene kaskade predpisovanja so lahko namerne, težavo pa predstavljajo nenaмерne kaskade, ki prispevajo k predpisu nepotrebnih dodatnih zdravil. To poveča tveganje za neželene učinke in potencialne interakcije med zdravili, kar lahko vpliva na kakovost bolnikovega življenja. Nepotrebno predpisana zdravila predstavljajo tudi dodatne stroške, ki bremenijo zdravstveni sistem. Objavljeni so različni primeri kaskad predpisovanja, vendar njihova klinična pomembnost pogosto ni ovrednotena. Vedno več prizadevanj je usmerjenih v ustvarjanje seznamov klinično pomembnih kaskad predpisovanja s pomočjo različnih strokovnjakov in uporabo metod doseganja soglasja. Poleg že znanih kaskad predpisovanja je pomembno tudi prepoznavanje novih, pri čemer lahko uporabimo analizo simetričnosti sekvenc predpisovanja, ki nam omogoča zaznavo potencialnih kaskad predpisovanja s pomočjo baz podatkov.

KLJUČNE BESEDE:

analiza simetričnosti sekvenc predpisovanja, klinično pomembne kaskade predpisovanja, neprimerno predpisovanje, neželeni učinek, starejši odrasli

ABSTRACT

A prescribing cascade begins when a drug is prescribed, an adverse drug reaction occurs that is misinterpreted as a new medical condition, and a subsequent drug is prescribed to treat this drug-induced adverse reaction. While some prescribing cascades can be intentional, unintentional prescribing cascades are problematic as they can result in prescribing unnecessary additional drugs. This increases the risk of adverse drug reactions and potential drug interactions, which can impact the patient's quality of life. Additionally, unnecessarily prescribed drugs also represent additional costs that burden the healthcare system. While various examples of prescribing cascades have been published, their clinical importance is often not evaluated. Increasing efforts are aimed at creating lists



of clinically significant prescribing cascades, with the help of different experts and consensus-building methods. In addition to known prescribing cascades, it is also important to identify new ones, which can be done by using the prescription sequence symmetry analysis, enabling the detection of potential prescribing cascades using databases.

KEY WORDS:

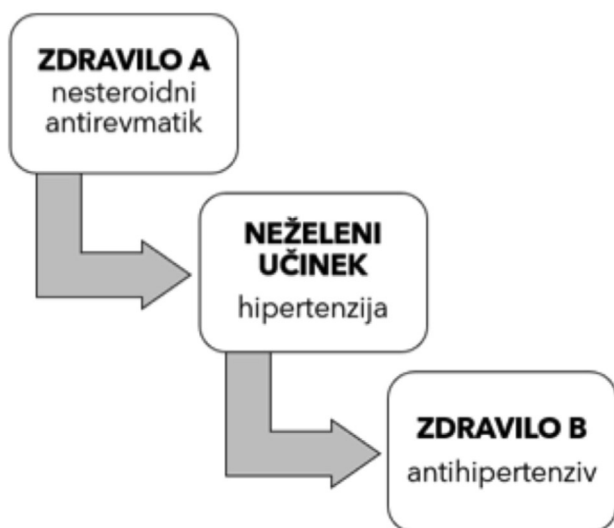
adverse drug reaction, clinically significant prescribing cascades, inappropriate prescribing, older adults, prescription symmetry sequence analysis

2 VRSTE KASKAD PREDPISOVANJA

Kaskade predpisovanja razdelimo na namerne in nenamerne (slika 2). Pri namerni ima bolnik najprej predpisano zdravilo A, ki v nekem trenutku povzroči neželeni učinek. Zdravnik v tem primeru prepozna neželeni učinek in ga pripiše zdravilu A. Posledično zdravilo ukine oz. zmanjša njegov odmerek ali zavestno predpiše novo zdravilo (zdravilo B) za obvladovanje neželenega učinka, kar vodi v namerno kaskado predpisovanja. V primeru identificiranega neželenega učinka je naloga zdravnika, da oceni, ali koristi kaskade odtehtajo potencialna tveganja, in s tega vidika ločimo ustrezne in neustrezne kaskade predpisovanja (3, 5).

Če zdravnik neželenega učinka ne prepozna in ga napačno razlaga kot novo zdravstveno stanje, govorimo o nenamerni kaskadi predpisovanja, ki je praviloma neustrezna (7). Obstaja sicer možnost, da je nenamerna kaskada ustrezna, čeprav zdravnik ni zavestno ocenil koristi in tveganja, vendar si v praksi prizadevamo, da bi bile odločitve zavedne in ne prepuščene naključju (2, 5). S časom lahko tudi ustrezna kaskada postane neustrezna, saj se lahko spremenijo klinične okoliščine bolnika, kar zahteva ponovno oceno koristi in tveganja (3, 5).

Za ponazoritev razdelitve kaskad predpisovanja lahko za primer vzamemo 70-letnega bolnika z zgodnjo fazo Alzheimerjeve bolezni, ki je dobro prenašal terapijo z antiholinesteraznim zdravilom. Ob povečanju odmerka je prišlo do povečane nujnosti in pogostosti uriniranja ter več epizod urinske inkontinence. Zdravnik je ugotovil, da je urinska inkontinenca verjetno neželeni učinek antiholinesteraznega zdravila, kar je pojasnil bolniku ter njegovi družini ter jim ponudil več možnih rešitev, vključno s prekinitvijo zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka zdravila. Bolnik in njegovi svojci niso želeli spreminjati terapije, saj je zdravljenje po njihovem mnenju prinašalo znatne kognitivne ter funkcionalne koristi. Za obvladovanje simptomov urinske inkontinence so sprva poskusili z nefarmakološkimi ukrepi, a ker so bili neučinkoviti, je zdravnik bolniku predpisal mirabegron (za zdravljenje urgentne inkontinence in prekomerno aktivnega sečnega mehurja), saj je ocenil, da koristi namerne kaskade odtehtajo tveganja. Primer ponazarja, da je vedno potrebno individualizirano pristopiti k ocenjevanju ustreznosti kaskade predpisovanja ter oceniti tveganja in koristi pred predpisom novega zdravila, saj lahko površne ocene privedejo do neustreznih kaskad predpisovanja. Nekateri avtorji so poleg omenjene razdelitve predlagali tudi razlikovanje med preventivnimi in terapevtskimi ka-



Slika 1: Primer kaskade predpisovanja zdravil.

Figure 1: Example of a prescribing cascade.

povečajo tveganje za neželene učinke in potencialne interakcije med zdravili (1, 4–5).

Pojavijo se lahko pri komur koli, ki uporablja več kot eno zdravilo. Večina raziskav se osredotoča na starejše odrasle, saj je pri njih večja verjetnost kroničnih bolezni, ki zahtevajo zdravljenje z več zdravili, to pa predstavlja večje tveganje za pojav kaskad predpisovanja. Prav tako je zaradi procesa staranja težje razločiti med neželenimi učinki in novimi simptomi bolezni (npr. delirij), kar predstavlja še dodaten izziv (6).

Preprečevanje, prepoznavanje in odprava neustreznih kaskad predpisovanja je tako ključnega pomena za izboljšanje varnosti zdravljenja z zdravili in posledično kakovosti bolnikovega življenja.

PREDPIS ZDRAVILA	POJAV NEŽELENEGA UČINKA	ZDRAVNIKOVA INTERPRETACIJA NEŽELENEGA UČINKA	ZDRAVNIKOVO UKREPANJE	USTREZNOST KASKAD PREDPISOVANJA
------------------	-------------------------	--	-----------------------	---------------------------------



Slika 2: Različne vrste kaskad predpisovanja zdravil. Prirejeno na podlagi McCarthy in sod., 2019 (5).
Figure 2: Different types of prescribing cascades. Adapted from McCarthy et al., 2019 (5).

skadami predpisovanja. Večinoma kaskade smatramo kot posledico zdravljenja neželenega učinka, vendar je lahko drugo zdravilo predpisano tudi preventivno, kot npr. zaviralci protonske črpalke, ki jih uporabljamo za preprečevanje gastrointestinalnih neželenih učinkov, povzročenih z nesteroïdnimi antirevmatiki (7).

3 KASKADE PREDPISOVANJA V KLINIČNI PRAKSI

Zaenkrat ni objavljenih raziskav, ki bi analizirale razširjenost kaskad predpisovanja v Sloveniji, vendar lahko glede na podatke iz tujine sklepamo, da je ta problem prisoten tudi pri nas. Pomembno je, da zdravstveni delavci dobro poznajo neželene učinke posameznih zdravil ter pri vsakem simptomu in/ali znaku, ki ga bolnik navaja, pomislijo na možnost, da gre za neželeni učinek in ne novo zdravstveno stanje. Hkrati je nujno, da s potencialnimi neželenimi učinki zdravil seznanimo tudi bolnike (8).

V klinični praksi so zdravstvenim delavcem pri prepoznavanju in ustrezni odpravi kaskad v pomoč že oblikovani seznam. Takšen primer je seznam ThinkCascade, kjer so zaznamim kaskadam predpisovanja z metodami doseganja soglasja (Delfska raziskava) ovrednotili tudi klinično pomembnost. Nastal je seznam devetih klinično pomembnih kaskad predpisovanja, ki je prikazan v preglednici 1 (9).

V nastajanju je tudi seznam STOPPCascade (10), ki vključuje 71 potencialno pomembnih kaskad predpisovanja, kjer bodo soglasje o klinični pomembnosti oblikovali strokovnjaki na področju geriatrije.

Pri vrednotenju kaskad predpisovanja nam je lahko v pomoč tudi algoritem, ki nas preko različnih vprašanj vodi do lažje odločitve o ustreznosti kaskade (slika 3). Prikazan algoritem dodatno razlikuje med ustreznimi in nujnimi kaskadami predpisovanja. Razlika je le v zadnjem koraku algoritma, ko opredelimo, ali je predpis novega zdravila primeren ali nujno potreben. V obeh primerih koristi pretehtajo nad tveganji dodatnega predpisa zdravila (7).

V klinični praksi lahko prepoznavanje kaskad predpisovanja podpremo s sistemi za podporo kliničnemu odločanju (*clinical decision support systems*, CDSS) (3). Navadno so to elektronski sistemi, ki so v čim večji možni meri integrirani v delovne procese. S pomočjo baze znanja (*knowledge base*) in informacij o pacientu zdravstvenim delavcem omogočajo lažjo identifikacijo izzivov zdravstvene obravnave v obliki opozoril, priporočajo pa lahko tudi ustrezno ukrepanje (2).

4 PREPOZNAVANJE NOVIH KASKAD PREDPISOVANJA

Eden od najpogostejših raziskovalnih pristopov prepoznavanja kaskad predpisovanja v bazah podatkov je identifi-

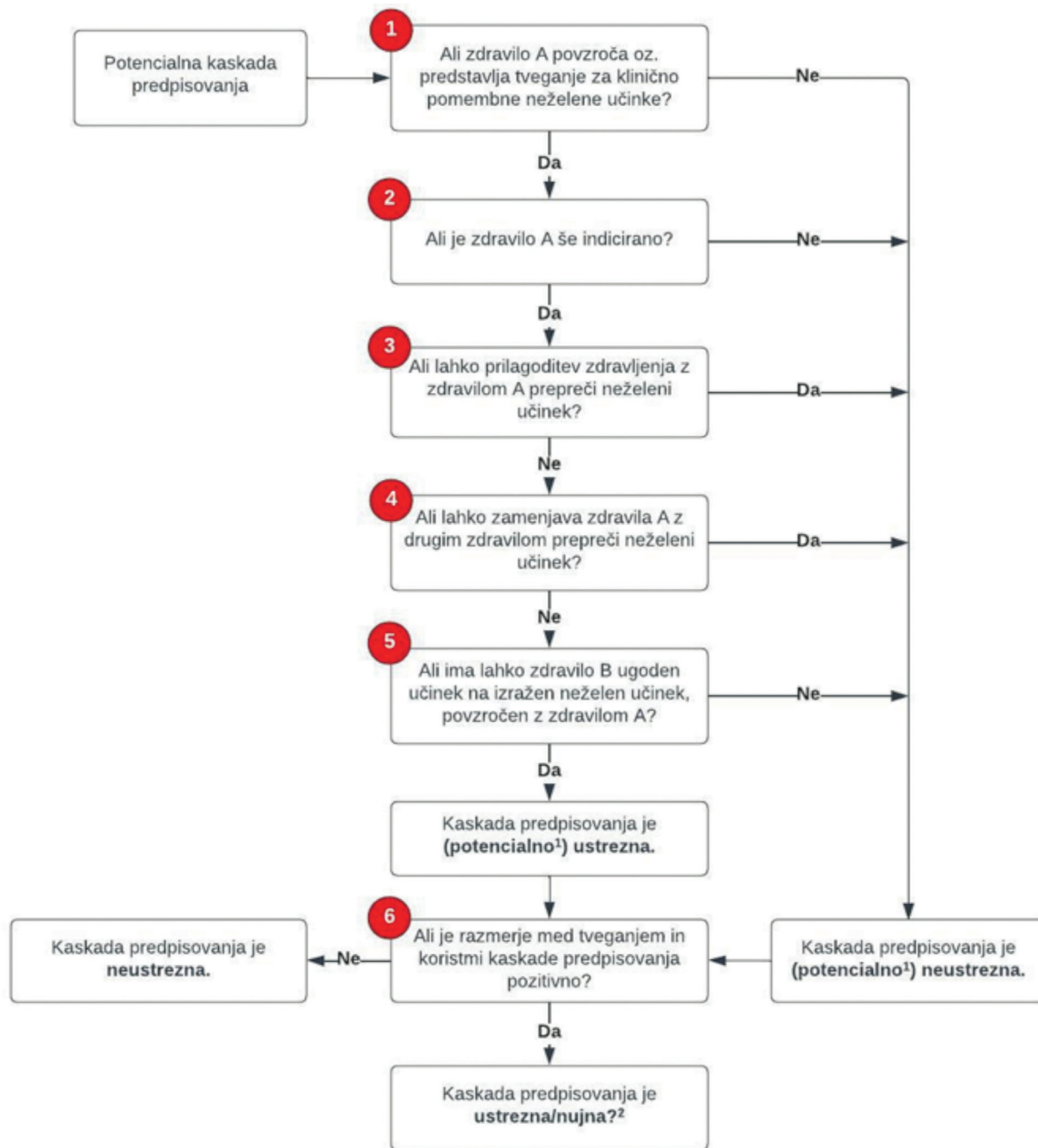
Preglednica 1: ThinkCascades: Klinično pomembne kaskade predpisovanja (9).

Table 1: ThinkCascades: Clinically important prescribing cascades (9).

Zdravilo A	Neželeni učinek	Zdravilo B
Kardiovaskularni sistem		
Zaviralec kalcijevih kanalčkov	periferni edem	diuretik
Diuretik	urinska inkontinenca	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence
Centralni živčni sistem		
Antipsihotik	ekstrapiramidni simptomi	antiparkinsonik
Benzodiazepin	kognitivne motnje	antiholinesteraza ali memantin
Benzodiazepin	paradokсна vznemirjenost ali vznemirjenost, ki je posledica odtegnitve	antipsihotik
Selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)	nespečnost	hipnotik in sedativ (npr. benzodiazepin, melatonin, antidepresiv s sedativnim učinkom, npr. trazodon)
Mišično-skeletni sistem		
Nesteroidni antirevmatik (NSAR)	hipertenzija	antihipertenziv
Urogenitalni sistem		
Antiholinergik	kognitivne motnje	antiholinesteraza ali memantin
Zaviralec receptorjev alfa-1	ortostatska hipotenzija, omotica	zdravilo proti vrtoglavici (npr. betahistin, antihistaminik, benzodiazepin)

kacija zaporednega predpisovanja zdravil A in B, ki lahko predstavlja neustrezno kaskado. Pri tem lahko uporabimo analizo simetričnosti sekvenc predpisovanja (*prescription symmetry sequence analysis method*) (11). Pri ocenjevanju povezave med zdraviloma A in B metoda v populaciji novih uporabnikov obeh zdravil v izbranem časovnem obdobju primerja število oseb, ki so uporabljali zdravilo A pred zdravilom B (sekvenca AB), s številom oseb, ki so zdravilo B uporabljali pred zdravilom A (sekvenca BA). Tveganje za kaskado predpisovanja ocenimo z izračunom grobega razmerja sekvenc (*crude sequence ratio*) (slika 4). Metoda je zasnovana tako, da nanjo ne vplivajo dejavniki, ki se pri

pacientu s časom ne spreminjajo (npr. spol in genetski dejavniki), upoštevamo pa lahko trende predpisovanja zdravil skozi čas med potekom raziskave, in sicer z izračunom prilagojenega razmerja sekvenc (*adjusted sequence ratio*). Če med zdravilom A in uvedbo zdravila B ni povezave, pričakujemo simetrijo (grobno razmerje sekvence = 1), saj obstajajo enake možnosti za sekvenci AB in BA. V primeru, da zdravilo A res poveča tveganje za neželeni učinek, kar posledično vodi do uvedbe zdravila B, se bo pojavila asimetrija (grobno razmerje sekvence $\neq 1$). Metoda je uporabna predvsem za ovrednotenje vnaprej določene hipoteze. Uporabimo lahko tudi pristop brez hipoteze oz. presejalni



Legenda:

Zdravilo A: zdravilo, ki je primarno predpisano in povzroči neželeni učinek.

Zdravilo B: zdravilo, ki je predpisano za zdravljenje neželenega učinka, ki ga povzroči zdravilo A.

¹ Če na vprašanja 1–5 ni mogoče nedvoumno odgovoriti, gre za morebitno ustrezno/neustrezno kaskado predpisovanja.

² Razlika med ustrezno in nujno kaskado predpisovanja je odvisna od tega, v kolikšni meri koristi odtehtajo tveganja.

Slika 3: Algoritem vrednotenja ustreznosti kaskad predpisovanja, povzeto po Dreischulte in sod., 2022 (7).

Figure 3: Algorithm for the assessment of prescribing cascades, summarised from Dreischulte et al., 2022 (7).

$$\text{grobo razmerje sekvenc} = \frac{\text{število oseb, ki so imele zdravilo A predpisano pred zdravilom B}}{\text{število oseb, ki so imele zdravilo B predpisano pred zdravilom A}}$$

Slika 4: Izračun grobega razmerja sekvenc (12).

Figure 4: Calculation of crude sequence ratio (12).

pristop, če je namen raziskave zaznati še neznane kaskade. Statistično značilni signali, pridobljeni samo s to analizo, ne morejo ugotoviti vzročnosti, saj je potreben nadaljnji pregled, da ugotovimo, ali je bil neželeni učinek res prisoten (12). Poleg tega zaporedje predpisovanja določenih zdravil ne pomeni vedno, da je prisotna kaskada. Možno je namreč, da ima bolnik prisotni dve indikaciji, ki opravičita zaporedje zdravil, ki predstavlja potencialno kaskado, oz. da predpis zdravila B ni posledica zdravljenja neželenega učinka zdravila A (8).

Metodo analize simetričnosti sekvenc predpisovanja je prvič objavil Hallas (13) leta 1996, kasneje pa so jo validirali

s pomočjo 165 parov zdravil. Ugotovili so, da ima metoda zmerno občutljivost (61 %, 95-odstotni interval zaupanja (IZ): 46–74 %), visoko specifičnost (93 %; 95-odstotni IZ: 87–96 %) in 77-odstotno pozitivno napovedno vrednost (95-odstotni IZ: 61–88 %). Obstaja tudi možnost lažno pozitivnih in negativnih rezultatov, zato je treba pri interpretaciji rezultatov natančno proučiti potencialne vire pristranskosti (11). V sistematičnem pregledu iz l. 2022 so takšno metodo za prepoznavanje kaskad uporabili v 62 od 101 (61 %) vključenih raziskav (3). V preglednici 2 so prikazane najbolj pogosto proučevane kaskade predpisovanja.

Preglednica 2: Pregled najbolj pogosto proučevanih kaskad predpisovanja, kot je prikazan v sistematičnem pregledu S. Doherty in sod., 2022 (3).

Table 2: Overview of the most commonly studied prescribing cascades, as shown in a systematic review by S. Doherty et al., 2022 (3).

Zdravilo oz. terapevtska skupina A	Neželeni učinek	Zdravilo oz. terapevtska skupina B
Zaviralec kalcijevih kanalčkov	edem	diuretik vhodnega kraka Henlejeve zanke
Amjodaron	hipotiroidizem	levotiroksin
Inhalacijski glukokortikoid	ustna kandidoza	antimikotik za lokalno zdravljenje
Antipsihotik	simptomi Parkinsonove bolezni/ ekstrapiramidni simptomi	antiparkinsonik
Antiholinesteraza	urinska inkontinenca	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence
Metoklopramid	simptomi Parkinsonove bolezni	levodopa
Zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE)	kašelj	antitusik
Nesteroidni antirevmatik (NSAR)	gastrointestinalni simptomi	zdravilo za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
Ranitidin*	srčno popuščanje	furosemid

Rosiglitazon*	srčno popuščanje	furosemid
Zaviralec natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2)	genitalne infekcije	antimikotik
Direktni zaviralec faktorja Xa	depresija	antidepresiv
Diuretik vhodnega kraka Henlejeve zanke	hipokaliemija	kalij
Zaviralec reduktaze HMG-CoA (statini)	simptomi spodnjih sečil	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence
Zaviralec reduktaze HMG-CoA	okužbe mehkih tkiv	antibiotik (dikloksacilin in flukloksacilin)
Zaviralec reduktaze HMG-CoA	depresija	antidepresiv
Zaviralec reduktaze HMG-CoA	mišični krči	kinin
Brinzolamid	srčno popuščanje	furosemid
Latanoprost	srčno popuščanje	furosemid
Karbamazepin	hipotiroidizem	levotiroksin
Valproat	hipotiroidizem	levotiroksin
Litij	z zdravili povzročen parkinsonski tremor	antiparkinsonik
Litij	hipotiroidizem	levotiroksin
Benzodiazepin	demenca	zdravilo za zdravljenje demence
Selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI)	urinska inkontinenca	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence

* V Sloveniji ta učinkovina ni več dostopna.

5 SKLEP

Kaskade predpisovanja zdravil so vedno bolj prepoznan problem tako z vidika raziskovanja kot tudi odkrivanja in

vednotenja v klinični praksi. Trenutno razvijajo novejšje metode za vrednotenje klinične pomembnosti že odkritih kaskad in načina za njihovo preprečevanje v klinični praksi. Veliko število kaskad, ki so opisane v literaturi, širok spekter simptomov in hitro naraščajoče število komorbidnih starejših odraslih, ki so bolj izpostavljeni kaskadam predpisovanja, predstavlja velik izziv za zdravstvene delavce.

6 LITERATURA

1. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet* [Internet]. 1995 Jul 1 [cited 2022 Oct 29];346(8966):32–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7603146/>
2. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *The Lancet*. 2017 May;389(10081):1778–80.
3. Doherty AS, Shahid F, Moriarty F, Boland F, Clyne B, Dreischulte T, et al. Prescribing cascades in community-dwelling adults: A systematic review. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Oct 17];10(5):e01008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36123967/>
4. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 29];315(7115):1096–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366745/>
5. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 17];67(5):1023–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747997/>
6. Brath H, Mehta N, Savage RD, Gill SS, Wu W, Bronskill SE, et al. What Is Known About Preventing, Detecting, and Reversing Prescribing Cascades: A Scoping Review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Oct 17];66(11):2079–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335185/>
7. Dreischulte T, Shahid F, Muth C, Schmiedl S, Haefeli WE. Prescribing cascades: how to detect them, prevent them, and use them appropriately. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Nov 4.
8. O'Mahony D, Rochon PA. Prescribing cascades: we see only what we look for, we look for only what we know. *Age Ageing* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Oct 17];51(7):1–4. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/51/7/afac138/6625698>
9. McCarthy LM, Savage R, Dalton K, Mason R, Li J, Lawson A, et al. ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People. *Drugs Aging* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Oct 17];39(10):829–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36107399/>
10. Randles M, Gallagher P, O'Mahony D. 241 STOPPCascade: Development of a novel explicit screening tool for potentially clinically relevant prescribing cascades in older adults. *Age Ageing*. 2022 Oct 25;51.
11. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 May;22(5):496–502.
12. Morris EJ, Hollmann J, Hofer AK, Bhagwandass H, Oueini R, Adkins LE, et al. Evaluating the use of prescription sequence symmetry analysis as a pharmacovigilance tool: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2022 Jul 1;18(7):3079–93.
13. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: A prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology*. 1996;7(5):478–84.

TRIPTOFAN IN NJEGOVA VLOGA V ČLOVEŠKEM ORGANIZMU

TRYPTOPHAN AND ITS ROLE IN THE HUMAN BODY

AVTORJA / AUTHORS:

asist. dr. Ana Dolšak, mag. farm.

izr. prof. dr. Matej Sova, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.sova@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Triptofan (L-Trp) sta odkrila Hopkins in Cole v začetku 20. stoletja, kmalu zatem pa sta Ellinger in Flamand določila še njegovo strukturo (1). Izmed 20 naravnih aminokislin predstavlja L-Trp esencialno aminokislino, ki ima pomembno vlogo v prehrani in zdravju živali in človeka (2, 3). Poleg strukturne vloge gradnika proteinov služi tudi kot prekurzor številnih biološko aktivnih molekul, med katere sodijo serotonin, melatonin, nikotinamid, triptamin, kinurenin in ksanturenska kislina (4,5). L-Trp je vpleten v regulacijo imun-

POVZETEK

Triptofan predstavlja eno izmed 20 aminokislin pri človeku, ki jo pridobimo z uravnoteženo prehrano. Poleg strukturne vloge gradnika proteinov služi kot prekurzor številnih biološko aktivnih molekul. Posredno vpliva na spanje in počutje ter ima pomembno posredno vlogo pri uravnavanju imunskega sistema. Do pomanjkanja triptofana pride zelo redko. V obliki prehranskega dopolnila ga lahko uporabljamo za izboljšanje razpoloženja in kakovosti spanja. Presnova poteka po serotoninu ali kinureninski poti, nastali metaboliti pa so lahko vpleteni v različna bolezenska stanja, kot so rak, avtoimunske bolezni, vnetja in infekcije. Encimi, udeleženi v metabolizmu triptofana, zato predstavljajo potencialne tarče za razvoj novih učinkovin.

KLJUČNE BESEDE:

bolezenska stanja, metabolizem, terapevtska uporaba, triptofan

ABSTRACT

Tryptophan represents one of the 20 amino acids for humans and is consumed through a balanced diet. In addition to its structural role as a building block of proteins it serves as a precursor to many biologically active molecules, indirectly influences sleep and well-being, and plays an important role in regulating the immune system. Deficiency occurs very rarely; however, it could be used as a dietary supplement to improve mood and sleep quality. Metabolism occurs through the serotonin or kynurenine pathway, and the resulting metabolites may be involved in various diseases, such as cancer, autoimmune diseases, inflammation and infections. Therefore, the enzymes involved in tryptophan metabolism represent potential targets for the development of new drugs.

KEY WORDS:

diseases, metabolism, therapeutic use, tryptophan

skega sistema med nosečnostjo (6), pri vnetjih in infekcijah (7), pomembna pa je tudi njegova vloga v razvoju številnih bolezni, med katere sodijo depresija (8), kardiovaskularne bolezni (9), avtoimunske bolezni (10), vnetna črevesna bolezen (11) in multipla skleroza (12).

Koncentracija L-Trp v telesu je najnižja med vsemi aminokisljinami (v plazmi med 40 in 80 μM). Dnevno ga s hrano zaužijemo med 900 in 1000 mg, priporočena dnevna količina pa znaša vsaj 250 mg (1). Najpogostejši vir L-Trp so



žitarice, mleko, jajca, sir, kruh, piščančje in puranje meso, ribe in morski sadeži (tuna), čokolada. Nahaja se tudi v sadju (banane, kivi, suhe slive) in zelenjavi (krompir, brokoli, cvetača, jajčevci, paradižnik) (1, 13). L-Trp uporabljamo tudi kot prehransko dopolnilo, in sicer so dokazali njegove pozitivne učinke na spanje in uravnavanje razpoloženja (14). Na Japonskem so izvedli raziskavo varnosti uporabe L-Trp, kjer so 17 zdravim mladim ženskam 21 dni dodajali 1–5 g L-Trp dnevno (15). Rezultati niso pokazali neželenih učinkov in kakršnega koli vpliva na hranjenje, telesno maso, spremembe razpoloženja ter dejavnike splošnih diagnostičnih laboratorijskih preiskav (hemoglobin, hematokrit, število eritrocitov in levkocitov, jetrni encimi, holesterol, glukoza, skupni proteini, kalij, natrij, sečnina) in delež aminokislin v krvi in urinu (15). Večina L-Trp se absorbira v tankem črevesju preko prenašalcev za nevtralne aminokislone. Vse preostale nevtralne aminokislone imajo večjo afiniteto do tega prenašalnega sistema kot L-Trp, zato je obseg njegove absorpcije močno odvisen od sočasnega zaužitja drugih nevtralnih aminokislin (13). L-Trp predstavlja edino od aminokislin, ki se po krvnem obtoku prenaša vezana na albumin (80–90 %). V osrednje živčevje nevezan delež L-Trp vstopa preko prenašalcev za nevtralne aminokislone. L-Trp ima do tega transportnega sistema večjo afiniteto kot do albumina, zato lahko po nekaterih ocenah krvno-možgansko pregrado prehaja do 75 % na albumin vezane aminokislone (16). Analogno absorpciji je tudi obseg prehoda L-Trp v osrednje živčevje odvisen od koncentracije preostalih aminokislin, ki tekmujejo za isti transportni sistem. Sočasno zaužitje ogljikovih hidratov medtem vodi v sproščanje inzulina in posledično povečanje privzema razvejanih aminokislin (levcin, izolevcin, valin) v mišična tkiva ter relativno povečanje privzema L-Trp, ki nato prečka krvno-možgansko pregrado (17, 18). Poleg zaužitih hranil lahko na biološko uporabnost L-Trp vpliva tudi alkohol, katerega akutno zaužitje poveča metabolizem L-Trp prek povečanja aktivnosti triptofan 2,3-dioksigenaze v jetrih (19). To se odrazi v zmanjšanju sinteze serotonina (5-HT) in posledičnem depresivnem počutju ali agresivnem vedenju. Kronično uživanje alkohola po drugi strani privede do zavrtja aktivnosti triptofan 2,3-dioksigenaze in povečane sinteze 5-HT (20).

2 METABOLIZEM TRIPTOFANA IN FIZIOLOŠKA VLOGA NJEGOVH METABOLITOV

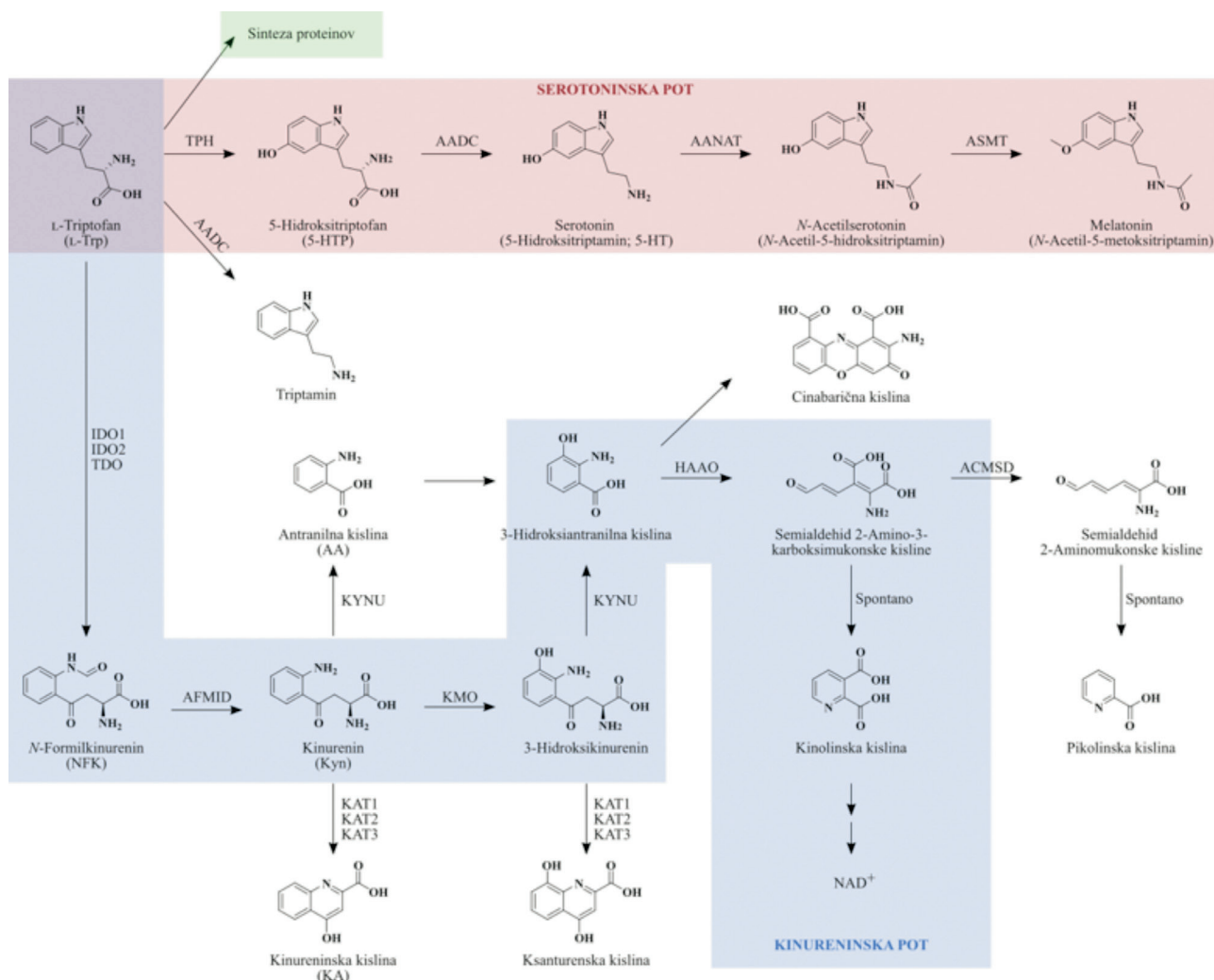
L-Trp predstavlja eno izmed devetih esencialnih aminokislin (telo je ne more sintetizirati in jo lahko pridobimo samo s

hrano) (4), katerih metabolizem je natančno uravnavan zaradi prej omenjenih nizkih plazemskih koncentracij (21, 22), poleg tega pa ima ta aminokislina tudi številne pomembne funkcije v človeškem telesu. Do 5 % L-Trp je udeležena v biosintezi proteinov ali se preko serotoninske poti pretvori do 5-HT in melatonina. Preostanek, kar 95 % L-Trp, pa se razgradi po kinureninski poti do kinurenina in njegovih metabolitov (slika 1).

Metabolizem L-Trp do 5-HT poteče v dveh korakih. Prvo, hitrost omejujočo stopnjo hidrosilacije L-Trp do 5-hidroksitriptofana (5-HTP) katalizira triptofan hidrosilaza (TPH). Sledečo dekarboksilacijo do 5-HT omogoči aromatska L-aminokislinska dekarboksilaza (AADC). Aralkilamin *N*-acetiltransferaza (AANAT) v naslednji stopnji acetilira 5-HT do *N*-acetilserotonina, ki ga v melatonin pretvori acetilserotonin *O*-metiltransferaza (ASMT). V centralnem živčnem sistemu ima nastali 5-HT več pomembnih fizioloških funkcij, saj sodeluje v regulaciji počutja, spomina, apetita in spolne aktivnosti (23). Pomemben nevro-modulator ekscitatornih in zaviralnih funkcij 5-HT je triptamin, ki v centralnem živčnem sistemu nastane z dekarboksilacijo L-Trp (1). Sinteza melatonina poteka v odsotnosti svetlobe v češeriki, nastali hormon pa sodeluje pri uravnavanju spanja in cirkadianega ritma. Njegovo protivnetno delovanje, zaviranje procesov staranja in preprečevanje apoptoze v zdravih celicah so posledica antioksidativnih lastnosti spojine, ki hkrati sodeluje tudi v regulaciji imunskega sistema (24).

V kinureninski poti razgradnje se L-Trp najprej pretvori do *N*-formilkinurenina, kar katalizirajo dioksigenaze (indolamin 2,3-dioksigenaza 1 – IDO1, indolamin 2,3-dioksigenaza 2 – IDO2 in triptofan 2,3-dioksigenaza – TDO) (5). Spontano ali s pomočjo encima kinurenin formidaze (AFMID) nato poteče hidroliza do kinurenina, ki se v naslednji stopnji pretvori do kinureninske kisline (sodelujejo kinureninske aminotransferaze 1, 2 in 3 – KAT1, KAT2, KAT3), antranilne kisline (preko kinureninaze – KYNU) ali 3-hidroksikinurenina (pretvorbo katalizira kinurenin 3-monooksigenaza – KMO). Slednji se nato metabolizira bodisi do ksanturenske kisline ali do 3-hidroksiantranilne kisline, le-ta pa je prekurzor za cinabarično kislino, pikolinsko kislino in kinolinsko kislino, iz katere v več sledečih korakih nastane nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺) (5). Poleg redoks lastnosti so nastali kinureninski metaboliti sposobni imunomodulacije, saj so številni med njimi ligandi receptorja za aril ogljikovodike, inducirajo apoptozo T-celic pomagalk in zavirajo T-celično funkcijo.

Vpliv na naše zdravje imajo tudi metaboliti L-Trp, ki jih v prebavnem traktu proizvajajo mikroorganizmi. Čeprav se večina proteinov absorbira v tankem črevesju, lahko znatne

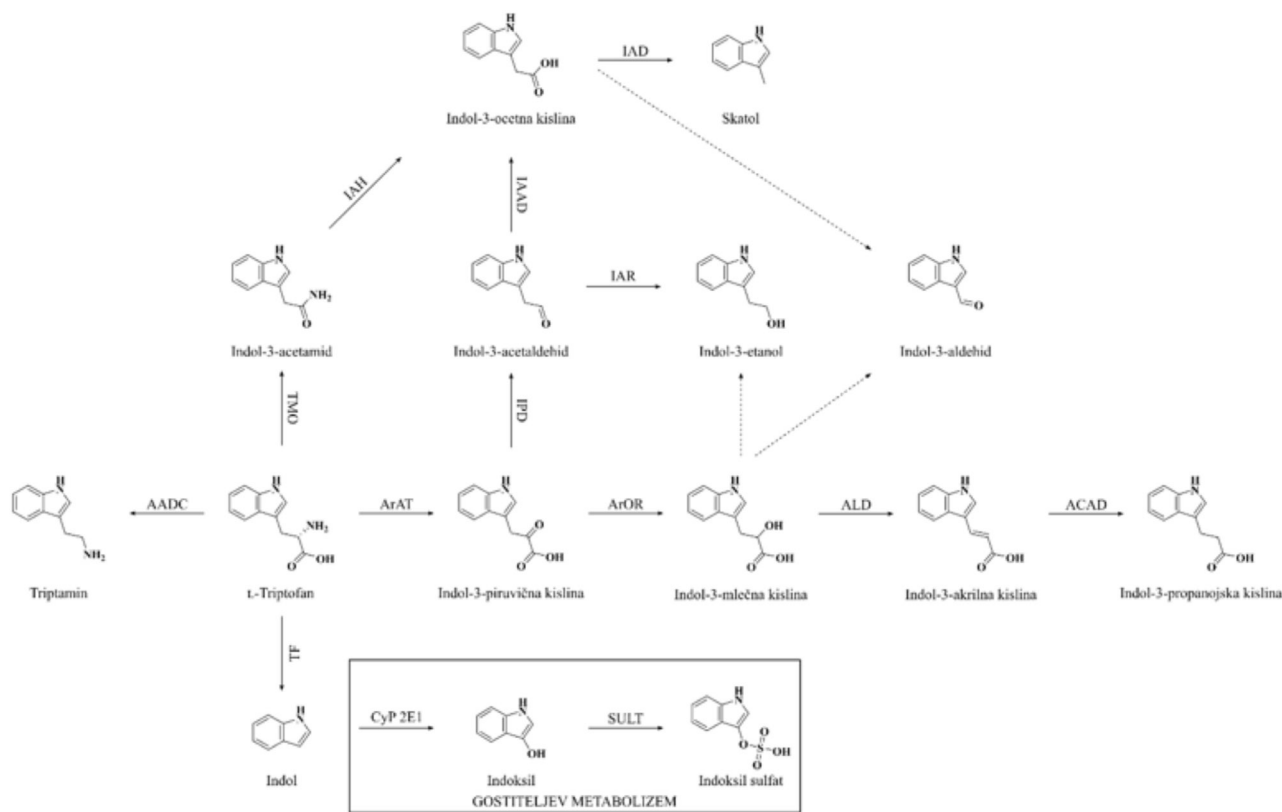


Slika 1: L-Trp sodeluje pri sintezi proteinov ter je udeležen v serotoniniski in kinureninski poti razgradnje. V njegov metabolizem je vpletenih več encimov: TPH, triptofan hidroksilaza; AADC, aromatska L-aminokislinska dekarboksilaza; AANAT, aralkilamin N-acetiltransferaza; ASMT, N-acetilserotonin O-metiltransferaza; IDO1/2, indoleamin 2,3-dioksigenaza 1/2; TDO, triptofan dioksigenaza; AFMID, kinurenin formamidaza; KYNU, kinureninaza; KAT1/2/3, kinureninska aminotferaza 1/2/3; KMO, kinurenin 3-monooksigenaza; HAAO, 3-hidroksiantranilat 3,4-dioksigenaza; ACMSD, 2-amino-3-karboksimumkonato-6-semialdehid dekarboksilaza.

Figure 1: L-Trp is involved in protein synthesis and is degraded via the serotonin and kynurenine pathways. Several enzymes are involved in its metabolism: TPH, tryptophan hydroxylase; AADC, aromatic L-amino acid decarboxylase; AANAT, aralkylamine N-acetyltransferase; ASMT, N-acetylserotonin O-methyltransferase; IDO1/2, indoleamine 2,3-dioxygenase 1/2; TDO, tryptophan dioxygenase; AFMID, kynurenine formamidase; KYNU, kynureninase; KAT1/2/3, kynurenine aminotferase 1/2/3; KMO, kynurenine 3-monooxygenase; HAAO, 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase; ACMSD, 2-amino-3-carboxymuconato-6-semialdehyde decarboxylase.

količine dosežejo tudi kolon, kjer jih razgrajujejo komenzalne bakterije. Povečan vnos proteinov, pomanjkanje ogljikovih hidratov, zvišan pH ali podaljšan čas zadrževanja v kolonu spadajo med dejavnike, ki povečajo bakterijsko razgradnjo proteinov v tem delu črevesnega trakta (25, 26). Razvejan metabolizem L-Trp je prikazan na sliki 2.

Ena izmed pomembnejših nalog nastalih spojin je vzdrževanje redoks homeostaze. Bakterije preko indol-3-piruvične kisline in njene redukcije do indolmlečne kisline kompenzirajo oksidativno fermentacijo ogljikovih hidratov do adenzin trifosfata (ATP). Triptamin, skatol, indolocetna kislina, indolacrilna kislina, indolaldehid in indolmlečna kislina so ligandi



Slika 2: Aromatska aminokislinska transferaza (ArAT) katalizira transaminacijo L-Trp do indol-3-piruvične kisline, ki se s pomočjo aromatske 2-oksokislinske reduktaze (ArOR) reducira do indol-3-mlečne kisline ali pa pride do dekarboksilacije do indol-3-acetaldehida (s pomočjo indolpiruvične dekarboksilaze – IPD). Indol-3-mlečna kislina se ob pomoči (R)-3-(aril)laktol-CoA-dehidrataze (ALD) dehidratira do indol-3-akrilne kisline, le-ta pa se s pomočjo acil-CoA-dehidrogenaze (ACAD) reducira do indol-3-propanojske kisline. L-Trp se s pomočjo liaze triptofanaze (TF) lahko pretvori do indola, ki ga človeški metabolizem najprej hidroksilira do indoksila (s pomočjo citokroma P450 2E1 – CyP 2E1), čemur sledi sulfatiranje do indoksil sulfata (pretvorbo katalizirajo sulfotransferaze – SULT). Triptofan se s pomočjo aromatske L-aminokislinske dekarboksilaze (AADC) pretvori tudi do triptamina. Pretvorbo do indol-3-acetamida pa katalizira triptofan 2-monooksigenaza (TMO). Indol-3-acetamid (s pomočjo indolacetamidne hidrolaze – IAH) in indol-3-acetaldehid (s pomočjo indolacetaldehidne oksidaze – IAAD) se nadalje lahko pretvorita do indol-3-ocetne kisline, katere pretvorbo v skatol katalizira indolacetatna dekarboksilaza (IAD). Možna metabolita triptofana sta še indol-3-etanol (iz indol-3-acetaldehida nastane s pomočjo indolacetaldehidne reduktaze – IAR) in indol-3-aldehid. **Figure 2:** Aromatic amino acid transferase (ArAT) catalyzes the transamination of L-Trp to indole-3-pyruvic acid, which is reduced to indole-3-lactic acid by aromatic 2-oxoacid reductase (ArOR) or decarboxylated to indole-3-acetaldehyde (in the presence of indolepyruvic decarboxylase - IPD). Indole-3-lactic acid is dehydrated by (R)-3-(aryl)lactoyl-CoA dehydratase (ALD) to indole-3-acrylic acid, which is then reduced by acyl-CoA dehydrogenase (ACAD) to indole-3-propanoic acid. L-Trp can be converted by tryptophanase lyase (TF) to indole, which is then hydroxylated to indoxyl in human metabolism (in the presence of cytochrome P450 2E1 - CyP 2E1), followed by sulfation to indoxyl sulfate (the conversion is catalyzed by sulfotransferases - SULT). Tryptophan is also converted to tryptamine by aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). The formation of indole-3-acetamide is catalyzed by tryptophan 2-monooxygenase (TMO). Indole-3-acetamide (in the presence of indoleacetamide hydrolase - IAH) and indole-3-acetaldehyde (in the presence of indoleacetaldehyde oxidase - IAAD) can be further converted to indole-3-acetic acid, whose conversion to skatole is catalyzed by indoleacetate decarboxylase (IAD). Possible metabolites of tryptophan are also indole-3-ethanol (formed from indole-3-acetaldehyde by indoleacetaldehyde reductase - IAR) and indole-3-aldehyde.

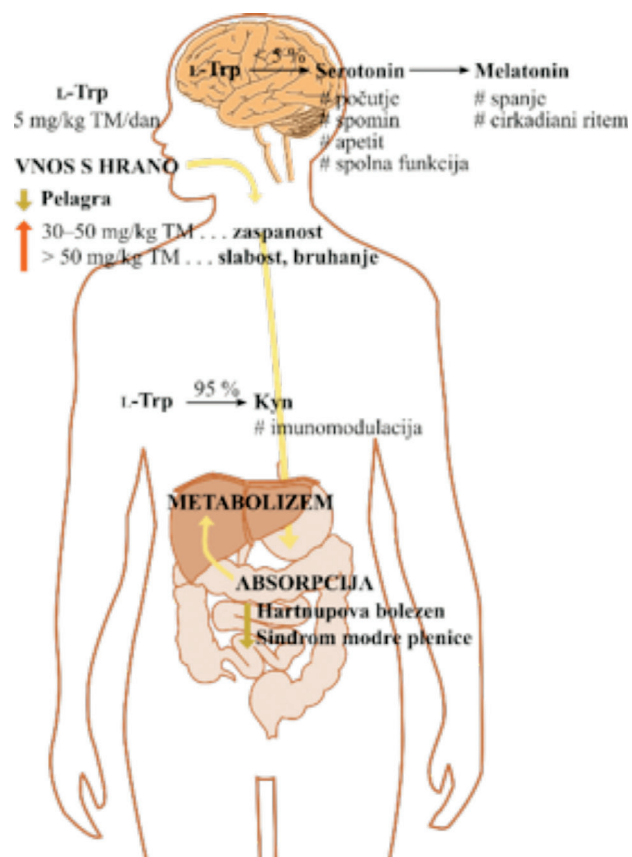
receptorja za aril ogljikovodike (27). Preko njegove aktivacije so sposobni uravnavanja prirojanih in pridobljenih komponent imunskega sistema, bakterije pa na ta način sodelujejo pri vzdrževanju homeostaze na površini epiteljskih celic (28).

5-HT ne nastaja samo v možganih, saj črevesni mikroorganizmi namreč proizvedejo kar 90 % celokupnega 5-HT, ki v fizioloških razmerah ne prehaja krvno-možganske pregrade, temveč v prebavnem traktu predstavlja pomembno

signalno molekulo (mediator). Črevesni 5-HT vpliva na peristaltiko in motiliteto prebavnega trakta, sekrecijo, vazodilatacijo in absorpcijo hranil (29).

3 VPLIV KONCENTRACIJE TRIPTOFANA IN NJEGOVA TERAPEVTSKA UPORABA

Dnevne potrebe po L-Trp so največje pri novorojenčkih (8,5 mg/kg telesne mase) in se s prehodom v odraslo dobo zmanjšajo na 5 mg/kg telesne mase (oziroma 0,35 g L-Trp pri posamezniku z maso 70 kg), pri čemer v povprečju moški posameznik zaužije okoli 1 g L-Trp na dan (slika 3) (30). Vnos L-Trp s hrano je zadosten in o pomanjkanju te aminokisliline je zelo malo poročil. Na območjih, kjer glavni



Slika 3: Presnovna pot L-Trp, z njegovo koncentracijo povezano motnje in učinki njegovih metabolitov.

Figure 3: The metabolic pathway of L-Trp, its concentration-related disorders and the effects of its metabolites.

vir prehrane predstavlja neustrezno obdelana koruza, ki ne vsebuje zadostnih količin L-Trp in niacina, lahko pride do pojavnosti pelagre. Le-to zaznamujejo simptomi diareje, dermatitisa in demence (nevrolški simptomi obsegajo vse od glavobola, motenj spanja in depresije do halucinacij, katonije in epileptiformnih krčev) (17). Zelo redki motnji oz. sindroma, povezana z okrnjeno absorpcijo nevtralnih aminokislin (med njimi tudi L-Trp) iz prebavnega trakta, sta avtosomsko recesivni dedni motnji Hartnupova bolezen in sindrom modre plenice. Prva povzročča pelagri podobne simptome, pri sindromu modre plenice pa črevesne bakterije presežni L-Trp metabolizirajo do indola, končni produkt oksidacije je indigo barvilo, ki je odgovorno za modro obarvanje plenic (17).

Za raziskave učinkov akutnega pomanjkanja L-Trp in predvsem njegovega metabolita 5-HT uporabljamo tehniko akutnega izčrpanja L-Trp, pri kateri iz diete izvajamo L-Trp (31). Akutno pomanjkanje L-Trp se odraža predvsem v zmanjšani sintezi 5-HT, kar pri za to dovzetnih posameznikih lahko vodi v akutno poslabšanje depresivne motnje. V več raziskavah so ugotovili, da pomanjkanje L-Trp pri posameznikih, ki nikoli niso trpeli za depresivno motnjo, nima znatnega vpliva na poslabšanje razpoloženja, vseeno pa lahko taki posamezniki pokažejo znake kognitivne disfunkcije (težave z delovnim in dolgoročnim spominom, težave pri odločanju). Po drugi strani se lahko pri bolnikih v remisiji, ki so bili uspešno zdravljeni s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci monoamino oksidaze, pomanjkanje L-Trp odrazi v prehodnem poslabšanju depresije (32). Na pomanjkanje L-Trp, ki se odrazi v spremenjenih vedenjskih vzorcih, so občutljivi predvsem posamezniki s predobstoječimi motnjami v serotoninergičnem sistemu. Na živalskih modelih so nadalje ugotovili, da pomanjkanje L-Trp lahko privede do anksioznega in celo agresivnega vedenja, prav tako pa so poročali o večji odzivnosti na dražljaje in občutljivosti na bolečino (30, 33). Pri enkratno peroralno zaužitih 30–50 mg/kg L-Trp lahko pride do zaspanosti, kar je posledica povečanega nastanka 5-HT in melatonina. Ta »neželeni učinek« s pridom uporabljajo posamezniki, ki prehranske dodatke z L-Trp uživajo za izboljšanje spanja, do katerega pride preko podaljšanja celokupnega časa spanja in zmanjšane števila zbujanj (34, 35). V redkih primerih so odmerki L-Trp nad 50 mg/kg povzročili slabost ali bruhanje (35). Mednarodno združenje o znanosti aminokislin je tako L-Trp v dnevni odmerkih do 4,5 g označilo za varno prehransko dopolnilo (36). V redkih primerih lahko ob sočasni uporabi prehranskih dopolnil L-Trp in zdravilnih učinkovin z delovanjem na serotoninergični sistem (agonisti serotoninskih receptorjev –



triptani; zaviralci ponovnega privzema serotonina – (es)citalopram, sertralin, paroksetin, fluoksetin; učinkovine z vplivom na sproščanje ali metabolizem serotonina – mirtazapin, razagilin, moklobemid) pride do potencialno življenjsko ogrožajočega stanja, imenovanega serotoninški sindrom (37). Milejši simptomi, med njimi anksioznost, diaforeza in tahikardija, se pogosto lahko hitro stopnjujejo do acidoze, kome, diseminirane intravaskularne koagulacije, hepatitisa, hipertermije, rabdomiolize in epileptiformnih krčev (38).

Konec 80-ih let je v ZDA pri posameznikih, ki so z namenom izboljšanja razpoloženja ali spanja dnevno s prehranskimi dopolnili zaužili okoli 1,5 g L-Trp, prišlo do pojava sindroma eozinofilije-mialgije, ki je v redkih primerih vodil tudi v smrt. Poleg vročine, utrujenosti, izgube telesne mase in dispneje so se preostali simptomi manifestirali predvsem v mišicah (bolečine v mišicah, mišična preobčutljivost in krči), sklepih (bolečine v sklepih) in na koži (parestezija, sklerodermiji podobni izpuščaji) (35). Kljub prenehanju uživanja prehranskih dopolnil simptomi pri nekaterih posameznikih niso pojenjali niti po 24 mesecih od pojava, kar je hkrati z netipičnimi simptomi nakazovalo na dejstvo, da za sindrom ni odgovoren L-Trp, temveč kontaminant, prisoten v zaužitih prehranskih dopolnilih (39).

4 POVEZAVA MED TRIPTOFANOM IN BOLEZENSKIMI STANJI

Dva izmed ključnih encimov, udeleženih v metabolizmu L-Trp, sta IDO1 in TDO (5). Encima katalizirata prvo in hitrost omejujočo stopnjo pretvorbe L-Trp po kinureninski poti. TDO je konstitutivno izražen predvsem v jetrih, njegova pglavitna funkcija je vzdrževanje fizioloških koncentracij L-Trp. V večini preostalih tkiv našega organizma se nahaja IDO1, katerega ekspresijo inducirajo različni provnetni stimusi. Povečana ekspresija IDO1 vodi v izčrpanje zaloga L-Trp, kar privede do anergije in apoptoze efektorskih limfocitov T, ter v kopičenje metabolitov kinurenina, ki preko vezave na receptorje za aril ogljikovodike inducirajo tolerogeni imunski odgovor. V fizioloških razmerah ima IDO1 ključno vlogo pri uravnavanju prekomernega imunskega odziva, saj preprečuje akutne hipervnetne odzive. Povečana ekspresija IDO1 in z njo povezan tolerogeni imunski odziv med nosečnostjo ščitita zarodek/plod, ki predstavlja tujek v materinem telesu, pred materinim imunskim odzivom (40).

Kinureninska pot je udeležena v etiologiji različnih bolezni. Pri številnih rakavih boleznih povečana ekspresija IDO1 korelira s slabo prognozo bolezni. Kinureninska pot rakavim celicam namreč predstavlja enega izmed načinov izoginitve imunskemu sistemu (41). Povečanje ekspresije IDO1 lahko zaradi pomanjkanja L-Trp in posledično manjšega nastanka 5-HT vodi v poslabšanje depresivnih epizod (42). Nasprotno pri revmatoidnem artritisu zaviranje IDO1 lahko povzroči poslabšanje simptomov bolezni zaradi zavrtja imunospresivnega delovanja encima, kar lahko privede do poslabšanja vnetja v sklepih (43). Že več kot desetletje zaviralce ene ali več izoform IDO1 raziskujejo predvsem v terapiji rakavih bolezni, vendar zaenkrat še nobena izmed učinkovin ni uspešno prestala kliničnih preskušanj.

5 SKLEP

L-Trp sodi med esencialne aminokisliline, njegova koncentracija v človeškem organizmu je v primerjavi z ostalimi aminokislinami najnižja. Kljub temu L-Trp v človeškem telesu poseduje več pomembnih vlog. Poleg vpliva na spanje in počutje je pomembna tudi njegova vloga pri uravnavanju imunskega odziva. Z uravnateženo prehrano do pomanjkanja L-Trp, ki bi se klinično manifestiralo, pride le v zelo redkih primerih. V obliki prehranskih dopolnil se L-Trp največkrat uporablja za izboljšanje kakovosti spanja. V dnevni odmerkih do 4,5 g je bil označen za varno prehransko dopolnilo. Preko njegovih metabolitov, ki nastanejo po serotoninški ali kinureninski poti, je L-Trp vpleten tudi v različna bolezenska stanja, kot so rak, avtoimunske bolezni, vnetja in infekcije. Encimi, ki so vpleteni v omenjene metabolne poti, zato predstavljajo potencialne tarče za razvoj novih učinkovin. V zadnjih 15 letih je bilo izvedenih že mnogo raziskav na področju razvoja zaviralcev encima IDO, ki bi se v prihodnosti v kombinaciji z drugimi protitumorinimi učinkovinami lahko uporabljali pri zdravljenju rakavih bolezni.

6 LITERATURA

1. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009 Mar;2:45–60.



2. Rose WC. II. The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man. *Am J Public Health Nations Health*. 1968 Nov;58(11):2020–7.
3. Mercer LP, Dodds SJ, Smith DI. Dispensable, indispensable, and conditionally indispensable amino acid ratios in the diet. In: *Absorption and Utilization of Amino Acids*. CRC Press; 1989.
4. Friedman M. Analysis, nutrition, and health benefits of tryptophan. *Int J Tryptophan Res*. 2018 Jan;11:1178646918802282.
5. Dolšak A, Gobec S, Sova M. Indoleamine and tryptophan 2,3-dioxygenases as important future therapeutic targets. *Pharmacol Ther*. 2021 May;221:107746.
6. Murthy GG, Prideaux MA, Armstrong M, Kenney HM, Latchney SE, Susiarjo M, et al. Characterization of the temporal, cell-specific and interferon-inducible patterns of indoleamine 2,3 dioxygenase 1 (IDO1) expression in the human placenta across gestation. *Placenta*. 2021 Nov;115:129–38.
7. Schmidt SV, Schultze JL. New insights into IDO biology in bacterial and viral infections. *Front Immunol*. 2014 Aug;5:384.
8. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. *Arch Psychiatr Nurs*. 2015 Apr;29(2):102–7.
9. Yu E, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Zheng Y, Toledo E, Clish CB, et al. Increases in plasma tryptophan are inversely associated with incident cardiovascular disease in the prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) study. *J Nutr*. 2017 Mar;147(3):314–22.
10. Opitz CA, Wick W, Steinman L, Platten M. Tryptophan degradation in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Oct;64(19–20):2542–63.
11. Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J, et al. Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017 Dec;153(6):1504–1516.e2.
12. Lieben CK, Blokland A, Deutz NE, Jansen W, Han G, Hupperts RM. Intake of tryptophan-enriched whey protein acutely enhances recall of positive loaded words in patients with multiple sclerosis. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):321–8.
13. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AAM. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Dec;21(12):1239–49.
14. Silber BY, Schmitt JAJ. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(3):387–407.
15. Hiratsuka C, Fukuwatari T, Sano M, Saito K, Sasaki S, Shibata K. Supplementing healthy women with up to 5.0 g/d of L-tryptophan has no adverse effects. *J Nutr*. 2013 Jun;143(6):859–66.
16. Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev*. 1980 Dec;32(4):315–35.
17. Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*. 1996 Mar;10(1):21–47.
18. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: A comparative review. *Front Endocrinol*. 2019 Apr;10:158.
19. Neupane SP, Lien L, Martinez P, Hestad K, Bramness JG. The relationship of alcohol-use disorders and depressive symptoms to tryptophan metabolism: cross-sectional data from a Nepalese alcohol treatment sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Mar;39(3):514–21.
20. Badawy AAB. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Nutr Res Rev*. 2002 Jun;15(1):123–52.
21. Geisler S, Mayersbach P, Becker K, Schennach H, Fuchs D, Gostner JM. Serum tryptophan, kynurenine, phenylalanine, tyrosine and neopterin concentrations in 100 healthy blood donors. *Pteridines*. 2015 Mar;26(1):31–6.
22. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin Chem*. 1997 Dec;43(12):2397–402.
23. Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol*. 2015 Mar;213(3):561–74.
24. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, et al. Melatonin synthesis and function: Evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol*. 2019 Apr;10:249.
25. Roager HM, Hansen LBS, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, et al. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol*. 2016 Jun;1(9):1–9.
26. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: Effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *J Appl Bacteriol*. 1996 Sep;81(3):288–302.
27. Hubbard TD, Murray IA, Bisson WH, Lahoti TS, Gowda K, Amin SG, et al. Adaptation of the human aryl hydrocarbon receptor to sense microbiota-derived indoles. *Sci Rep*. 2015 Aug;5:12689.
28. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018 Aug;9(1):3294.
29. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018 Jun;23(6):716–24.
30. Moehn S, Pencharz PB, Ball RO. Lessons learned regarding symptoms of tryptophan deficiency and excess from animal requirement studies. *J Nutr*. 2012 Dec;142(12):2231S–2235S.
31. Young SN. Acute tryptophan depletion in humans: A review of theoretical, practical and ethical aspects. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Sep;38(5):294–305.
32. van Donkelaar EL, Blokland A, Ferrington L, Kelly PAT, Steinbusch HWM, Prickaerts J. Mechanism of acute tryptophan depletion: Is it only serotonin? *Mol Psychiatry*. 2011 Jul;16(7):695–713.
33. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*. 2016 Jan;8(1):56.
34. Schneider-Helmert D. Interval therapy with L-tryptophan in severe chronic insomniacs. *Int Pharmacopsychiatry*. 1981;16:162–73.
35. Fernstrom JD. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. *J Nutr*. 2012 Dec;142(12):2236S–2244S.
36. Cynober L, Bier DM, Kadowaki M, Morris SM Jr, Elango R, Smruga M. Proposals for upper limits of safe intake for arginine and tryptophan in young adults and an upper limit of safe intake for leucine in the elderly. *J Nutr*. 2016 Dec;146(12):2652S–2654S.
37. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J*. 2013;13(4):533–40.
38. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. *Crit Care Nurse*. 2017 Feb;37(1):49–54.
39. Kaufman LD, Gruber BL, Gregersen PK. Clinical follow-up and immunogenetic studies of 32 patients with eosinophilia-myalgia syndrome. *Lancet*. 1991 May;337(8749):1071–4.
40. Yeung AWS, Terentis AC, King NJC, Thomas SR. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in health and disease. *Clin Sci*. 2015 Oct;129(7):601–72.

41. Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy – challenges and opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2018 Mar;39(3):307–25.
42. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: When physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Jul;13(7):465–77.
43. Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and kynurenine metabolites in peripheral and CNS disorders. *Front Immunol.* 2020 Mar;11:388.

SISTEM CRISPR/CAS9 IN NJEGOVA UPORABA V GENETSKEM INŽENIRSTVU

THE CRISPR/CAS9 SYSTEM AND ITS APPLICATIONS IN GENETIC ENGINEERING

AVTORICI / AUTHORS:

Anja Srpčič, mag. lab. biomed.¹
doc. dr. Nika Lovšin, univ. dipl. kem.²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za revmatologijo,
Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za klinično biokemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: marija.nika.lovsin@ffa.uni-lj.si

1 GENETSKO UREJANJE

Genetsko urejanje je skupina tehnologij, ki temeljijo na uporabi encimov za tarčno spreminjanje nukleotidnega zapo-

POVZETEK

Sistem CRISPR/Cas9 je nedavno odkrit pridobljeni bakterijski imunski odziv proti virusom in tujim DNA, ki vstopajo v bakterijsko celico. Sistem CRISPR/Cas9 tujo DNA po vstopu v bakterijsko celico prepozna in jo razgradi. Pri tem del tuje DNA vključi v lasten genom, tako da ostane »spomin« na tujo DNA, ki omogoča hitro prepoznavo in razgradnjo pri vnovični okužbi. Bistvo sistema je prepoznavanje kratkih zaporedij tuje DNA s pomočjo vezave na komplementarno kratko zaporedje RNA in endonukleazo Cas9, ki po prepoznavi in vezavi tujo DNA razgradi. Z odkritjem tega imunskega sistema bakterij so se pojavile široke možnosti za njegovo uporabo v biotehnoške namene. V zadnjem desetletju so razvili metode za izbijanje, utišanje in aktivacijo praktično katerega koli gena v katerem koli organizmu. Sistem CRISPR/Cas9 omogoča hitro, učinkovito in specifično spreminjanje genoma. V preglednem članku predstavljamo mehanizem delovanja imunskega odziva bakterij CRISPR/Cas9 in možnosti uporabe v biotehnoške in biomedicinske namene.

KLJUČNE BESEDE:

CRISPR/Cas9, genetsko urejanje, genska terapija, izbijanje genov

ABSTRACT

The CRISPR/Cas9 system is a recently discovered bacterial adaptive immune response against viruses and foreign DNA that enters a bacterial cell. The CRISPR/Cas9 system recognises and degrades foreign DNA after entering a bacterial cell. At the same time, the system incorporates part of the foreign DNA into its own genome, so that it remains as a "memory" of the foreign DNA, which enables rapid recognition and degradation in case of repeated infections. The essence of the system is the recognition of the foreign DNA by a complementary short sequence of RNA and the endonuclease Cas9, which recognise foreign DNA, bind and degrade it. With the discovery of this bacterial immune system, wide possibilities have appeared for its use in biotechnological purposes. In the last decade, methods have been developed for knocking out, knocking down and activating any gene in any organism. The CRISPR/Cas9 system enables fast, efficient and



specific modification of the genome. In this review article, we present the mechanism of CRISPR/Cas9 immune response and the possibilities of its use in biotechnology and biomedical sciences.

KEY WORDS:

CRISPR/Cas9, gene editing, gene therapy, knock-out

redja DNA v živem organizmu. Tehnologije genetskega urejanja so se začele razvijati v 70. letih prejšnjega stoletja po odkritju encimov DNA-ligaze in DNA-polimeraze (1). Največji napredek v razvoju teh tehnologij je sledil prvemu sekvenciranju človeškega genoma (*Human Genome Project*, 2003) (2), od takrat pa se je uporaba različnih tehnik urejanja genoma razširila na področja funkcijske genomike, medicine in biotehnologije.

Do odkritja zgradbe in delovanja sistemov CRISPR/Cas9 so bile možnosti urejanja genoma omejene na uporabo modificiranih meganukleaz, nukleaz cinkovih prstov in nukleaz TAL-efektorjev (TALENs), ki pa zaradi potrebe po modifikaciji proteina niso visokozmogljive (3, 4). Za razliko od teh metod se sistem CRISPR/Cas9 zanaša samo na zaporedje kratke molekule RNA in na delovanje od RNA odvisnega encima endonukleaze Cas9. Zaradi enostavnosti načrtovanja ter široke uporabnosti je ta sistem postal nepogrešljivo biotehnološko orodje za urejanje genoma (5). Z njim lahko načrtujemo prekinitve dvojne vijačnice DNA znotraj katerega koli od 20 baznih parov dolgega zaporedja na DNA, ki leži ob zaporedju PAM (*protospacer adjacent motif*), ki je dva do šest baznih parov dolgo zaporedje DNA, ki ga prepozna encim Cas9. Najpogosteje uporabljana različica encima Cas v genskem inženirstvu je SpCas9, izolirana iz bakterije *Streptococcus pyogenes*, ki se z veliko intenziteto veže na PAM-zaporedje NGG, pri čemer je N nukleotid poljubne vrste, G pa gvaninski nukleotid. Trinukleotidno zaporedje NGG se v genomu pojavi povprečno vsakih osem nukleotidov, zato je CRISPR/Cas9 uporaben za modificiranje praktično katerega koli gena (4).

2 CRISPR

CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) je genski lokus serije visokoohranjenih, ponavljajočih se nukleotidnih zaporedij, ki jih najdemo pri nekaterih arhejah in bakterijah. Zaporedja CRISPR, ki so jih do sedaj odkrili

pri približno 40 % klasificiranih vrst bakterij in pri približno 90 % klasificiranih vrst arhej, se med vrstami razlikujejo. Pri sorodnih vrstah organizmov lahko vsebujejo določeno stopnjo homologije, pri posamezni vrsti organizma pa je stopnja variabilnosti med zaporedji CRISPR minimalna (5, 6). Večinoma se nahajajo na kromosomski DNA, lahko pa tudi na plazmidni DNA (7). Enote ponavljajočih se zaporedij CRISPR so dolge 19 do 48 baznih parov, med seboj pa so ločene z 21 do 72 baznih parov dolgimi neponavljajočimi se zaporedji, ki jih imenujemo vmesniki (slika 1) (7, 8).

Večina ponavljajočih se enot je deloma palindromnih, njihovi konci pa vsebujejo določeno stopnjo simetrije in zaporedja treh ali štirih istovrstnih nukleotidov, kar skupaj vodi v stabilne sekundarne strukture elementov CRISPR (6, 7). Običajno število vmesnikov v lokusu je približno 50, pri določenih bakterijah rodu *Chloroflexus* pa so opisali večji lokus CRISPR s 375 vmesniki. V posameznem genomu se lahko pojavi en sam lokus, lahko pa jih je tudi več. Največje število lokusov CRISPR, to je 18, so identificirali v genomu arheje vrste *Methanocaldococcus jannaschii*, pri kateri elementi sistema CRISPR predstavljajo približno 1 % celotnega genoma (7). Prvič so lokus CRISPR opisali leta 1987 pri genomu bakterij *Escherichia coli* seva K12, čemur so sledila odkritja podobnih lokusov s ponavljajočimi se zaporedji v genomih nekaterih drugih vrst prokariotov (9). Leta 2000 so opisana zaporedja prvič prepoznali kot družino sorodnih lokusov, ki so jih takrat poimenovali *SRSR* (*short regularly spaced repeats*) (10). Dve leti kasneje so Jansen in sod. vpeljali akronim CRISPR in poročali o odkritju s CRISPR povezanih genov *Cas* (*CRISPR-associated genes*) (6). Pogosto opaženo sopojavljanje zaporedij CRISPR in genov *Cas* je vodilo raziskave v smer odkrivanja možnih bioloških funkcij ter natančnega opisa strukturnih elementov sistema CRISPR/Cas. Leta 2005 so v treh med seboj neodvisnih raziskavah *in silico* prepoznali visoko stopnjo homologije med nukleotidnim zaporedjem vmesnikov ter zaporedjem različnih eksogenih virov DNA, med katere uvrščamo virusno, plazmidno in bakteriofagno DNA. Dognanje o homologiji je sprožilo kasneje potrjena ugibanja, da je sistem CRISPR/Cas udeležen pri imunskem odzivu arhej in bakterij proti vdirajoči DNA iz zunanijih virov (7).

2.1 BIOLOŠKA FUNKCIJA SISTEMA CRISPR PRI BAKTERIJAH IN ARHEJAH

Danes je znano, da sistem CRISPR/Cas v gostiteljski celici prepozna tujo DNA in jo cepi, tako pa celico obrani

pred zunanjimi in invazivnimi DNA (7). Raznolikost znanih sistemov CRISPR/Cas je glede na zgradbo in funkcijo zelo široka. Glede na prisotnost različnih genov *Cas*, organizacijo lokusa CRISPR, mehanizem delovanja in tipe interakcij s tarčno nukleinsko kislino, ki je lahko RNA ali DNA, trenutno delimo CRISPR/Cas na dva razreda, šest tipov in 33 podtipov, klasifikacija pa se hitro spreminja z vse boljšim poznavanjem sistema in identifikacijo novih različic sistema (8, 11–13). Za gensko inženirstvo je ključnega pomena sistem tipa IIa oz. CRISPR/Cas9 (11). V lokusu CRISPR tipa IIa se poleg gena *Cas9* nahajajo še geni *Cas1*, *Cas2* in *Csn2*, ki vršijo različne funkcije pri imunskem odzivu (11).

Osnovno funkcijo sistema CRISPR/Cas *in vivo* razdelimo v tri ključne faze: adaptacija, izražanje in interferenca (slika 1) (8). Adaptacija je odziv sistema na prvo izpostavljenost določenemu invazivnemu nukleotidnemu zaporedju, ki ga sistem tipa II prepozna in s pomočjo nukleazne aktivnosti proteinov *Cas* fragmentira v t. i. protovmesnike. Ti se vgradijo v lokus CRISPR gostiteljske celice med ponavljajoča se zaporedja in kot novonastali vmesniki predstavljajo genetski zapis preteklih okužb gostiteljske celice (3, 11).

Adaptaciji gostiteljske celice sledi izražanje ponavljajočih se enot CRISPR ter vmesnikov, ki se s procesom transkripcije skupaj prevedejo v dolgo prekurzorsko pre-crRNA (*pre-CRISPR RNA*) (8, 14). Poleg pre-crRNA se iz lokusa CRISPR tipa II sintetizira tudi več molekul transaktivirajoče CRISPR RNA *tracrRNA* (*trans-activating crRNA*), ki zaradi komplementarnosti s ponavljajočim se zaporedjem CRISPR tvorijo duplekse RNA z novonastalo pre-crRNA (slika 1b). Iz dupleksa pre-crRNA:tracrRNA pod vplivom encima RNaza III, ki s svojo katalitično aktivnostjo cepi pre-crRNA na posamezne enote vmesnikov, nastane več zrelih RNA dupleksov crRNA:tracrRNA (slika 1c). Posamezni dupleksi aktivirajo nukleazo *Cas9* in se z njo povežejo v kompleks (slika 1c) (14). Ena zrela enota crRNA v dupleksu RNA predstavlja transkript enega vmesnika. Vsak transkript vmesnika je na obeh koncih obdan s krajšima odsekoma zapisa RNA za ponavljajočo se enoto lokusa CRISPR (11). Aktiviran encim *Cas9* je osnova za tretjo fazo odziva sistema CRISPR tipa II, interferenco (slika 1d) (8). Gre za fazo, ko že aktivirani kompleksi nukleaze *Cas9* in dupleksa crRNA:tracrRNA nadzorujejo znotrajcelično okolje gostiteljske celice. Ob tem prepoznavajo in uničujejo eksogeno DNA, znotraj katere se nahajajo sekvence, identične vmesnikom, ki jih je celica v fazi adaptacije vgradila v svoj lokus CRISPR (11).

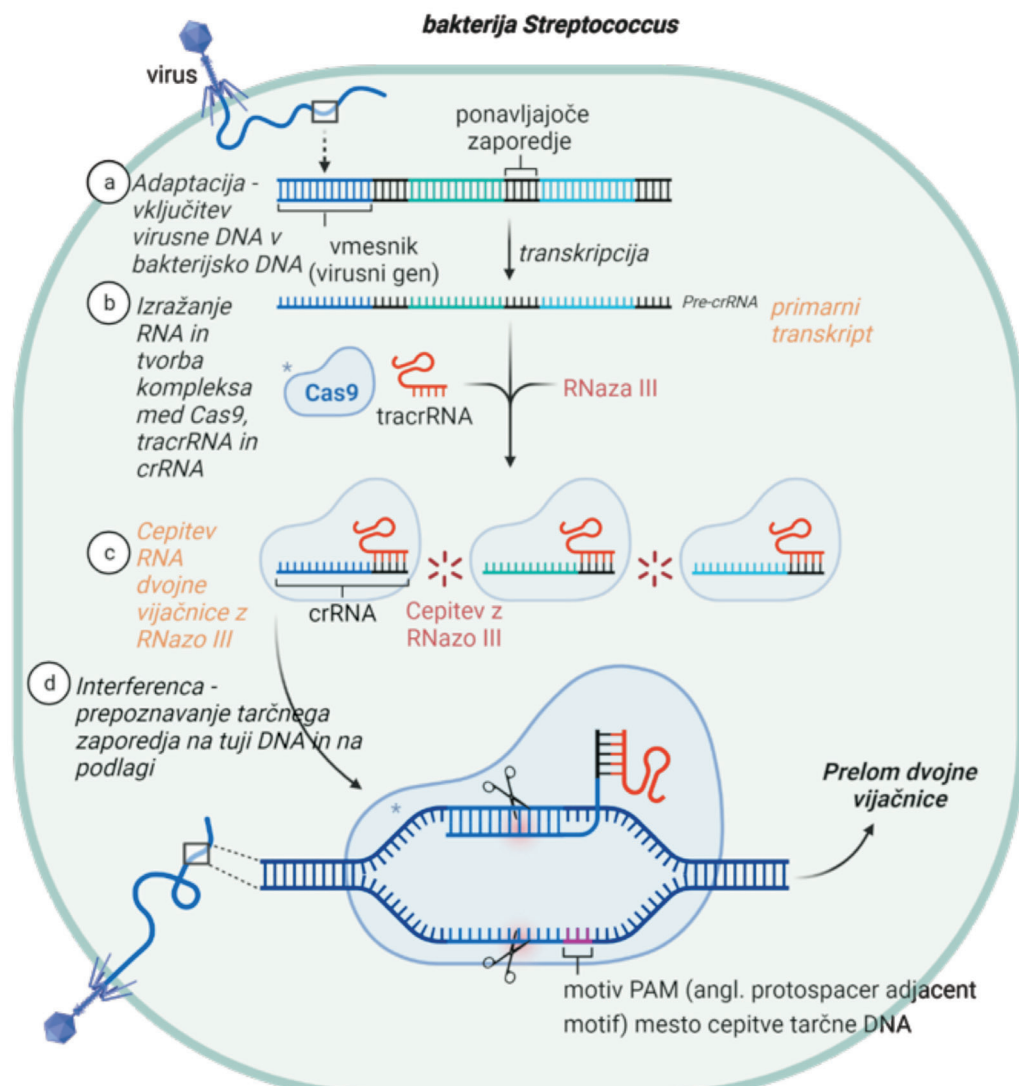
Prepoznavanje tarčnega zaporedja temelji na njegovi komplementarnosti zaporedju crRNA, cepitev DNA pa temelji

na od RNA odvisni nukleazni aktivnosti *Cas9* (5). Poleg prisotnosti protovmesnika je na tarčni nukleinski kislini za ustrezno delovanje sistema CRISPR/Cas9 potrebna tudi prisotnost zaporedja PAM (slika 1), dva do šest nukleotidov dolgega zaporedja neposredno navzdol tarčnega zaporedja DNA, ki je odvisno od različice proteina *Cas* (4, 5).

Z vezavo na *Cas9* v sistemu CRISPR tipa IIa PAM ojača jakost in podaljša čas trajanja medmolekulskih interakcij med tarčno DNA in kompleksom RNA:*Cas9*, tako pa omogoči učinkovitejšo nukleazno aktivnost proteina *Cas9*. Poleg tega gostiteljski celici omogoča razlikovanje med lastno in tujo DNA, saj lokus CRISPR gostiteljske celice ne vsebuje zaporedij PAM (11, 14). Za ustrezno delovanje sistema CRISPR/Cas9 proti tuji DNA je ključna prisotnost PAM ter komplementarnost v zaporedju prvih osmih do desetih nukleotidov, ki se nahajajo na tarčni DNA neposredno ob PAM, komplementarnost od PAM bolj oddaljenih delov tarčne DNA pa je za delovanje CRISPR/Cas9 manj pomembna (14). Pomembnost zaporedij PAM je tolikšna, da točkovne mutacije v teh zaporedjih bakteriofagom in virusom lahko omogočijo odpornost proti delovanju sistema CRISPR/Cas9 (11). CRISPR/Cas9 tako vpliva na evolucijo mutacij pri bakteriofagih in virusih (7).

Nukleaza *Cas9* spada v družino genov *Cas*, ki se nahajajo ob lokusu CRISPR in vsebujejo funkcionalne domene, značilne za nukleaze, helikaze, polimeraze in proteine, ki vežejo polinukleotide (7). Zaradi lokacije v genomu in vsebnosti omenjenih funkcionalnih skupin so se že hitro po identifikaciji elementov CRISPR pojavila ugibanja, da geni *Cas* sodelujejo pri delovanju sistema CRISPR ter da njihova funkcija temelji na interakciji z nukleinskimi kisljinami (6). Kasnejša odkritja vse večjega števila proteinov *Cas* so vodila do ugotovitve, da posamezni proteini *Cas* vršijo različne funkcije, med drugim fragmentirajo tujo DNA med adaptacijo in tako pomagajo ustvarjati zbirko vmesnikov, ter uničujejo invazivne tuje nukleinske kisline, ki vdrejo v celico (7). *Cas9* je večdomenska, od RNA odvisna endonukleaza, sestavljena iz dveh nukleaznih domen, domene za vezavo tarčne DNA in domene za vezavo RNA (4, 14, 15). Nukleazni domeni sta HNH, ki cepi tarčno verigo, komplementarno zaporedju crRNA, ter RuvC-podobna nukleazna domena, ki cepi drugo verigo tarčnega zaporedja (5). Proučili so že več izoform proteina *Cas9*, ki so velike med 900 in 1600 aminokisljin. Izoforme uvrščamo v razrede IIa, IIb in IIc. Proteini *Cas9* so vezani na sistem CRISPR/Cas razreda II.

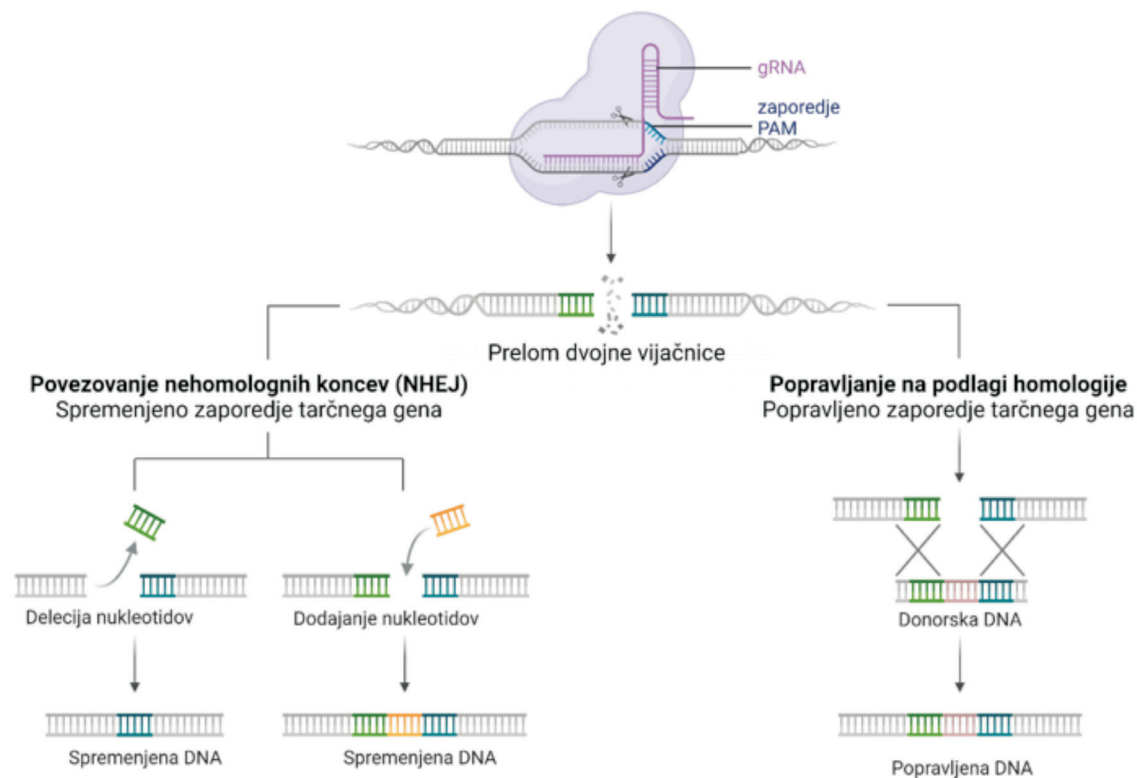
Poleg navedenih elementov, ki sestavljajo sistem CRISPR/Cas9, je za delovanje le-tega ključen še pro-



Pre-crRNA – prekursorska CRISPR RNA (*pre-CRISPR RNA*); Cas9 – s CRISPR povezana endonukleaza 9 (*CRISPR-associated endonuclease 9*); RNaza III – ribonukleaza 3; tracrRNA – transaktivirajoča CRISPR RNA (*trans-activating CRISPR RNA*); crRNA – CRISPR RNA; PAM – motiv ob protivmesniku (*protospacer adjacent motif*)

Slika 1: Shematski prikaz biološke funkcije sistema CRISPR/Cas9. (a) Sistem prepozna tujo DNA, zaporedje dela tuje DNA, ki se nahaja ob zaporedju PAM, pa vgradi v lokus CRISPR med dve ponavljajoči se enoti. (b) Ob izražanju pride do transkripcije elementov lokusa CRISPR, primarni transkript pa obdelajo ustrezne nukleaze, med drugim tudi nukleaza Cas9. (c) Med nukleazo Cas9, tracrRNA in crRNA pride do tvorbe kompleksa. (d) Med fazo interference pride do prepoznavanja tarčnega zaporedja na tuji DNA na podlagi komplementarnosti med crRNA in tarčnim zaporedjem. Prepoznavanju sledi s Cas9 posredovan prelom dvojne vijačnice, ki uniči tujo DNA in s tem zavaruje gostiteljsko celico pred njo. Slika je izrisana s programom BioRender po predlogi Brady Cress in Lucie Bardet.

Figure 1: A schematic representation of the biological function of CRISPR/Cas9. (a) The CRISPR/Cas9 system recognises foreign DNA and inserts a fragment located near PAM between two repeat units within the CRISPR locus. (b) During expression, the transcription of CRISPR elements is followed by the enzymatic digestion of the primary transcript by several nucleases, e.g. Cas9. (c) Cas9, tracrRNA and crRNA form a complex. (d) During interference, the target sequence on a foreign DNA is recognised based on its complementarity to crRNA. After the recognition, a Cas9-mediated double-strand break damages foreign DNA and thus protects the host cell. This illustration was made in BioRender based on a template by Brady Cress and Lucie Bardet.



gRNA – vodnica RNA (*guide RNA*); PAM – motiv ob protivmesniku (*protospacer adjacent motif*).

Slika 2: Genetsko urejanje s CRISPR/Cas9. Pri genetskem urejanju s CRISPR/Cas9 v celice vnesemo endonukleazo Cas9 in vodnico RNA (gRNA), v kateri sta združeni tracrRNA in crRNA. Del vodnice RNA mora biti komplementaren zaporedju, ki ga želimo spremeniti, del vodnice pa služi za vezavo na protein Cas9. Vodnica RNA mora biti načrtovana tako, da se komplementarno zaporedje nahaja v bližini motiva PAM, saj Cas9 cepi fosfodiesterne vezi le v njegovi bližini. Po cepitvi dvojne vijačnice nehomologni popravilni mehanizmi (NHEJ, non-homologous DNA end joining) popravijo cepitev tako, da pride na mestu cepitve do kratke delecije ali insercije, kar povzroči izbitje gena. V primeru homolognega popravilnega mehanizma (HDR, homology-directed repair) sistem omogoča vstavev gena z donorske DNA preko homologne rekombinacije. Slika je izrisana s programom BioRender po predlogi Esmée Dragt.

Figure 2: Gene editing using CRISPR/Cas9. The endonuclease Cas9 and guide RNA, the latter functioning as a combined tracrRNA and crRNA, are inserted into the cells. A part of guide RNA is complementary to the target sequence, and another part binds Cas9. The target sequence, complementary to the guide RNA, has to be located near a PAM to enable the phosphodiesterase activity of Cas9. The error-prone non-homologous DNA end-joining pathway repairs the double-strand break, often introducing short insertions or deletions, which may lead to gene knockout. The homologous-directed repair pathway enables a donor DNA-encoded gene insertion mediated by homologous recombination. This illustration was made in BioRender based on a template by Esmée Dragt.

motorski element, ki ga imenujemo vodilno zaporedje (*leader*). Gre za nekaj sto baznih parov dolgo zaporedje z visokim deležem adeninskih in timinskih nukleotidov in z odseki ponavljajočih se istovrstnih nukleotidov, ki se nahaja neposredno navzgor od lokusa CRISPR (6). Zaporedje ne vsebuje odprtega bralnega okvirja (*ORF, open reading frame*), torej ne kodira proteinov, vsebuje pa regulatorne elemente, potrebne za fazo adaptacije ter ustrezno transkripcijo elementov lokusa CRISPR (7, 8).

3 UPORABA SISTEMA CRISPR V GENSKEM INŽENIRSTVU

3.1 IZBITJE GENOV ALI GENSKIH LOKUSOV

Nekatere možnosti uporabe sistema CRISPR/Cas9 v genskem inženirstvu prikazuje slika 4. Ena izmed njih je upo-

raba sistema za izbitje genov, pri čemer je ključno ustrezno oblikovano zaporedje 20 do 24 nukleotidov dolge vodnice RNA (gRNA, *guide RNA*) (5). gRNA nosi vse potrebne elemente crRNA in tracrRNA, komplementarna pa je tarčnemu zaporedju odseka gena, ki ga želimo izbiti. Zaradi dolžine gRNA je delovanje ustrezno oblikovanega sistema CRISPR/Cas9 razmeroma specifično, saj je verjetnost, da bi se enako 20 nukleotidov dolgo zaporedje ponovilo več kot enkrat v genomu, zelo majhna (14). Osnova za delovanje takšnega sistema je prileganje gRNA na tarčno zaporedje, kar inducira s Cas9 posredovan prelom obeh verig tarčnega zaporedja (slika 2) (5). Prelom sproži celični odziv, ki skuša po dveh različnih mehanizmih popraviti prelomljeno DNA. Eden izmed mehanizmov je homologno popraviljanje DNA (HDR, *homology-directed repair*), drugi mehanizem pa je nehomologno zlepljanje koncev DNA (NHEJ, *non-homologous end joining mediated DNA repair*) (5). HDR je bolj kompleksen in počasnejši mehanizem, ki ob prisotnosti matrične DNA z zaporedjem, homolognim prekinjeni verigi, popravi in zlepi prekinjene odseke DNA. NHEJ pa je hitrejši in od matrice neodvisen, vendar številnim napakam podvržen mehanizem ligacije prelomljenih verig, pri čemer je zelo pogost pojav mutacij indel, torej insercij ali delecij, na mestu preloma. Visok delež pojavnosti mutacij indel pri NHEJ omogoča izbitje genov z metodo CRISPR/Cas. Pri popravljanju s Cas9 prelomljenih genov te mutacije povzročijo premik bralnega okvirja, posledično pa iz takšnega zapisa ne nastane funkcionalen protein (5). Utišanje izražanja tarčnih genov je pristop urejanja genoma, uporaben na številnih področjih. Utišanje in povečano izražanje določenega gena omogočata ugotavljanje funkcij gena in posledic patološko spremenjenega nivoja izražanja, kar je osnova za odkrivanje vlog posameznih genov pri razvoju različnih bolezni.

3.2 UTIŠANJE GENOV (CRISPRi) IN AKTIVACIJA TRANSKRIPCije GENOV (CRISPRa)

Z uporabo modificiranih proteinov Cas9, na primer deaktiviranega proteina Cas9 (dCas9) brez nukleazne aktivnosti in z ohranjeno sposobnostjo vezave DNA in RNA, lahko vplivamo na izražanje genov. Že sam dCas9 deluje kot transkripcijski inhibitor, lahko pa ga uporabimo tudi za tarčno dostavljanje določenih efektorskih proteinov, s katerimi spremenimo izražanje genov (npr. transkripcijske aktivatorje pri aktivaciji s CRISPR (CRISPRa), transkripcijske inhibitorje pri interferenci s CRISPR (CRISPRi) ali epigenetske modi-

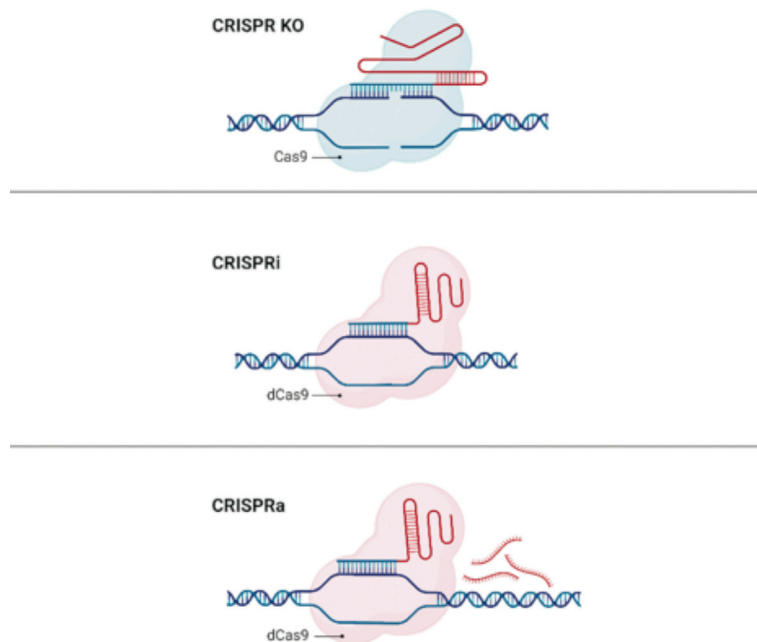
fikatorje za spremembo epigenoma) (slika 3) (4). Poleg utišanja ali aktivacije transkripcije genov lahko s CRISPRa in CRISPRi vplivamo tudi na izražanje nekodirajočih RNA, npr. dolge nekodirajoče RNA ali mikro RNA (4). Tarča za gRNA pri pristopih CRISPRa in CRISPRi je mesto vezave in delovanja aktivatorjev in inhibitorjev transkripcije, to je okoli mesta začetka transkripcije (4). Zaradi omejitev glede možnih tarč za delovanje sistemov CRISPRa in CRISPRi je specifičnost delovanja višja kot pri običajnem sistemu CRISPR/Cas9.

3.3 GENETSKO SPREMINJANJE POSAMEZNIH BAZ Z dCAS-DEAMINAZAMI

Z uporabo deaktiviranega proteina dCas9, ki ima kovalentno vezan encim deaminazo, lahko zamenjamo posamezne bazne pare v DNA. Pri tem sistemu dCas9 služi le kot molekula za specifično prepoznavanje nukleotidnega zaporedja, ki ga želimo spremeniti. Encimi, ki spreminjajo posamezne nukleotide, so DNA citidinske deaminaze, ki spremenijo citozin v timin in posledično povzročijo spremembo baznega para citozin-gvanin v bazni par timin-adenin, in DNA adeninske deaminaze, ki spremenijo adenin v gvanin in povzročijo spremembo baznega para adenin-timin v gvanin-citozin (16). Na mišjem modelu za Duchennovo mišično distrofijo, za katero je značilen okvarjen gen *Dmd*, so pokazali, da je možno z vnosom dCas-adeninskih deaminaz v mišične celice popraviti nesmiselno mutacijo v genu *Dmd*, kar kaže na terapevtsko možnost uporabe genetskega urejanja pri odraslih živalih (17).

3.4 UPORABA GENETSKEGA UREJANJA CRISPR V TERAPEVTSKE NAMENE

Urejanje genoma z metodo CRISPR/Cas9 ima velik potencial kot terapevtski pristop v obliki genskih in celičnih terapij za zdravljenje nekaterih genetsko pogojenih bolezni. V primeru monogenskih bolezni lahko s sistemom CRISPR/Cas9 deloma ali popolnoma popravimo patološko mutacijo. Raziskave *in vitro* ter raziskave na živalskih modelih kažejo na možnost uspeha pri uporabi več različnih pristopov genetskega urejanja za zdravljenje Duchennove mišične distrofije (DMD) (17). To je živčno-mišična bolezen, ki nastane zaradi mutacije v genu za 427 kDa velik protein distrofin, pomemben za vzdrževanje strukturne integritete in normalne funkcije prečnoprogastih mišic (18). Duchenn-



CRISPR KO – izbitje genov s CRISPR (*CRISPR knockout*); CRISPRa – aktivacija genov s CRISPR (*CRISPR activation*); CRISPRi – utišanje genov s CRISPR (*CRISPR interference*); Cas9 – s CRISPR povezana endonukleaza 9 (*CRISPR-associated endonuclease 9*); dCas9 – deaktiviran protein Cas9 (*deactivated Cas9*).

Slika 3: Primerjava med različnimi možnostmi uporabe CRISPR/Cas9. CRISPR KO – uporaba CRISPR/Cas za izbijanje gena. Sistem uporabi aktivno endonukleazo Cas9, ki cepi dvojno vijačnico, pri popravilu s popravilnim mehanizmom NHEJ pa pride do vnosa mutacij indel in posledično izbitje gena. CRISPRi – utišanje izražanja gena temelji na uporabi neaktivne nukleaze (dCas9, *deactivated Cas9*), ki ne cepi dvojne vijačnice, pač pa je nanjo vezan transkripcijski inhibitor KRAB (*Kruppel-associated box domain*) (dCas9-KRAB), ki povzroči utišanje gena. CRISPRa – aktivacija izražanja gena temelji na uporabi neaktivne nukleaze dCas9, na katero je vezan aktivator transkripcije, npr. VP16, ki povzroči povišano izražanje tarčnega gena. Slika je izrisana s programom BioRender.

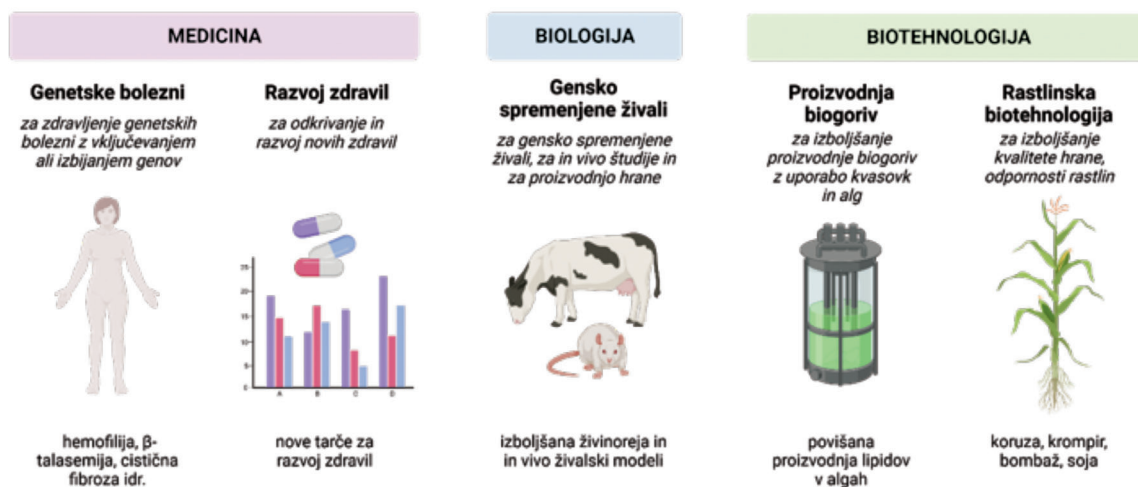
Figure 3: A comparison of various CRISPR/Cas9 applications. CRISPR KO – gene knockout. The system induces a Cas9-mediated double-strand break, followed by an NHEJ-generated indel and subsequent gene knockout. CRISPRi – gene silencing is composed of a transcription inhibitor KRAB, which silences the target gene and is bound on a deactivated Cas9, which lacks its enzymatic activity and does not induce a double-strand break. CRISPRa – gene activation allows gene overexpression using a deactivated Cas9 bound to a transcription activator, e.g. VP16. This illustration was made in BioRender.

nova mišična distrofija je genetsko zelo heterogena bolezen, znanih je namreč že več kot 3000 različnih mutacij, ki povzročajo različno težke oblike bolezni. Večinoma gre za točkovne mutacije, ki spremenijo bralni okvir, posledično pa pride do sinteze skrajšane oblike proteina.

Pri zdravljenju Duchennove mišične distrofije s sistemom CRISPR/Cas9 bi bilo možnih več različnih pristopov, s katerimi bi popravili bralni okvir. To sta npr. izrez eksona, ki vsebuje mutacijo, ali insercija oz. delecija ustreznega števila nukleotidov z mehanizmom NHEJ po prelomu DNA v okolici mutacije (18). Omenjena pristopa bi vodila v sintezo bolj funkcionalne, a še vedno skrajšane oblike proteina ter posledično v milejšo obliko bolezni. Z uporabo ustrezne matrične DNA pa bi lahko s homolognim popravljanjem

DNA po prelomu dvojne vijačnice s CRISPR/Cas9 dosegli popolno popravilo gena in ozdravitev bolezni. Pomanjkljivost takšnega sistema je, da bi deloval zgolj na delečih se celicah. Dodatne težave v praksi so omejena dolžina matrične DNA, velikost gena *cas9* ter velikost proteina Cas9, ki jih je mogoče vstaviti v celico skupaj s sistemom CRISPR/Cas9 (18).

Poleg ciljanja patološke mutacije lahko določene bolezni pozdravimo tudi z urejanjem normalno delujočih genov. Anemija srpastih celic je hemoglobinopatija, ki nastane zaradi točkovne mutacije v genu za hemoglobin A (HbA), ki je prevladujoča oblika hemoglobina pri odraslih. Mutirana oblika hemoglobina lahko polimerizira in spremeni obliko eritrocitov, ki manj učinkovito prehajajo kapilare in so bolj



Slika 4: Uporaba sistema CRISPR/Cas9. Sistem CRISPR/Cas9 se uporablja v genetskem inženirstvu v medicini, biologiji in biotehnologiji. Slika je izrisana s programom BioRender.

Figure 4: Various applications of CRISPR/Cas9. It is used in genetic engineering in medicine, biology and biotechnology. This illustration was made in BioRender.

podvrženi hemolizi. Pri zdravljenju anemije srpastih celic lahko s sistemom CRISPR/Cas9 v krvotvornih matičnih celicah izbijemo gen *BCL11A*, s čimer reaktiviramo sintezo fetalnega hemoglobina (HbF) pri odraslih bolnikih (19). Proteinski produkt gena *BCL11A* namreč kot regulator izražanja hemoglobina v neonatalnem obdobju omogoči preklon iz sinteze HbF v sintezo HbA. Pri anemiji srpastih celic struktura fetalnega hemoglobina ni okvarjena, zato lahko ob zadostnem izražanju gena za HbF ta prevzame funkcije okvarjenega HbA.

Prvo klinično raziskavo uporabe sistema CRISPR/Cas9 v terapevtske namene so opravili z namenom ugotavljanja učinkovitosti in varnosti zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka s T-celično terapijo v kombinaciji z izbitjem gena *PD-1* (20). Produkt tega gena je protein programirane celične smrti, to je receptor na celicah T, ki inhibira njihovo aktivacijo in tako vzpostavlja imunsko toleranco (21). Ob pretirani aktivaciji receptorja lahko pride do nezadostnega imunskega odziva na maligno spremenjene celice. V uporabi je že terapija z monoklonskimi protitelesi, usmerjenimi proti proteinu PD-1 ali njegovemu ligandu PD-L1, s čimer se zmanjša aktivacija PD-1 in posledično poveča aktivnost celic T. S sistemom CRISPR/Cas9 pa lahko celicam T *ex vivo* izbijemo gen *PD-1* in tako povečamo njihovo aktivnost pri bolnikih z nekaterimi oblikami raka.

Od marca 2019 je v teku klinična raziskava za zdravljenje Leberjeve kongenitalne amavroze s sistemom CRISPR/Cas9. Gre za dedno obliko slepote, ki nastane

zaradi okvare v mrežnici. Ena izmed pogostejših mutacij v ozadju te bolezni je točkovna mutacija v genu *CEP290*. Proteinski produkt tega gena je pomemben za prenos signala v fotoreceptorjih mrežnice. Najpogostejša mutacija je točkovna mutacija, ki z uvedbo novega izrezovalnega mesta na molekuli mRNA spremeni način izrezovanja in spajanja eksonov. Zaradi te spremembe se v zaporedje uvede nov stop kodon, posledično pa se iz takšne molekule mRNA prepíše skrajšan, nefunkcionalen protein. Pri terapiji s CRISPR lahko v mrežnico z adeno-asociacijskim virusnim vektorjem tipa 5 (AAV5) vstavimo sistem CRISPR/Cas9 z dvema molekulama gRNA, ki izreže ekson s stop kodonom. Posledično se v takšnih celicah ob uspešnem delovanju vstavljenega sistema sintetizira funkcionalen protein, za klinične izboljšave pa zadostuje sinteza funkcionalnega proteina že v približno 10 % fotoreceptorskih celic (22). Tarča za delovanje sistema CRISPR/Cas9 pa je lahko tudi genom virusov ali bakterij pri infekcijskih boleznih. S sistemom CRISPR/Cas9 lahko npr. tarčno uničimo genom virusa HIV in ga tako inaktiviramo. Možen je tudi pristop s posegi v genom bolnika, ki imajo zaščitni učinek. Virus HIV vstopi v celice T CD4+ preko interakcije s kemokinskim receptorjem CCR5. V primeru s CRISPR/Cas9 povzročene mutacije v genu za protein CCR5 so lahko strukturne spremembe na kemokinskem receptorju zadostne, da virus HIV ne more več vstopiti v celice T CD4+, s tem pa lahko dosežemo odpornost na okužbo z virusom HIV (23).

3.5 POMANJKLJIVOSTI SISTEMA CRISPR/CAS9

Kljub prednostim, ki jih ponuja sistem CRISPR/Cas9 kot orodje za urejanje genoma, pa obstajajo tudi omejitve, ki zaenkrat otežujejo uporabo v klinični praksi. Ena izmed večjih težav je možnost delovanja sistema CRISPR/Cas izven želene tarče (*off target effects*) (5). Z dobro načrtovanim zaporedjem gRNA lahko dosežemo razmeroma visoko specifičnost in delovanje, omejeno na tarčni gen. Ker pa sistem za delovanje ne potrebuje popolne homologije med gRNA in tarčnim genom, so na velikih genomih mogoči učinki izven tarče. V primeru genskih terapij bi takšni učinki lahko vodili v resne posledice, saj gre pri tem sistemu za ireverzibilne spremembe na nivoju DNA. Varnejši pristop za utišanje genov brez ireverzibilnega poseganja v genom je interferenca s CRISPR (CRISPRi) (slika 3) (4, 5). Dodaten izziv lahko predstavlja dejstvo, da smo pri uporabi CRISPR/Cas9 omejeni na delovanje na tarčnih zaporedjih, ki se nahajajo neposredno ob zaporedjih PAM (24). To sicer po eni strani pomaga pri doseganju višje specifičnosti sistema, po drugi strani pa omejuje uporabnost na določene tarče na DNA. Poleg oblikovanja gRNA in izbora primerne tarče je pomemben tudi način vnosa sistema CRISPR/Cas9 v organizem, saj je uspešnost delovanja močno odvisna od načina dostave (5).

Običajna oblika dostavnega sistema je plazmidni vektor DNA z zapisom za izbrano gRNA in genom za protein Cas9. Možna pa je tudi dostava v obliki gRNA in RNA za Cas9 ali v obliki že delujočega kompleksa proteina Cas9 in molekule gRNA, vendar sta takšna sistema zaradi manjše stabilnosti uporabljenih proteinskih molekul ter molekul RNA bolj kratkoživa od plazmidnega vektorja. V tem primeru je lahko zato učinkovitost sistema nezadostna (3, 5). Načini vnosa sistema v celico *ex vivo* so elektroporacija, transfekcija, direktno mikroiinjiciranje, z lipidi posredovana transfekcija ali vnos z virusnimi vektorji. Vnos v celice *in vivo* pa je lahko precej težaven zaradi možne imunogenosti sestavin sistema (24). Najobičajnejši način vnosa v organizem je z virusnim vektorjem AAV, veliko obetov pa kažejo dostavni sistemi z nanodelci (4).

3.6 PRIHODNOST GENETSKEGA UREJANJA IN ETIČNI VIDIKI

CRISPR/Cas9 ima velik potencial za uporabo na različnih področjih. Prostor za izboljšave obstaja predvsem pri doseganju dovolj visokih specifičnosti in učinkovitosti delovanja, na kar lahko med drugim vplivamo z modifikacijami

in uporabo različnih ortologov proteina Cas9 ter s časovno-prostorskim omejevanjem delovanja sistema v organizmu (4). Dodatne izboljšave bodo za večjo klinično uporabnost verjetno nujne tudi pri zagotavljanju čim večje varnosti pri dostavljanju sistema v organizem.

Poleg tehničnega razvoja metode pa je pri vsakršnem poseganju v genom različnih organizmov zelo pomemben etični vidik genskega inženirstva, ki mora biti podlaga za ustrezno zakonodajo, ta pa mora biti zaradi bliskovitega razvoja metod in številnih možnosti uporabe usmerjena v varovanje dobrobiti posameznikov. Poleg zapletenih odločitev o tem, pod kakšnimi pogoji, če sploh, je utemeljeno posegati v človeški genom, je pomembna tudi učinkovita zakonodaja na področju gensko spremenjenih organizmov v kmetijstvu in industriji ter na različnih raziskovalnih področjih. CRISPR/Cas9 in ostale metode urejanja genoma nam omogočajo medsebojno kombiniranje fragmentov DNA, ki se v preteklosti niso pojavljali v naravi. S takšno možnostjo poseganja v obstoječe ekosisteme pa je za doseganje varnosti na tem področju nujno odgovorno ravnanje in varna uporaba dostopnih metod.

4 SKLEP

Odkritje sistema CRISPR/Cas9 je eno najpomembnejših biotehnoških odkritij v tem stoletju. Njegova uporaba se je z neverjetno naglico razširila po laboratorijih po vsem svetu, le nekaj let po samem odkritju pa sta dr. Doudna in dr. Charpentier prejeli Nobelovo nagrado za kemijo za leto 2020. Zaradi enostavne in hitre možnosti za spreminjanje genov v različnih celičnih, živalskih in rastlinskih sistemih je metoda izredno uporabna v raziskovalne, medicinske in biotehnoške namene. CRISPR/Cas9 omogoča poljubno tarčno spreminjanje katerih koli celic, tudi spolnih ali matičnih celic, kar omogoča pripravo genetsko spremenjenih organizmov. Poleg razvoja čim bolj specifičnega sistema za spreminjanje genoma, je pri širitvi uporabe sistema CRISPR/Cas9 v terapevtske namene pomemben tudi strog nadzor klinične uporabe.

5 LITERATURA

1. Gibson DG, Young L, Chuang RY, Venter JC, Hutchison CA, 3rd, Smith HO. Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases. *Nat Methods*. 2009;6(5):343-5.



2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51.
3. Ma Y, Zhang L, Huang X. Genome modification by CRISPR/Cas9. *FEBS J*. 2014;281(23):5186-93.
4. Wang H, La Russa M, Qi LS. CRISPR/Cas9 in *Genome Editing and Beyond*. *Annu Rev Biochem*. 2016;85:227-64.
5. Zhang F, Wen Y, Guo X. CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges. *Hum Mol Genet*. 2014;23(R1):R40-6.
6. Jansen R, Embden JD, Gaastra W, Schouls LM. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol Microbiol*. 2002;43(6):1565-75.
7. Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science*. 2010;327(5962):167-70.
8. Alkhnbashi OS, Shah SA, Garrett RA, Saunders SJ, Costa F, Backofen R. Characterizing leader sequences of CRISPR loci. *Bioinformatics*. 2016;32(17):i576-i85.
9. Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, Amemura M, Nakata A. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol*. 1987;169(12):5429-33.
10. Mojica FJ, Diez-Villasenor C, Soria E, Juez G. Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol Microbiol*. 2000;36(1):244-6.
11. Jiang F, Doudna JA. The structural biology of CRISPR-Cas systems. *Curr Opin Struct Biol*. 2015;30:100-11.
12. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, Costa F, Shah SA, Saunders SJ, et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(11):722-36.
13. Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J, Shmakov SA, Alkhnbashi OS, Brouns SJJ, et al. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(2):67-83.
14. Murugan K, Babu K, Sundaresan R, Rajan R, Sashital DG. The Revolution Continues: Newly Discovered Systems Expand the CRISPR-Cas Toolkit. *Mol Cell*. 2017;68(1):15-25.
15. Charpentier E, Richter H, van der Oost J, White MF. Biogenesis pathways of RNA guides in archaeal and bacterial CRISPR-Cas adaptive immunity. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39(3):428-41.
16. Anzalone AV, Koblan LW, Liu DR. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat Biotechnol*. 2020;38(7):824-44.
17. Ryu SM, Koo T, Kim K, Lim K, Baek G, Kim ST, et al. Adenine base editing in mouse embryos and an adult mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Biotechnol*. 2018;36(6):536-9.
18. Min YL, Bassel-Duby R, Olson EN. CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. *Annu Rev Med*. 2019;70:239-55.
19. Khosravi MA, Abbasalipour M, Concordet JP, Berg JV, Zeinali S, Arashkia A, et al. Targeted deletion of BCL11A gene by CRISPR-Cas9 system for fetal hemoglobin reactivation: A promising approach for gene therapy of beta thalassemia disease. *Eur J Pharmacol*. 2019;854:398-405.
20. Lu Y, Xue J, Deng T, Zhou X, Yu K, Deng L, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2020;26(5):732-40.
21. Xiao Q, Guo D, Chen S. Application of CRISPR/Cas9-Based Gene Editing in HIV-1/AIDS Therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:69.
22. Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, Baral R, Barrera LA, Bounoutas GS, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. *Nat Med*. 2019;25(2):229-33.
23. Rautela I, Uniyal P, Thapliyal P, Chauhan N, Bhushan Sinha V, Dev Sharma M. An extensive review to facilitate understanding of CRISPR technology as a gene editing possibility for enhanced therapeutic applications. *Gene*. 2021;785:145615.
24. Knott GJ, Doudna JA. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science*. 2018;361(6405):866-9.

KEMIČNI MOTILCI ENDOKRINEGA SISTEMA IN REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS AND FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH

AVTORICE / AUTHORS:

Tinkara Smovršnik, dr. med., spec. gin. in porod.¹
prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.²
izr. prof. Bojana Pinter, dr. med.,
spec. gin. in porod., mag. ekon. in posl. ved³

¹ Zdravstveni dom Ljubljana,
Zdravstveno varstvo žensk – enota Šiška,
Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana;
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ginekološka klinika, Šljamerjeva 3, 1000 Ljubljana;
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tinkara_27@yahoo.com

POVZETEK

Kemični motilci endokrinega sistema so heterogena skupina kemičnih snovi, ki se vpletajo v delovanje endokrinega sistema. V telo jih najpogosteje vnesemo s hrano in vodo. Zaradi vezave na hormonske receptorje in učinka na sintezo steroidov, metabolizem ter biološko razpoložljivost spolnih hormonov so lahko povezani s številnimi ginekološkimi težavami, kot so neplodnost, sindrom policističnih jajčnikov, motnje menstruacijskega ciklusa, endometrijoza, miomi maternice ali hormonsko odvisni raki. Lahko imajo učinek na reproduktivno zdravje žensk, zato mora zdravstvena stroka aktivno pristopiti k osveščanju laične javnosti, še posebej žensk v rodni dobi.

KLJUČNE BESEDE:

endokrini motilci, ginekološke bolezni, neplodnost, rak, steroidni hormoni

ABSTRACT

The endocrine disrupting chemicals (EDCs) are a heterogeneous group of chemicals that interfere with endocrine functions. Human exposure mainly occurs by ingestion of contaminated food and water. EDCs can bind to hormone receptors and interfere with steroidogenesis, sex-hormone metabolism and bioavailability. They have been linked to gynaecological disorders such as infertility, polycystic ovary syndrome, irregular menstrual cycle, endometriosis, fibroids or hormone-responsive cancers. Regarding their potential impact on female reproductive health, health care professionals should play a key role in communicating the science of EDCs to the general public, in particular to women of childbearing age.

KEY WORDS:

cancer, endocrine disruptors, gynaecological disorders, infertility, steroid hormones

1 UVOD

Kemični motilci endokrinega sistema (KMES) so zdravju potencialno škodljive sintetične ali naravne snovi v okolju,



ki se vpletajo v delovanje endokrinega sistema (1). Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije so KMES od zunaj vnesene kemične snovi oz. zmesi snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov povzročajo neželene učinke na zdravje posameznega organizma ali njegovega potomstva oz. (sub)populacije (2). So obsežna in heterogena skupina okoli 1000 kemičnih snovi (3, 4).

Med KMES spadajo naslednje splošne skupine spojin:

- pesticidi (organoklorove in organofosforne spojine, karbamati, piretroidi, triazini) (3–8),
- snovi, ki so sestavine plastike (bisfenol A (BPA) in njegovi analogi) (3–9),
- konzervansi, protimikrobne in površinsko aktivne snovi v kozmetičnih izdelkih in zdravilih (parabeni, triklosan, triklokarban, alkilfenoli, benzofenoni) (3–8, 10),
- mehčala (ftalati) (3–9),
- industrijske kemikalije in njihovi produkti (poliklorirani bifenili (PCB), polibromirani difenil etri (PBDE), dioksini, perfluorooktanojska kislina (PFOA), perfluorooktanijev sulfat (PFOS), policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH), aromatski amini) (3–8),
- zdravilne učinkovine (nesteroidne protirevmatične učinkovine, paracetamol, dietilstilbestrol (DES), učinkovine za hormonsko nadomestno zdravljenje, bioidentični hormoni, učinkovine za hormonsko kontracepcijo, levonorgestrel (kot učinkovina v materničnem vložku), učinkovine za zdravljenje neplodnosti in hormonsko odvisnih rakov, hormoni v kozmetičnih izdelkih) (3, 5, 7, 8, 10–14),
- težke kovine (svinec, živo srebro, kadmij, arzen) (3–5, 7, 8) in
- fitoestrogeni (lignani, sojini izoflavoni) (3, 4, 5, 7).

Glavni vir KMES predstavlja vnos s hrano in pitno vodo, v telo pa lahko vstopajo tudi preko vdihanega zraka ali kože (5). Z vezavo na jedrne estrogenske receptorje, androgene, tiroidne in glukokortikoidne receptorje KMES agonistično ali antagonistično vplivajo na prepisovanje tarčnih genov (genomska pot) (5, 15), z vezavo na receptorje v plazemski membrani pa lahko sprožijo hitre učinke (negenomska pot) (15). Neželeni učinek KMES je lahko izražen tudi preko epigenetskih mehanizmov (3) ali nastanka reaktivnih kisikovih vrst (16). Čeprav so povezavo med izpostavljenostjo KMES in različnimi boleznimi dokazali *in vitro* in na živalskih modelih *in vivo* ter je pogosto skladna z epidemiološkimi izsledki pri ljudeh, je zaradi številnih omejitev raziskav in možne pristranskosti potrebna previdnost pri posploševanju izsledkov na splošno populacijo ljudi (3, 17).

Ker se KMES preko različnih mehanizmov vpletajo v sintezo steroidov, metabolizem in biološko razpoložljivost spolnih hormonov, so lahko povezani z reproduktivnim zdravjem

človeka (5, 8, 15, 18, 19). V preglednem prispevku prikazujemo povezavo KMES z ženskim reproduktivnim zdravjem.

2 REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK IN KEMIČNI MOTILCI ENDOKRINEGA SISTEMA

Moteno delovanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osi zaradi možnega vpliva KMES (1, 3, 8, 21) se lahko na reproduktivnem zdravju žensk kaže kot:

- neplodnost (1, 3–6, 8, 18, 20),
- sindrom policističnih jajčnikov (3–6, 9, 16, 20),
- anovulacija in druge motnje menstruacijskega ciklusa (1, 3–6, 8, 11, 21),
- prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov (3–5, 8, 21),
- endometrioza (3–6, 8, 11, 20),
- miomi maternice (1, 3, 6, 8, 20),
- neugoden izid nosečnosti (npr. prezgodnji porod, spontani splavi, nizka porodna teža, preeklampsija) (3, 4, 8, 22) in
- zgodnja menarha, telarha in pubarha, prezgodnja ali pozna puberteta (1, 3–5, 11, 22, 23).

Neposredno povezavo med KMES in hormonsko odvisnimi raki je zaradi pleiotropnega učinka KMES in multifaktorske narave kancerogeneze težko dokazati (7, 23). Čeprav so dokazi omejeni, so KMES lahko povezani z:

- rakom dojke (1, 3, 7, 8, 11, 22–24),
- rakom jajčnikov (1, 3, 23),
- rakom endometrija (3, 8, 23) in
- rakom nožnice (1, 3, 24).

Preglednica 1 podrobneje prikazuje nekatere KMES in možno povezavo z ženskim reproduktivnim zdravjem.

Pri navajanju statistično značilnih učinkov KMES na žensko reproduktivno zdravje pri ljudeh je kljub nekaterim eksperimentalnim in kliničnim raziskavam potrebna previdnost, saj so izsledki raziskav pogosto nasprotujoči. Posploševanje izsledkov na splošno populacijo ljudi ter popolno razumevanje učinka KMES na žensko reproduktivno zdravje ostaja zato omejeno. Med raziskavami so nedoslednosti, ki izhajajo iz razlik v študijskih populacijah, v zasnovi raziskav in velikosti študijskih skupin, analiziranem obdobju življenja, različnih pristopih k pridobivanju in analizi podatkov o izpostavljenosti KMES, različnih končnih točkah in so-spremenljivkah. Učinek KMES je pleiotropen, narava nekaterih bolezni (npr. karcinomov) pa multifaktorska. V prihodnosti bi bile za boljše razumevanje učinka KMES na žensko reproduktivno zdravje potrebne multicentrične raziskave z vključitvijo večjega števila žensk.

Preglednica 1: Kemični motilci endokrinega sistema in možna povezava z ženskim reproduktivnim zdravjem.

Table 1: Possible impact of endocrine disrupting chemicals on female reproductive health.

Kemični motilec endokrinega sistema	Možni mehanizmi delovanja	Možna povezava z ženskim reproduktivnim zdravjem	Literatura
Pesticidi			
	<ul style="list-style-type: none"> - spremenjena steroidogeneza v teka in granuloznih celicah jajčnika (DDT, metoksiklor, atrazin, heptaklor, heksakloroheksan, cipermetrin, fenvalerat) - povečanje (atrazin) ali zmanjšanje (DDT, endosulfan, metoksiklor) aromatazne aktivnosti - epigenetske spremembe (metoksiklor) - učinek na aktivnost steroidnih receptorjev v jajčniku in metabolizem steroidnih hormonov v jetrih (metoksiklor, endosulfan, malation, pendimetalin) 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana prostornina jajčnika - nižje vrednosti prolaktina in LH - nižje vrednosti AMH - zmanjšana rast AF - daljši ali krajši menstruacijski ciklusi - zmanjšana rezerva jajčnikov in POF - prezgodnji menarha in telarha - zmanjšana plodnost - endometrijoza - prezgodnji porod - nižja porodna teža in zastoj plodove rasti - rak dojke, jajčnikov in endometrija 	3, 5, 7, 8, 20, 21, 23, 25
Snovi, ki so sestavina plastike			
	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, AR, TR - povečana sinteza gonadotropinov - vpletanje v steroidogenezo - vpletanje v mejozo 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana rast in število AF, atrezija foliklov - zmanjšana kakovost jajčnih celic, slabši izid postopkov OBMP - zmanjšana plodnost - motnje ovulacije, anovulacija - PCOS, POF - miomi maternice, endometrijoza - cistična hiperplazija endometrija - rak dojke, jajčnikov in endometrija 	3, 5, 7, 8, 9, 11, 20, 21, 23, 25
Konzervansi, protimikrobne in površinsko aktivne snovi v kozmetičnih izdelkih in zdravilih			
Parabeni (MeP, EtP, PrP, BuP)	- učinek na ER in AhR	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšanje števila AF - krajši menstruacijski ciklusi - PCOS, POF - rak dojke - prezgodnji porod in nizka porodna teža 	7, 8, 11
Triklosan, triklokarban	- učinek na ER, AR, TR	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana prostornina jajčnika - zmanjšana plodnost - višja stopnja splavnosti - PCOS 	7, 8, 20



Alkilfenoli	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER - motena steroidogeneza 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana amplituda in srednje vrednosti LH - okrnjeno delovanje negativne povratne zanke hipotalamus-hipofiza-jajčnik - prezgodnji porod ter nizka porodna teža - nižji prirast telesne teže v nosečnosti 	7
Benzofenoni (UV-filtri v kremah za sončenje – BP-1, BP-2, BP-3, BP-4)	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, PR in AR 	<ul style="list-style-type: none"> - tvorba vnetnih citokinov v človeških makrofagih in možna povezava s PCOS - motnje v delovanju ščitnice 	7, 10
Mehčala			
	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER in AhR - vpletanje v sintezo estradiola in testosterona - poškodbe DNA in spremenjeno razmerje med mitozami in apoptozami 	<ul style="list-style-type: none"> - pospešena sinteza LH - zmanjšana rast AF, atrezija foliklovslabši izid postopkov OBMP - POF, miomi maternice, PCOS in endometrioza - prehajanje skozi placento in možen vpliv na plod - prezgodnji porod in zastoj plodove rasti - povišan krvni tlak v drugi polovici nosečnosti in nekaj let po porodu - rak dojke 	5, 7, 8, 21, 20, 25–27
Industrijske kemikalije in njihovi produkti			
PCB	<ul style="list-style-type: none"> - estrogenski ali antiestrogenski učinek - sprememba izražanja genov, vključenih v sintezo hormonov - zmanjšana steroidogeneza 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana folikulogeneza - slabši izid postopkov OBM - endometrioza - rak dojke 	5, 7, 8, 23
PFOA PFOS	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, AR in TR - potenciranje učinka estrogena na procese celične delitve v tkivu dojk 	<ul style="list-style-type: none"> - rak dojke - kasnejša menarha in razvoj dojk - prenatalna izpostavljenost, povezana s povišano ravniyo serumskega testosterona pri najstnicah - nižja porodna teža 	7

PAH	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na AhR - zmanjšana steroidogeneza 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšanje števila preantralnih foliklov - zmanjšana rezerva jajčnikov - rak dojke 	7, 25
Aromatski amini	<ul style="list-style-type: none"> - estrogenska aktivnost 	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na procese celične delitve - rak dojke 	7
Težke kovine			
	<ul style="list-style-type: none"> - estrogenska aktivnost - učinek na receptorje in sekretorne mehanizme v hipofizi 	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na delovanje osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik - nižje vrednosti LH - manjše število zrelih oocitov - zmanjšana plodnost - višja stopnja splavnosti - nižja porodna težaraka dojke 	7, 8
Fitoestrogeni			
	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER - učinek na steroidogenezo - motnje mejeze 	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na folikulogenezo - zmanjšana plodnost 	5, 7, 21, 25
Zdravilne učinkovine			
Nesteroidne protitirevmatične učinkovine, paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> - znižana androgenska aktivnost zaradi inhibicije delovanja ciklooksigenaze 	<ul style="list-style-type: none"> - pojav kriptorhidizma in astme ob izpostavljenosti <i>in utero</i> 	5, 12
Dietilstilbestrol	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana steroidogeneza - epigenetske spremembe preko spremenjene metilacije histonov 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana folikulogeneza, - atrezija foliklov - nižje vrednosti LH - hiperplazija endometrija - možna povezava z adenokarcinomom maternice - svetlocelični adenokarcinom nožnice pri izpostavljenosti <i>in utero</i> - endometrioza in miomi maternice - rak dojke, tudi pri izpostavljenosti <i>in utero</i>POF 	3, 5, 7, 23–25
Učinkovine za hormonsko nadomestno zdravljenje, bioidentični hormoni	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, PR, AR, GR in MR 	<ul style="list-style-type: none"> - vpliv progestagenov na prepisovanje genov preko receptorjev 	7

Učinkovine za hormonsko kontracepcijo, levonorgestrel (v MV)	- učinek na ER in PR	- zavora sproščanja FSH, inhibicija porasta LH in pospešena sinteza SHBG (estrogeni) - zavora sproščanja GnRH in porasta LH (progestogeni)	7, 28
Učinkovine za zdravljenje neplodnosti	- selektivna modulacija ER (klomifenijev citrat) - zavora aromataze (letrozol)	- pospešitev izločanja gonadotropinov, steroidogeneze in folikulogeneze (klomifenijev citrat) - zavora biosinteze estrogenov (letrozol) - spodbujanje ovulacije in folikulogeneze	7, 13
Učinkovine za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov	- selektivna modulacija ER (tamoksifen) - zavora aromataze (letrozol)	- antagonistični učinek v tkivu dojk, agonistični učinek v tkivu maternice (tamoksifen) - zavora biosinteze estrogenov (letrozol)	7, 13, 14
Hormoni v kozmetičnih izdelkih	- učinek na ER	- možna estrogenska ali antiestrogenska aktivnost - prezgodnja puberteta - rak dojke	7

Legenda: AF – antralni folikel, AhR – receptor za aril ogljikovodike, AMH – anti-Müllerjev hormon, AR – androgenski receptor, BP-1 – benzofofenon-1, BP-2 – benzofofenon-2, BP-3 – benzofofenon-3, BP-4 – benzofofenon-4, BuP – butilparaben, DDT – 4,4'-diklorodifeniltriklorometan, ER – estrogenski receptor, EtP – etilparaben, GnRH – gonadoliberin, GR – glukokortikoidni receptor, LH – luteinizirajoči hormon, MeP – metilparaben, MR – mineralokortikoidni receptor, MV – maternični vložek, OBMP – oploditev z biomedicinsko pomočjo, PAH – policiklični aromatski ogljikovodiki, PCB – poliklorirani bifenili, PFOA – perfluorooktanojska kislina, PFOS – perfluorooktanijev sulfat, PCOS – sindrom policističnih jajčnikov, POF – prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov, PR – progesteronski receptor, PrP – propilparaben, SHBG – spolne hormone vezoči globulin, TR – tiroidni receptor

3 PRIPOROČILA ZA ZMANJŠANJE IZPOSTAVLJENOSTI KEMIČNIM MOTILCEM ENDOKRINEGA SISTEMA

Če neka kemikalija po smernicah Evropske agencije za kemikalije (*European Chemicals Agency*, ECHA) in Evropske agencije za varnost hrane (*European Food Safety Authority*, EFSA) izpolnjuje identifikacijske kriterije KMES, se lahko opravi stopenjska ocena tveganja glede na snov in izpostavljenost (2). Tveganje je lahko nesprejemljivo in so potrebni ukrepi za zmanjševanje tveganja, ali pa tveganja ni oz. je sprejemljivo majhno in dodatni ukrepi niso potrebni.

Zavedati se je potrebno učinka izpostavljenosti KMES v kritičnih obdobjih razvoja zaradi nepopolno razvitih homeostatskih zank in detoksifikacijskih sistemov, hkrati pa je človek dnevno izpostavljen mešanici številnih različnih kemikalij v nizkih odmerkih in je zato ocena tveganja otežena (2, 29). K osveščanju laične javnosti o tveganjih, povezanih s KMES, so pristopila tudi številna strokovna združenja, kot so mednarodno Združenje za endokrinologijo (*Endocrine Society*) (3), angleško Kraljevo združenje ginekologov in porodničarjev (*Royal College of Obstetrics and Gynecology*, RCOG) (29) in Ameriško združenje ginekologov in porodničarjev (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) z Ameriškim združenjem za reproduktivno medicino (*American Society of Reproductive Medicine*, ASRM) (30).

Proaktivno lahko k osveščanju žensk, še posebej nosečnic in žensk, ki načrtujejo nosečnost, pristopimo vsi zdravstveni delavci, tako farmacevti kot ginekologi in porodničarji, npr. pri vodenju nosečnosti ali že v okviru predkonceptcijskega svetovanja:

- Vzamemo natančno socialno anamnezo, ki naj vključuje morebitno izpostavljenost KMES:
 - v domačem okolju: prehranske navade, uporaba izdelkov za osebno nego, čistil in/ali pesticidov za domačo rabo, kajenje, dejavnosti v prostem času,
 - na delovnem mestu: v Sloveniji pravice in dolžnosti delodajalcev in delavcev, tudi nosečih delavk, v zvezi z varnim in zdravim delom ter ukrepe za zagotavljanje varnosti in zdravja pri delu ureja Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD-1) (31).
- Proučimo vsa na recept predpisana zdravila, zdravila, ki so na voljo brez recepta in prehranska dopolnila, ki jih ženska jemlje.
- Nosečnice naj zdravila, kot so analgetiki, in prehranska dopolnila jemljejo le po posvetu z zdravnikom in zgolj v nujnih primerih.
- Ženske poučimo, da pri prehranskih dopolnilih pogosto ni narejenih predhodnih raziskav o varnosti sestavin, ki jih vsebujejo.
- Ženske poučimo, da ovojnina zdravil in prehranskih dopolnil vsebuje ftalate.
- Svetujemo uživanje sveže pripravljene hrane iz sestavin z znanim poreklom in ekološke pridelave ter čim manjši vnos potencialno kontaminirane, predelane ali konzervirane hrane v pločevinkah ali plastični ovojnini.
- Svetujemo uporabo steklene posode namesto shranjevanja ali priprave hrane v plastični oz. kovinski posodi/ovojnini.
- Odsvetujemo plavanje v potencialno kontaminirani vodi in zadrževanje na mestih, kjer lahko pride do stika oz. vdihavanja nevarnih kemičnih snovi.
- Odsvetujemo uporabo pesticidov za domačo uporabo ter pretirano uporabo izdelkov za osebno nego, kot so izdelki za telo ali parfumi (3, 4, 29, 30, 32).

4 SKLEP

Kemični motilci endokrinega sistema so vsesplošno prisotni v našem okolju. Glavni vir predstavlja vnos s hrano in pitno vodo. Zaradi vpletanja v delovanje endokrinega sistema

so lahko povezani s številnimi ginekološkimi boleznimi. Čeprav je potrebna previdnost pri posploševanju izsledkov raziskav na splošno populacijo ljudi, je pri osveščanju laične javnosti, zlasti žensk v rodni dobi, potreben proaktiven pristop zdravstvenih delavcev.

5 LITERATURA

1. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Dom Anim.* 2012;4(4):338–347.
2. Perharič L. Kemični motilci endokrinega sistema. *ISIS.* 2018;5:34–41.
3. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1–E150.
4. Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):127–147.
5. Pinto AM, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 2013;2(3):R15–29.
6. Cho YJ, Yun JH, Kim SJ, Kwon HY. Nonpersistent endocrine disrupting chemicals and reproductive health of women. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(1):1–12.
7. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017;16(1):94.
8. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol.* 2017;233(3):R109–R129.
9. Vahedi M, Saeedi A, Poorbaghi SL, Sepehrimanesh M, Fattahi M. Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(23):23546–23550.
10. Wang J, Pan L, Wu S, Lu L, Xu Y, Zhu Y, et al. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(8):782.
11. Gao CJ, Kannan K. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure. *Environ Int.* 2020;136:105465.
12. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1118–1129.
13. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones.* 2021;20(3):449–461.
14. Gigantino V, Salvati A, Giurato G, Palumbo D, Strianese O, Rizzo F, et al. Identification of antiestrogen-bound estrogen receptor α interactomes in hormone-responsive human breast cancer cell nuclei. *Proteomics.* 2020;20(19-20):e2000135.



15. Gramec Skledar D, Peterlin Mašič L. Kemični motilci endokrinega sistema. *Farm Vestn.* 2019;70(3):196–204.
16. Yin J, Hong X, Ma J, Bu Y, Liu R. Serum trace elements in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11:572384.
17. Duk-Hee L. Evidence of the possible harm of endocrine-disrupting chemicals in humans: ongoing debates and key issues. *Endocrinol Metab.* 2018; 33(1): 44–52.
18. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil.* 2019;22(1):2–25.
19. Balabanič D, Krivograd Klemenčič A. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health: a review. *Zdrav Vestn.* 2018;87(1–2):69–80.
20. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. Environmental contaminants affecting fertility and somatic health. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):241–249.
21. Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of endocrine-disrupting chemicals on the ovary. *Biol Reprod.* 2015;93(1):20, 1–9.
22. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(10):952–8.
23. Scsukova S, Rollerova E, Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer. *Reprod Biol.* 2016;16(4):243–254.
24. Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):208.
- Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signalling. *Reproduction.* 2011;142(5):633–46.
25. Wu H, Kupsco A, Just A, Calafat AM, Oken E, Braun JM, et al. Maternal Phthalates Exposure and Blood Pressure during and after Pregnancy in the PROGRESS Study. *Environ Health Perspect.* 2021;129(12):127007.
26. Bräuner EV, Ulbjerg CS, Lim YH, Gregersen LS, Krause M, Frederiksen H, et al. Presence of parabens, phenols and phthalates in paired maternal serum, urine and amniotic fluid. *Environment International.* 2022;158:106987.
27. Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Policar MS, eds. *Contraceptive Technology: 21st ed.* New York, N.Y.: Ayer Company Publishers, Inc., 2018. p. 144–261.
28. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Chemical exposures during pregnancy: dealing with potential, but unproven, risks to child health, 2013.* Scientific Impact Paper No. 37.
29. American Society for Reproductive Medicine; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. *Prepregnancy counseling: Committee Opinion No. 762.* *Fertil Steril.* 2019;111(1):32–42.
30. Zakon o varnosti in zdravju pri delu. Uradni list RS, št. 43/11.
31. McDiarmid MA, Gehle K. Preconception brief: occupational/environmental exposures. *Matern Child Health J.* 2006;10(Suppl 1):123–128.

DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

SIMPOZIJ OB 48. SKUPŠČINI SFD

Andrijana Tivadar

Osrednji dogodek Slovenskega farmacevtskega društva je simpozij, ki ga tradicionalno organiziramo ob letni skupščini SFD in združuje strokovno srečanje, podelitev društvenih priznanj, skupščino in družabna večerna srečanja. Organizacijski odbor za pripravo programa tridnevnega simpozija ob skupščini SFD je za osrednjo temo simpozija, ki je potekal od 11. do 13. maja 2023 v Portorožu, izbral celostno obravnavo depresije. Gre namreč za najpogostejšo duševno bolezen, ki ima neugoden vpliv na kakovost življenja. Poleg tega smo prvi dan simpozija posvetili novostim na področju farmacije. SFD je ob podpori sponzorjev in razveseljivo veliki udeležbi znanja željnih udeležencev uspešno izvedlo tako strokovni kot družabni program simpozija ob 48. skupščini SFD.

Osrednji temi strokovnega dela simpozija SFD sta bili:

Izbrane novosti na področju farmacije in Celostna obravnava depresije

V četrtek, 11. maja 2023, smo se popoldan zbrali v Kongresnem centru Bernardin in prisluhnili predavateljem, ki so nam skušali približati izbrani delček novosti s sveta farmacije. O novostih na področju genskih in bioloških zdravil je pripravil pregled prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., podrobneje o tistih za zdravljenje hemofilije pa nam je predavala asist. Karla Rener, dr. med., saj so tradicionalno zdravljenje hemofilije s faktorji strjevanja krvi nadomestili novi načini zdravljenja, med katerimi je v redni klinični praksi tudi bispecifično protitelo emicizumab. Čeprav smo leta 2022 na simpoziju veliko časa posvetili sladkorni bolezni, je bilo letos potrebno dodati še pregled novosti na področju spremljanja koncentracije glukoze pri sladkornih bolnikih, kar je zelo sistematično predstavil asist. dr. Boštjan Martinc, mag. farm. Covid-19 nas je vse zaznamoval, zato smo na

simpoziju skrbno prisluhnili prof. dr. Janezu Tomažiču, dr. med., ki nam je predstavil novosti na področju zdravljenja covid-19, in Katji Lukan o vlogi farmacevta pri izdaji zdravila s kombinacijo nirmatrelvir/rotonavir.

Vsakokrat imajo na simpoziju SFD priložnost tudi študenti, da predstavijo svoje aktivnosti. V posebnem predavanju sta predstavili svojo osebno karierno pot dve magistri farmacije, in sicer Irena Pušnik iz javnega zavoda Koroške lekarne in koncesionarka Alenka Koritnik Dular.

Zvečer smo se zbrali v Gledališču Tartini na svečani podelitvi društvenih priznanj.

V petek, 12. maja, nas je uvodoma pozdravil predsednik organizacijskega odbora izr. prof. dr. Tomaž Vovk, priložnost za pozdravni nagovor pa je dobil tudi naš gost, predsednik Slovenskega zdravniškega društva, prof. dr. Radko Komadina, ki je izrazil željo po bolj intenzivnem sodelovanju med obema društvoma. Sledila so predavanja zdravnikov psihiatrov in magistrstov farmacije o depresiji, smernicah za zdravljenje depresije in izzivih, ki jih rešujejo klinični farmacevti. Tudi v soboto, 13. maja, smo se v velikem številu zbrali v predavalnici in se seznanili še z depresijo kot spremljevalko telesnih bolezni, nefarmakološko obravnavo depresije, brezšivno skrbjo na področju depresije in vplivom smeha na depresijo. Predsednica lekarniške zbornice mag. Darja Potočnik Benčič, mag. farm., je predstavila sistemsko ureditev brezšivne skrbi v Sloveniji, ki pomeni kontinuirano zagotavljanje varne in kakovostne oskrbe pacienta s strani vseh udeleženih zdravstvenih delavcev med ravnmi in znotraj ravnmi zdravstvenega varstva. O uspešnosti implementacije, koristih in izzivih brezšivne skrbi bomo zagotovo še govorili na strokovnih dogodkih SFD in pisali v Farmaceutskem vestniku.

Za udeležbo na tridnevem simpoziju so magistri in magistre farmacije z licenco prejeli 9 licenčnih točk. Hvala delo-



dajalcem, ki omogočajo zaposlenim udeležbo na simpoziju, kakor tudi vsem ostalim, ki so bili samoplačniki.

V anketnih vprašalnikih smo prebrali veliko pozitivnih odzivov in pohval o simpoziju. V juniju se je sestel organizacijski odbor in pregledal ocene ter predlagane teme za naslednje leto. Le-teh se je v odgovorih udeležencev nabralo veliko število različnih, zato bo izbira ponovno izredno zahtevna. Naj se na tem mestu zahvalimo vsem sponzorjem, ki so nas podprli in sodelovali bodisi z razstavnimi prostori, oglasi, sateliti ali kako drugače.

48. SKUPŠČINA SFD

Andrijana Tivadar

V soboto, 13. maja 2023, je v Kongresnem centru Bernardin v Portorožu potekala 48. skupščina SFD. Prisotnih je bilo 110, tj. 73 % delegatov. Na predlog predsednika SFD, prof. dr. Marka Anderluha, so delegati najprej imenovali organe 48. skupščine:

Delovna predsednica: Saša Zaviršek Mikolič, član: Matjaž Tuš, članica: Maša Koritnik Zdravec, zapisničarica: Andrijana Tivadar, overovateljka zapisnika: Vesna Bizjak in Žiga Jakopin, verifikacijska komisija: Ajda Stepišnik in Klemen Bele.

Predsednik SFD Marko Anderluh je poročal o delu v letu 2022, povzel je dogodke, ki jih je SFD organiziralo v minulemu letu. Poročilo je bilo strukturirano glede na programe, projekte in druge aktivnosti, o katerih poročamo tudi kot nevladna organizacija v javnem interesu na področju raziskovalne dejavnosti in zdravstvenega varstva, in sicer: ZALOŽNIŠTVO, PROJEKTI PROMOCIJE ZDRAVJA, RAZISKOVALNI PROJEKTI, STROKOVNO IZPOPOLNJEVANJE, DELOVANJE NA MEDNARODNI RAVNI in pa DRUŽABNE DRUŠTVENE AKTIVNOSTI.

Izdali smo pet številčk Farmaceutskega vestnika. Ob dnevu slovenskih lekarn (DSL) smo izdali knjižico O pravilni in varni uporabi zdravil za laično javnost z naslovom Zdravila in otroci. Januarja 2022 je izšla knjižica Priporočila za svetovanje pri samozdravljenju bolečine. Ob 18. dnevu slovenskih lekarn (DSL) smo izvedli nagradni likovni natečaj za otroke, kar smo prijavili tudi pri FIP za nagrado za projekt promocije zdravja.

V letu 2022 smo organizirali šest simpozijev in eno mednarodno konferenco (9. mednarodna konferenca BBBB, *Pharma sciences of tomorrow*, Ljubljana, 15. do 17. september 2022), 70 strokovnih izpopolnjevanj po PODRUŽNICA, 15 strokovnih izpopolnjevanj so organizirale SEK-

Simpozij omogoča prijetno druženje, povezovanje in osvežitev znanja na področju farmacije, kar nam po dosedanjih izkušnjah veliko pomeni, zato se že veselimo novih strokovnih dogodkov v organizaciji SFD. Za naslednje leto je Kongresni center Bernardin že rezerviran med 16. in 18. majem 2024, ko bomo imeli simpozij ob 49. skupščini SFD.

Več informacij o aktivnostih društva je objavljenih sproti na spletni strani www.sfd.si.

CIJE, omogočili smo tri e-izobraževanja. Na vseh strokovnih dogodkih SFD, ki jih je bilo 95 (od tega 75 za licenčne točke), je bilo skupaj 8800 udeležencev.

SFD je na področju mednarodnega sodelovanja vključen v: EUFEPS (Evropska federacija farmacevtskih znanosti), EFMC (Evropska federacija za farmacevtsko kemijo), EAHP (Evropsko združenje bolnišničnih farmacevtov), FIP (Mednarodna farmacevtska federacija), ESCP (Evropsko društvo kliničnih farmacevtov), ECH (Evropsko homeopatsko društvo) in EAPT (Evropsko združenje farmacevtskih tehnikov). Od družabnih dogodkov smo organizirali: Športne igre SFD, 10. junija 2022, v organizaciji Ljubljanske podružnice SFD za vse člane SFD; FarmaHribe, 10. septembra 2022, v organizaciji Gorenjske podružnice SFD za vse člane SFD in 6 ekskurzij (tehnik, seniorji).

Generalna sekretarka SFD Andrijana Tivadar je predstavila poročilo o poslovanju v letu 2022. Povedala je, da se realizacija delovnega načrta odraža tudi v financah. Veliko realiziranih dogodkov pomeni veliko stroškov, a tudi prihodke. Če primerjamo plan, ki smo ga potrdili lani na skupščini in realizacijo 2022, lahko ocenimo, da so bili prihodki za 18 % višji od načrtovanih, kar je posledica uspešne mednarodne konference BBBB, za katero nismo bili prepričani, kako se bo vse skupaj izteklo, celokupni stroški pa so bili višji od načrtovanih za 9,5 %. Društvo je poslovalo uspešno (presežek prihodkov nad odhodki), kar je potrdila tudi predsednica nadzornega odbora Vladka Češek Bizjak.

V nadaljevanju je predsednik SFD predstavil plan dela za leto 2023. V letu 2023 načrtujemo izid petih številčk Farmaceutskega vestnika v nakladi 3600 izvodov na številko. V letu 2023 načrtujemo tudi izdajo znanstvene monografije Sodobna tarčna zdravila, ki jo pripravljajo uredniki: prof.

dr. Žiga Jakopin, prof. dr. Borut Štrukelj in prof. dr. Tomaž Bratkovič. Ob dnevu slovenskih lekarn izide knjižica za laično javnost – o pravilni in varni uporabi zdravil, ki bo letos imela naslov Prehrana in zdravila. Pripravlja se tudi e-knjiga Pharmacopoeia Austriaco-provincialis Emendata. Sekcija za zgodovino farmacije pa načrtuje objavo publikacij na temo pomembnih farmacevtov in zgodovine farmacije na svoji novi spletni strani, do katere je mogoče dostopati preko spletne strani www.sfd.si. Želimo začeti tudi s pripravo nove knjige o samozdravljenju (za strokovno in kasneje tudi laično javnost), saj je to bil sklep nadzornega odbora, da je potrebno oblikovati delovno skupino, ki se bo lotila priprave nove knjige.

V načrtu so aktivnosti za promocijo ugleda poklica farmacevt v javnosti. V letu 2023 nadaljujemo z organiziranjem simpozijev ter podružničnih strokovnih izpopolnjevanj za licenčne točke, pa tudi sekcije bodo organizirale strokovna srečanja na nacionalni ali mednarodni ravni. Pripravili bomo več strokovnih izobraževanj, ki jih bomo ponujali preko spletne strani – z ali brez licenčnih točk, brezplačno ali proti plačilu kotizacije. Vsi člani SFD imajo možnost, da si uredijo dostop na spletni strani in si potem lahko ogledujejo strokovne vsebine, ki so sicer zaklenjene za splošno javnost. Člani so vabljeni tudi, da se udeležijo družabnih dogodkov (FarmaSki, FarmaHribi, martinovanje ...).

Izredno pomembna in zahtevna naloga v naslednjih letih je finalizacija poslovnih prostorov, kar je bil sklep nadzornega odbora v lanskem letu. Finančni plan za leto 2023 je pripravljen glede na pozitivne trende v lanskem letu. Računamo na nekaj presežka, ki pa bo ob dejstvu, da bomo investirali v finalizacijo poslovnih prostorov, verjetno minimalen.

Na skupščini so delegati potrdili poročila o delu in finančnem poslovanju društva, poročilo nadzornega odbora za leto 2022 in sprejeli plan dela za leto 2023, finančni plan za 2023 in članarino za leto 2024, ki se ne bo spremenila: članarina zaposleni farmacevti 39 €, članarina tehniki 27 €, članarina seniorji 22 €, članarina študenti 16 €. Konec leta 2022 je imelo društvo 3608 članov, 92 % jih prejema obvestila preko e-pošte (konec leta 2021 89 %). Največja podružnica je Ljubljanska in najštevilčnejša sekcija je Sekcija farmacevtov javnih lekarn, sledijo farmacevtski tehniki.

Letošnja skupščina je bila tudi volilna. Delegati so soglasno razrešili organe društva, nato je po predstavitvi kandidata za predsednika in ostalih kandidatov za organe društva v mandatu 2023–2025 potekalo še potrjevanje, delegati so soglasno potrdili predsednika in celotno kandidatno listo. Predsednica delovnega predsedstva Saša Zaviršek Mikolič je seznanila delegate s kandidatno listo. Za vsako mesto je bil le po en kandidat, zato tajne volitve niso bile potrebne.



Tudi v soboto na zadnjem predavanju je bila dvorana še lepo polna.

ORGANI SFD V MANDATU 2023–2025

IZVRŠNI ODBOR	MANDAT: 2023–25
Predsednik SFD	MARKO ANDERLUH
Celjska podružnica	FRIDA NOVAK
Dolenjska podružnica	IZTOK DOVNIK
Gorenjska podružnica	PATRICIJA DOLINAR
Ljubljanska podružnica	PETER DEMŠAR
Mariborska podružnica	VESNA FARIČ TUŠ
Pomurska podružnica	SAŠA ZAVIRŠEK MIKOLIČ
Posavska podružnica	SIMONA JALOVEC PAVLOVIČ
Primorska podružnica	SAMO URDIH
Zasavska podružnica	MAJA STARIČ
Homeopatska sekcija	MARUŠA HRIBAR
Sekcija bolnišničnih farmacevtov	ALJAŽ SOČAN
Sekcija farmacevtskih tehnologov	NATALIJA ŠKRBINA ZAJC
Sekcija farmacevtskih tehnikov	MONIKA VESEL
Sekcija farmacevtskih znanosti	MITJA KOS
Sekcija kliničnih farmacevtov	MINA KOVAČEVIČ
Sekcija farmacevtov javnih lekarn	MAŠA KORITNIK ZADRAVEC
Sekcija seniorjev	MARTINA KLANJŠČEK
Sekcija študentov	AJDA STEPIŠNIK
Sekcija za farmacevtsko kemijo	ŽIGA JAKOPIN
Regulatorna sekcija	MIRELA BAJRIČ
Sekcija za zgodovino farmacije	ALEŠ OBREZA
Nadzorni odbor 3 člani	MIROSLAVA ABAZOVIČ ALENKA KOVAČIČ VLADKA ČEŠEK BIZJAK
Disciplinsko sodišče 7 članov	ŠPELA SAVŠEK MATEJ ŠTUHEC IVAN ZAJC DIONIZIJ PETRIČ JANEZ KERČ NADA IRGOLIČ MAJA VALTER
Odbor za podeljevanje društvenih priznanj 7 članov	VOJMIR URLEP NATAŠA ČATER ROMANA RAKOVEC FRANCI TRATAR LEA KNEZ ANDREJA ČUFAR SLAVICA ŠEŠEK
Izdajateljski svet 7 članov	JANEZ MRAVLJAK MATEJKA CVIRN NOVAK HELENA PAVŠAR MIRJANA GAŠPERLIN SARA KENDA ALJAŽ SOČAN SMILJANA MILOŠEV TUŠEVLJAK
Odgovorni urednik FV	BORUT ŠTRUKELJ



Pod točko razno so bili na skupščini še enkrat predstavljeni prejemniki društvenih priznanj in pohval. Predstavnica Sekcije za zgodovino farmacije Darja Frankič pa je izrazila mnenje, da zgodovina ni odvisna od politike, ampak vpliva na kulturno zavest naroda. Prosila je vse prisotne, da preverijo doma in v svojem delovnem okolju/v lekarnah, ali so še kje kakšne neidentificirane, nepopisane farmacevtske

zbirke, kajti v naslednjem letu načrtujejo mednarodni kongres na temo farmacevtskih zbirk in bi na ta način lahko dogodek še dodatno obogatili, če bi še kakšno zbirko prepoznali in ustrezno evidentirali.

Naslednja redna letna skupščina SFD bo v času simpozija, ki bo potekal v Portorožu od 16. do 18. maja 2024.

PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ 2023

Andrijana Tivadar

V četrtek, 11. maja 2023, smo se zvečer ob 20. uri zbrali v Gledališču Tartini na slavnostni podelitvi društvenih priznanj. SFD je podelilo 5 Minaříkovih priznanj ter eno Minaříkovo odličje. Minaříkovo odličje predstavlja najvišje pri-

znanje Slovenskega farmacevtskega društva, ki ga društvo podeljuje za izjemne dosežke na področju farmacije. V letu 2023 ga je prejela Jelka Dolinar, mag. farm. Minaříkova priznanja 2023 so prejele naslednje posameznice: dr. Zrinka



V dvorani smo pripravljene na svečano podelitev društvenih priznanj.

Abramovič, mag. farm., Karmen Bončina, mag. farm., spec., Danila Hriberšek, mag. farm., spec., Alenka Koritnik Dular, mag. farm., in Helena Pavšar, mag. farm., spec.

Vseh šest prejemnic je prejelo plaketo od prof. dr. Marka Anderluha, mag. farm., predsednika SFD, in cvetje iz rok mag. Vojmirja Urlepa, mag. farm., predsednika odbora za podeljevanje društvenih priznanj. Svečani dogodek je povezoval dramski igralec in dekan AGRFT UL prof. **Tomaž Gubenšek**, k svečanosti trenutka pa je prispevala tudi glasba, saj nam je zapel in zaigral Trio STIK. V imenu STIK se skriva kratica sopran, tenor in klavir. Sopranistka **Brina Šket**, po poklicu zdravnica, specializantka interne medicine, je zaključila solo petje na Konservatoriju za glasbo in

balet v Ljubljani. Pevske izkušnje je nabirala v različnih vokalnih skupinah, tako kot tudi tenorist **Franjo Dolinar**, ki se s petjem ljubiteljsko ukvarja že od rane mladosti. Umetniški vodja tria je dirigent in pianist prof. **Milivoj Šurbek**, dolgoletni umetniški vodja ljubljanske opere, profesor na Akademiji za glasbo Univerze v Ljubljani, ki je 6 let kot dirigent in pedagog deloval tudi na Japonskem.

Po svečanosti smo se tudi letos z veseljem odzvali povabilu na druženje, kamor nas je povabila **Kemofarmacija**, saj je to sproščeno druženje ob hrani in pijači v dobri družbi ob morju postalo nepogrešljiv sestavni del četrtkovega dne simpozija. Objavljamo utemeljivte priznanj in odličja, ki so bile prebrane na slavnostni podelitvi in ČESTITAMO vsem nagrajencem.

Prejemnica **Minařikovega odličja 2023** je
JELKA DOLINAR, mag. farm.

Prejemniki **Minařikovih priznanj 2023** so:
dr. ZRINKA ABRAMOVIČ, mag. farm.
KARMEN BONČINA, mag. farm., spec.
DANIŁA HRIBERŠEK, mag. farm., spec.
ALENKA KORITNIK DULAR, mag. farm.
HELENA PAVŠAR, mag. farm., spec.

POHVALE 2023

IVA HORVAT
LEA KUZMIČ
MARJETKA KORPAR
PATRICIJA DOLINAR
MOJCA KEREK KOS
MARIJA RAMPRE
MAGDALENA RANT
NINA KOČEVAR GLAVAČ
ANŽE ZIDAR
BARBARA STERLE ZOREC
ALENKA ZVONAR POBIRK
MATEJA BABIČ
ALJAŽ SOČAN
MARIJANA FORTUNA LUŽAR
DANIŁA HRIBERŠEK
TAJDA MIHARIJA GALA
SIMONA MITROVIČ
ŠPELA URH
IRINA TEGELJ
FRANCI TRATAR
VESNA BIZJAK
TAMARA PICABOO KUSTER
EVA ŠTEFANEC
ALJAŽ KRANJC

KRATKE UTEMELJITVE MINAŘIKOVIH PRIZNANJ (PREBRANE NA SLAVNOSTNI PODELITVI)

Prejemnica MINAŘIKOVEGA PRIZNANJA 2023, dr. **ZRINKA ABRAMOVIĆ**, mag. farm., je izjemno prodornost in pogum za utiranje novih poti pokazala že med doktorskim študijem, v okviru katerega se je posvetila proučevanju oksigenacije kožnega tkiva. Vse odtlej je zanjo značilna obsežna interdisciplinarnost. Za svoje raziskovalno delo je prejela prestižno L'Orealovo nagrado za ženske v znanosti ter Krkino nagrado. Po doktoratu se je zaposlila v Leku. Uspešno je rešila mnoge izzive kompleksnih formulacij, kot so dvoplastne tablete in trdne disperzije. Nove izzive zdaj išče kot vodja projektne pisarne razvoja bioloških izdelkov. Ugled farmacevtske stroke doma in v mednarodnih krogih utrjuje z objavljanjem v slovenskih in tujih znanstvenih revijah. Je tudi soinovatorica pri dveh podeljenih patentih ter številnih patentnih prijavih. Z izjemnim občutkom za timsko delo vztrajno prenaša svoje poglobljeno znanje na mlajše sodelavce kot formalna ali neformalna mentorica ter vzornica. Je aktivna članica Sekcije farmacevtskih tehnologov ter članica izvršnega odbora sekcije. V letih 2017–2021 je tehnološki sekciji tudi predsedovala in s svojim entuziazmom, prilagodljivostjo in povezovanjem ter številnimi predlogi in pobudami odigrala ključno vlogo pri prilagajanju sekcije novi situaciji v zvezi z epidemijo covid-19. Kot članica oz. predsednica strokovnega organizacijskega odbora vsakoletnega tehnološkega simpozija je s kolegi uspela oblikovati atraktivne in bogate programe strokovnih srečanj, na katerih so se predstavili domači in tuji predavatelji. Med drugim je pobudnica in soorganizatorica prvega skupnega

druženja članov Sekcije farmacevtskih tehnologov leta 2019 v Novem mestu.

Za znanstveni in strokovno-organizacijski prispevek na področju farmacevtske tehnologije ter zavzeto delo pri društvu Zrinki Abramović Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minařikovo priznanje 2023.

Prejemnica MINAŘIKOVEGA PRIZNANJA 2023, **KARMEN BONČINA**, mag. farm., specialistka lekarniške farmacije, rojena Mužina, je članica SFD od leta 1989. Za diplomsko delo je leta 1990 prejela Prešernovo nagrado za študente. Po opravljenem strokovnem izpitu v Ljubljani je opravila še strokovni izpit na tržaški univerzi in se zaposlila v lekarni v čezmejni Gorici. Po štirih letih dela v tujini se je zaposlila v Novi Gorici. V letu 2015 je pridobila kompetenco za izvajanje kognitivne storitve Pregled uporabe zdravil in hkrati postala regijska mentorica. S sodelovanjem v različnih projektih, kot je Gospodar zdravja, in pri novih projektih pri Lekarniški zbornici Slovenije in Slovenskem farmacevtskem društvu se tekoče izobražuje, uvaja nove trende in znanja ter jih prenaša na kolege, dijake in študente. Na sejmih v Sloveniji in Italiji je promovirala Goriško lekarno in slovenske izdelke Galenskega laboratorija Goriške lekarne, ki jih ljudje čez mejo zelo cenijo. Njena predanost poklicu se izraža s sodelovanjem v oddajah lokalne radijske postaje in s pisanjem časopisnih člankov. Že leta sodeluje tudi z društvom Ko-Rak, ki pokriva področje rakavih bolezni in povezuje zdravstvene delavce in paciente, ki so zboleli za rakom.



Prejemnica Minařikovega priznanja 2023
dr. Zrinka Abramović, mag. farm.



Prejemnica Minařikovega priznanja 2023
Karmen Bončina, mag. farm., spec.

Poznavanje homeopatsko pripravljenih zdravil ji odpira nove možnosti za lajšanje težav obiskovalcev lekarne. Karmen je tudi velika ljubiteljica umetnosti in gledališča. Zaradi globoke predanosti poklicu in lekarniški stroki njene večdesetletne promocije različnih izobraževanj in njenih uspehov pri implementaciji novih znanj v lekarniško okolje Slovensko farmacevtsko društvo Karmen Bončina podeljuje Minařikovo priznanje 2023.

Prejemnica MINAŘIKOVEGA PRIZNANJA 2023, **DANIŁA HRIBERŠEK**, mag. farm., specialistka klinične farmacije, goji svoje navdušenje in ljubezen do farmacevtskega poklica in lekarništva že od otroštva. Leta 2001 se je za kratek čas zaposlila v Ljubljani, v predstavnosti farmacevtskega podjetja, leta 2003 pa se je zaposlila v Javnem zavodu Celjske lekarne, kjer je opravila pripravništvo in strokovni izpit, nato pa je leta 2008 sprejela izziv v Psihiatrični bolnišnici Vojnik in se tam zaposlila kot prva farmacevtka za polni delovni čas. Po opravljeni specializaciji iz klinične farmacije se je leta 2017 delno zaposlila v bolnišnični lekarni Splošne bolnišnice Celje. Od leta 2019 je članica Komisije za smotrno rabo protimikrobnih zdravil Splošne bolnišnice Celje. Je mentorica študentom farmacije in področna mentorica specializantom iz klinične farmacije. Danila je ena tistih farmacevtk, ki odlično sodeluje s strokovnim osebjem dveh bolnišnic in zgledno povezuje znanja tako bolnišnične kot klinične farmacije. Poleg svojega dela se angažira in posveča SFD, še zlasti Sekciji bolnišničnih farmacevtov, kjer je njeno sodelovanje nepogrešljivo in vedno konstruktivno. Kot članica izvršnega odbora Sekcije bolnišničnih farmacevtov je v nenehnem stiku z vrednotami Evropskega neprofitnega združenja bolniš-



Prejemnica Minařikovega priznanja 2023
Danila Hriberšek, mag. farm., spec.

ničnih farmacevtov EAHP. S svojim znanjem, izkušnjami, pozitivnostjo ter mirnostjo deluje povezovalno med vsemi farmacevtskimi in medicinskimi strokami. Tudi zato Danila Hriberšek Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minařikovo priznanje 2023.

Prejemnica MINAŘIKOVEGA PRIZNANJA 2023, **ALENKA KORITNIK DULAR**, mag. farm., se je po študiju farmacije v Ljubljani leta 1980 zaposlila v lekarni v domačem Krškem. Vso poklicno pot je poslanstvo lekarniške farma-



Prejemnica Minařikovega priznanja 2023
Alenka Koritnik Dular, mag. farm.

cevtke opravljala zvesto načelom stroke in s predanostjo – kot vodja lekarne in kasneje kot koncesionarka. Že v svojih poklicnih začetkih je aktivno sodelovala pri uvajanju storitvenega sistema – implementaciji zelene knjige v lekarnah. Z ustanovitvijo Lekarniške zbornice Slovenije je aktivnosti nadaljevala v organih zbornice kot članica komisij in delovnih teles. Bila je dolgoletna pogajalka zbornice do Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije v okviru splošnega dogovora za lekarniško dejavnost, predsednica in dolgoletna članica razširjenega strokovnega kolegija, sodelovala je pri pilotnih projektih na nacionalni ravni – uvajanje in evalvacija kartice zdravstvenega zavarovanja, novih storitev in računalniških strokovnih programov. Od leta 1980 je aktivna članica Posavske podružnice Slovenskega farmacevtskega društva, ki ji je v letih 2013 do 2015 predsedovala. Predava na strokovnih simpozijih in za laično javnost, je predana mentorica srednješolskim in visokošolskim kadrom. Ves čas poklicnega udejstvovanja si Alenka Koritnik Dular prizadeva za prepoznavnost in spoštovanje poklica lekarniškega farmacevta, zato ji Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minařikovo priznanje 2023.

Prejemnica MINAŘIKOVEGA PRIZNANJA 2023, **HELENA PAVŠAR**, mag. farm., spec., se je zaposlila v Javnem zavodu Lekarne Maribor septembra 2001. Oktobra 2004 je začela sodelovati v skupini, ki je pripravljala program Interakcije v okviru informacijskega sistema Recipe. V letu 2008 je bila imenovana za vodjo projekta Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept. V okviru projekta so dokazali, da je aktivno izvajanje farmacevtskih intervencij farmakoekonomsko učinkovito, da vodi do prihrankov sredstev za izdana zdravila in izboljšanja kliničnih izidov zdravljenja. V letu 2009 je Helena uspešno zaključila specialistični študij iz lekarniške farmacije. Od leta 2007 je aktivna pri Mariborski podružnici Slovenskega farmacevtskega društva, štiri leta je bila tudi predsednica podružnice. Pod njenim vodstvom je podružnica v maju 2019 izpeljala prvo strokovno srečanje, ki so mu bile dodeljene licenčne točke za farmacevte, v maju 2020 pa ob izbruhu epidemije covid-19 prvo spletno strokovno srečanje. V Sekciji farmacevtov javnih lekarn je kot članica izvršnega in nadzornega odbora sekcije aktivno delovala od 2009 do 2021. Od aprila 2022 je vodja Delovne skupine za izdelavo kazalnikov kakovosti v javni lekarniški dejavnosti pri Lekarniški zbornici Slovenije. S svojim delom



Prejemnica Minařikovega priznanja 2023
Helena Pavšar, mag. farm., spec.

je Helena Pavšar kot lekarniška farmacevtka, mentorica dijakom, študentom in lekarniškimi farmacevtom, avtorica strokovnih prispevkov in predavateljica veliko prispevala k razvoju, napredku in ugledu lekarniške stroke, zato ji Slovensko farmacevtsko društvo podeljuje Minařikovo priznanje 2023.



Vojmir Urlep, predsednik OPDP, prejemnice Minařikovih priznanj 2023: Zrinka Abramovič, Karmen Bončina, Danila Hriberšek, Alenka Koritnik Dular, Helena Pavšar, in predsednik SFD Marko Anderluh.

PREJEMNICA MINAŘIKOVEGA ODLIČJA 2023 JELKA DOLINAR, MAGISTRA FARMACIJE

Jelka Dolinar je poklicno pot začela v Goriški lekarni leta 1980, čez tri leta je že postala upravnica lekarne v Mirnu. Delovanje Slovenskega farmacevtskega društva je najprej spoznala kot predsednica Primorske podružnice in članica izvršnega odbora društva v letih 1983 do 1985. Od septembra 1986 do svoje upokojitve leta 2019 je bila generalna sekretarka društva, s katerim je rasla in ki je raslo ter se razvijajo z njeno pomočjo in zaradi njene energije, vztrajnosti, vizije. Uspelo ji je ohraniti podporo odločevalcev, ki so s svojim delom in vplivom omogočili obstoj in vzdržno poslovanje društva tudi v najbolj kritičnih letih.

Jelka Dolinar je verjela, da so mediji, tiskani ali v e-obliki, pomemben element promocije stroke, zato je močno podpirala založniško dejavnost društva. Aktivno je sodelovala

pri pripravi in izdaji strokovnih knjig, priročnikov, znanstvenih monografij in brošur za laično javnost, biltena Farmakon ter periodične društvene revije Farmaceutski vestnik, ki ga je kot tehnična urednica urejala od leta 1988 do leta 2000. Zavedala se je, da sta rast in razvoj društva odvisna od članov, njihovega števila in društvenih aktivnosti, ki izpolnjujejo njihov strokovni in osebni interes.

V 33-ih letih njenega dela na Društvu se je povečalo število članov, ustanovile so se nove podružnice in sekcije. Prve večje investicije v začetku devetdesetih let, za katere se je zavzela Jelka Dolinar, so bile namenjene uvajanju računalniške podpore tako za potrebe založništva kot poslovanja in vodenja evidenc članov. Društvo je bilo ob Jelkini energičnosti in vedoželjnosti vedno korak naprej. Spletno stran za SFD je vzpostavila že leta 1999. Za nemoteno delovanje



Predsednik SFD Marko Anderluh in predsednik OPDP Vojmir Urlep podeljujeta in čestitata nagrajenki Jelki Dolinar





Prejemnici Minaříkovega priznanja 2023 Danila Hriberšek in Helena Pavšar s prejemnico Minaříkovega odličja 2023 Jelko Dolinar

društva je bila zelo pomembna selitev v lastne prostore, kar je bil zelo zahteven projekt, ki ga je vodila. Društvo se je leta 1994 včlanilo v svetovno organizacijo FIP in Evropsko federacijo farmacevtskih znanosti ter pridobilo pokroviteljstvo za organizacijo prvega Centralnoevropskega simpozija iz farmacevtske tehnologije. V dvajsetih letih se je zvrstilo kar šest takih simpozijev na različnih lokacijah po Sloveniji. Eden od mejnikov je bila tudi mednarodna konferenca iz klinične farmacije, ki je potekala maja 2002. Sledila je mednarodna konferenca iz farmacevtske kemije leta 2007 in 4. konferenca BBBB leta 2011.

Jelka je poznala pomen mednarodnega povezovanja in se veselila izzivov, povezanih z organizacijo mednarodnih dogodkov. Poleg vodenja poslovanja celotnega društva je nudila podporo tudi podružnicam in sekcijam pri organizaciji njihovih strokovnih prireditev ter sodelovala pri organizaciji vseh simpozijev ob redni letni skupščini, podpirala je dru-

žabne dogodke, kot so izleti, plesi, športne igre in martinovanja, ki člane društva še dodatno povežejo.

Sodelovanje Jelke Dolinar z različnimi javnimi ustanovami je temeljilo na medsebojnem zaupanju, bilo je uspešno in obojestransko koristno – z Lekarniško zbornico Slovenije, Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke, nekdanjim Zavodom za farmacijo in preizkušanje zdravil, predvsem pa s Fakulteto za farmacijo, ki ji je leta 2018 podelila priznanje za sodelovanje. Ne miruje niti kot upokojenka, saj ureja svojo spletno stran, piše članke, v Farmaceutskem vestniku je objavila izvorni znanstveni članek, vrtnari in kolesari, v okviru društva pa je aktivna kot članica Sekcije seniorjev pri SFD. Jelka Dolinar je pomembno prispevala k razvoju društva, k uveljavljanju farmacevtskega poklica doma in v tujini ter k uveljavljanju poslanstva in etičnih načel naše stroke, zato ji Slovensko farmacevtsko društvo v letu 2023 podeljuje Minaříkovo odličje.

GOVOR PREJEMNICE MINAŘIKOVEGA ODLIČJA

Jelka Dolinar



Spoštovani prof. Anderluh, mag. Urlep, drage kolegice in kolegi,

s hvaležnostjo sprejemam to visoko priznanje. Počaščena sem, da se lahko v imenu letošnjih prejemnic društvenih priznanj in v svojem osebni imenu zahvalim predlagateljem za pripravo predlogov, odboru za podeljevanje društvenih priznanj in izvršnemu odboru, ki nam je priznanja podelil.

Ko me je Ljubljanska podružnica prosila za soglasje h kandidaturi za podelitev odličja, sem sprva omahovala, kajti iskreno – nikoli si nisem domišljala, da sodim v družbo prejemnikov Minařikovega odličja, med tiste posameznike, ki so dejansko ustvarili slovensko farmacijo tako, kot jo imamo danes in na katero smo lahko ponosni.

Poznala sem večino izmed 47-ih dosedanjih prejemnikov odličja. Še več, z mnogimi sem tudi aktivno sodelovala, kratek čas, več let zapored, z nekaterimi celo dve desetletji. Zastavili so svoj prosti čas, energijo, ugled in vpliv za društvo. Brez njih jaz danes ne bi stala na tem odru in Društvo ne bi imelo istega pomena za slovensko farmacijo, kot ga ima danes.

To je bil tudi razlog, da sem sprejela kandidaturo za podelitev odličja. Z odličjem, ki ste mi ga podelili, se Slovensko farmacevtsko društvo postavlja ob bok farmacevtskim

ustanovam, ki predstavljajo steber slovenske farmacije: Fakulteta za farmacijo, lekarništvo, farmacevtska industrija in ostali.

To odličje razumem tudi kot priznanje številnim posameznikom, članom SFD, ki nikoli niso prejeli nobenega priznanja, mogoče niti zahvale, čeprav so s svojim delom in srčnostjo zaznamovali SFD in pustili sled v slovenski farmaciji. In teh posameznikov ni bilo malo.

V veliko zadovoljstvo mi je, da prejemam odličje v družbi s kolegicami, s katerimi me družijo najmanj en uspešen društveni dogodek. Danes večkrat omenjeno sodelovanje med strokovnjaki z različnih področij dela je bilo ključno za uspeh teh dogodkov.

Ne le raziskovalni projekti in dobre poslovne odločitve, tudi odnosi so gonilo razvoja. Odnosi so bili znotraj društva pogostokrat na preizkušnji, saj je v tako heterogeni skupnosti, kot je naša stroka, težko vedno doseči ravnovesje med različnimi strokovnimi interesi in ekonomskimi cilji. To je izziv, ki ostaja tudi prihodnjim rodovom, če bodo želeli ohraniti celovitost Društva. Osebno menim, da je vredno!

Veseli me, da bomo na neformalni ravni imeli priložnost te odnose še okrepiti in nadgraditi že nocoj po tej prireditvi.

Hvala za pozornost in lep večer še naprej vam želim!

MINAŘIKOVO ODLIČJE

Najvišje priznanje, ki ga podeljuje Slovensko farmacevtsko društvo najbolj zaslužnim članom, je poimenovano po zgodovinarju farmacije Francu Minařiku. V 11. členu Pravidnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva je zapisano, da Minařikovo odličje sestavljajo:

- umetniško delo, ki simbolno ponazarja farmacijo, ter
- listina s podatki o podeljevalcu in prejemniku Minařikovega odličja ter besedilom, ki označuje izrek odličja.

Ker je zmanjkalo skulptur oz. umetniških del, ki so predstavljale Minařikovo odličje v prejšnjih letih, je bilo potrebno naročiti izdelavo novih. Ob sodelovanju dveh generacij ustvarjalcev, gospoda Maja Klemenčiča in gospe Maje Zaplotnik, je v letu 2023 nastalo stekleno Minařikovo odličje, o katerem je umetnica Maja Zaplotnik zapisala: »Pri idejni zasnovi in kasnejši izdelavi steklenega Minařikovega odličja je bilo moje osnovno vodilo vključitev motiva možnarja oziroma terilnice, ki je prepoznavni simbol farmacije in je bila

stoletja najpomembnejši pripomoček za delo v lekarni. Sam motiv je izrisal g. Klemenčič, sama pa sem ga v zlati podobi umestila v krožno stekleno formo. Terilnice so v preteklosti izdelovali iz različnih materialov, pogosto pa iz kovin, zato sta osrednji motiv in napis aplicirana s pozlato, kar odličju doprinese tudi ščep žlahtnosti. Terilnica je v osnovi okrogla, tako je bila krožna oblika odličja najbolj smiselna izbira. Krog kot eden temeljnih simbolov predstavlja celovitost, popolnost in je znamenje harmonije. Predstavlja ciklično gibanje oziroma vrtenje tako kot se krožno vrti pestilo v terilnici. Dinamiko pa sem vnesla tudi s stiliziranimi organskimi linijami, ki so reliefno izdelane na levem obodu odličja in težijo proti centru, torej k motivu. Začetki farmacije segajo v pradavnino in imajo svoje temelje vsekakor v naravi, od koder sicer črпам navdih za svoje ustvarjanje, zato sem želela vključiti tudi ta pomembni del v celostno podobo. Odličje je unikatno in ročno izdelano iz kristalnega stekla s tehniko taljenja stekla.«



SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTSKIH TEHNIKOV SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA NA ROGLI

Slavica Ozmec

Rogla se je prebujala v petkovo jutro, ko je bilo v hotelu Planja že precej živahno. Treba je bilo urediti še zadnje podrobnosti, da se tradicionalni Simpozij farmacevtskih tehnikov ob občnem zboru, ki že vrsto let poteka zadnji vikend v maju, lahko začne.

Priprave na simpozij se sicer začnejo že veliko prej. Treba je izbrati pravo temo, ki bo zanimiva za čim širši krog slušateljev – farmacevtskih tehnikov, da bodo lahko nova znanja čim bolj koristno uporabili pri svojem delu. Treba je najti predavatelje, ki bodo izbrano temo predstavili čim bolj

zanimivo. Tako je padla odločitev, da bo tema letošnjega simpozija samozdravljenje bolečine v mišicah in sklepih. Bolečina, takšna ali drugačna, je situacija, s katero se je verjetno že srečal vsak izmed nas.

Da bi bolečino v mišicah in sklepih kar najbolje razumeli, je doc. dr. Nataša Kos, dr. med. spec., v uvodnem predavanju predstavila mišično-kostni sistem, njegovo sestavo, delovanje in bolezni oz. vzroke za pojav bolečine. Na nekatere vzroke bolečine lahko vplivamo sami, na druge nimamo vpliva. V samozdravljenju bolečin v hrbtenici, ki je najpo-



Organizatorji simpozija Sekcije farmacevtskih tehnikov na Rogli, maj 2023





Kakovost predavanj dokazuje nabito polna dvorana

gostejša bolečina gibalnega sistema, pomagajo tudi nefarmakološki ukrepi. Tako si lahko s pravilno držo, sprostitvenimi tehnikami in izogibanjem prekomernim obremenitvam izboljšamo svoje počutje.

Mag. Liljana Zwitter Čop, mag. farm., spec., je v svojem predavanju osvetlila pomembno vlogo farmacevtskih delavcev pri zavzetosti zdravljenja z zdravili, ki pri nas predstavlja precejšen problem, vzroki pa so različni. Le polovica bolnikov zdravila jemlje pravilno, kar je vsekakor izziv, ki zahteva aktivno vlogo farmacevtskih delavcev pri svetovanju in ozaveščanju pacientov.

Po satelitskih temah o prehranskih izzivih v posameznih obdobjih leta smo z zanimanjem prisluhnili dipl. fizioterapevki Katji Gaber Vodopivec o držki telesa, ki je najmočnejše neverbalno sporočilo, ter kako jo iz sovražnice narediti prijateljico. Tudi tako, da v telefon gledamo čimbolj naravnost ... Predavanje je predavateljica razgibala z dvema kratkima, koristnima vložkoma razgibavanja za vse prisotne v dvorani.

Ana Skerlovnik, mag. farm., je predstavila lokalno zdravljenje bolečin v mišicah in sklepih z zdravili brez recepta, ki je priljubljen način samozdravljenja bolečine, saj omogoča ciljno delovanje in zmanjšuje tveganje za neželene učinke. Na voljo so različni pripravki, pomembno pa je upoštevati navodila in pripravke pravilno uporabljati.

Strokovni del simpozija na temo samozdravljenja bolečin v mišicah in sklepih se je zaključil s predavanjem Astrid Strgaršek, mag. farm., spec., o sistemskem zdravljenju bolečine, kako svetovati pacientu in na kaj moramo biti pozorni. Poudarila je pomembne vidike svetovanja glede

izbire zdravil – sočasne bolezni, interakcije in neželene učinke.

Verjamem, da je vsak od nas slišal nekaj novega, zanimivega, mogoče že pozabljenega, kar bo s pridom uporabljal pri svojem vsakodnevnom delu in svetovanju.

Sledilo je še predavanje Bojane Košnik Čuk, priznane strokovnjakinje za kulturo vedenja in poslovni bonton z naslovom *Sodobna komunikacija in kultura vedenja v službi in doma*. Govorila je o bontonu in pravilnem obnašanju za mizo. Dve demonstratorki za pogrnjeno mizo sta vse povedano prikazali, se obnašali po bontonu, poslušalci v dvorani pa so ves čas sodelovali s komentarji, vprašanji in verjetno vsak pri sebi, če že ne na glas, razmišljali, kaj delamo prav in kaj je tisto, kar ni čisto po trenutno veljavnem bontonu.

Sobota je prinesla tudi redni, letos volilni, občni zbor Sekcije farmacevtskih tehnikov. Naše gostje so bile kolegice iz hrvaškega in srbskega društva farmacevtskih tehnikov, s katerimi sodelujemo že vrsto let. Z nekaj besedami so pozdravile prisotne.

Svoj mandat je zaključila večina članic izvršnega in nadzornega odbora naše sekcije, prav tako je svoj zadnji mandat zaključila predsednica Sekcije farmacevtskih tehnikov, Karmen Grom. Verjamemo, da smo bili v teh letih uspešni, da smo delali dobro in v dobrobit farmacevtskih tehnikov. Velika hvala vsem, ki so nas pri delu spremljali, nas vzpodbujali, pomagali in bili v podporo.

Simpozij je bil najštevilčnejši doslej, kar potrjuje njegovo priljubljenost in pomembnost. Novemu vodstvu smo zaželeli uspešno delo ter – nasvidenje prihodnje leto na Rogli!



Nova predsednica Sekcije farmacevtskih tehnikov Monika Vesel čestita dolgoletni predsednici Karmen Grom za njeno uspešno vodenje sekcije

PREDSTAVITEV KNJIGE ZGODOVINA ZDRAVSTVA IN MEDICINE NA SLOVENSKEM – MONOGRAFIJA V 4 KNJIGAH

Tjaša Debelak, mag. farm.¹
prof. dr. Borut Božič, mag. farm.^{2,3}

¹ Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije,
Zaloška cesta 7a, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Aškerčeva 7, Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center,
Klinični oddelek za revmatologijo,
Vodnikova 62, Ljubljana

»Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem« avtorice zdravnice in zgodovinarke medicine prof. dr. Zvonke Zupanič Slavec, predstojnice Inštituta za zgodovino medicine Medicinske fakultete v Ljubljani, je pregledno delo o razvoju zdravstva, medicine, nege in farmacije. Sistematično prikazuje dosežke domačih strokovnjakov in ustanov, hkrati pa zdravstvo, medicino in farmacijo čvrsto vpenja v mednarodni prostor. Trije deli monografije so že izšli, zgodovinski pregled bo sklenil četrti del. Skupno bo obsegala okoli 2500 knjižnih strani formata A4, več tisoč referenc in okoli 6000 slikovnih prilog. Pri besedilih o farmaciji se je izjemno angažirala Sekcija za zgodovino farmacije SFD. V vlogi recenzentov sta sodelovala profesorja s Fakultete za farmacijo.

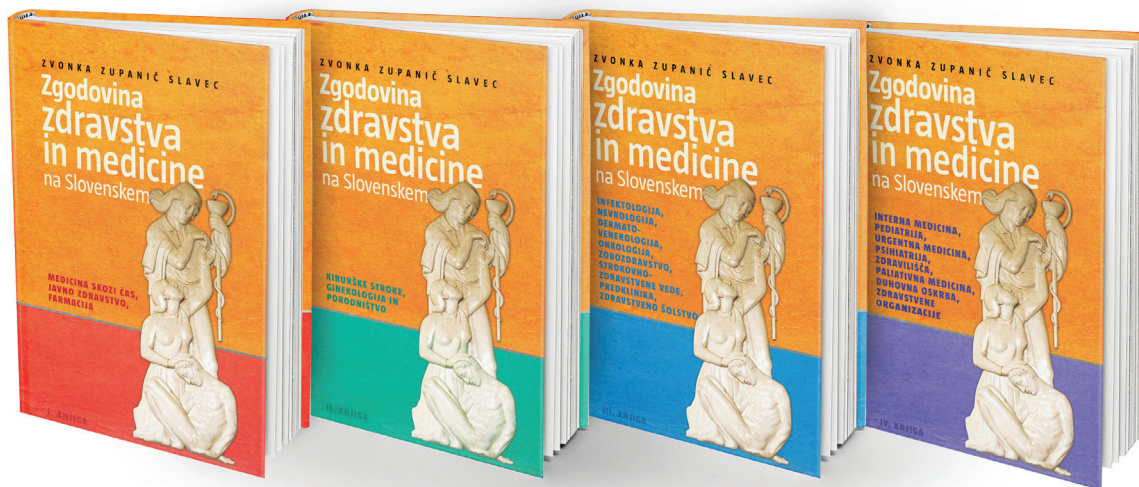
V monografiji je izražena vpetost farmacije v zdravstvene sisteme in zgodovinska vloga farmacevta kot gospodarja zdravil. Farmacevti s svojim znanjem in v sodelovanju z drugimi zdravstvenimi delavci in regulatornimi organi skrbimo, da so pacienti deležni kakovostnih in učinkovitih zdravil in ustrezne strokovne podpore. Monografija, ki je pred nami, dokazuje, da sta zavedanje o tem skupnem delovanju in samo skupno delovanje v slovenskem prostoru obstajala celo 20. stoletje.

V štirih knjigah »Zgodovine zdravstva na Slovenskem« se pregledno sprehodimo od pradavnine do sodobnega časa, spoznamo dogodke in mejnike v svetu in na Slovenskem in si z bogatim slikovnim gradivom sestavimo sliko laboratorijev, ambulant, operacijskih dvoran, bolnišničnih sob, lekarn, bolnišnic, zdravilišč, izobraževalnih ustanov in obrazov, ki so predstavljeni v besedilu.

Prva knjiga s podnaslovom »Medicina skozi čas, javno zdravstvo, farmacija« opisuje začetke medicine in zdravstva. Prikazani so začetki samostanskih lekarn na Slovenskem, ljudsko zdravilstvo in zeliščarstvo ter terezijanske zdravstvene reforme, ki so privedle do celovitega avstroogrskega zdravstvenega zakona. Opisani so tudi razlogi pojava homeopatije kot upora šablonskemu obravnavanju bolnika in neučinkovitosti takratne farmakoterapije. Pomemben sestavni del knjige je preskrba zdravstva in prebivalstva z zdravili, kjer je popisani razvoj lekarništva, vele-drogerij, farmacevtske industrije, zastopstev tujih proizvajalcev zdravil, zagotavljanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti pri preskrbi z zdravili. Predstavljeni so tudi pomniki medicinske in farmacevtske preteklosti s svojimi zbirkami ter najvidnejše osebnosti na področju farmacije. V drugem delu monografije s podnaslovom »Kirurške stroke, ginekologija in porodništvo« je popisani razvoj operativnih medicinskih strok, otorinolaringologije, ortopedije ter ginekologije in porodništva, anesteziologije, transplantacijske medicine in radiologije. V razvoju transfuzijske medicine je predstavljen razvoj posebnih skupin zdravil naprednega zdravljenja. Popisan je tudi razvoj nuklearne medicine, multidisciplinarne stroke, ki pri diagnostiki in zdravljenju uporablja radioaktivne izotope, vgrajene v dostavne sisteme, in tako povezuje farmacevtsko tehnologijo, klinično biokemijo in jedrsko fiziko v radiofarmaciji s klasičnimi medicinskimi vedami in klinično farmacijo. Ne smemo pozabiti tudi na rehabilitacijsko medicino, katere pomemben sestavni del so medicinski pripomočki.

V tretjem delu monografije s podnaslovom »Infektologija, nevrologija, onkologija, dermatovenerologija, zobozdravstvo, strokovno-zdravstvene vede, predklinične vede, zdravstveno šolstvo« je prikazana laboratorijsko diagno-





stična dejavnost, vključno s klinično biokemijo, katere pomemben del smo farmacevti. Analiza ob koncu 20. stoletja je pokazala, da se sicer samo 1–2 % farmacevtov zaposli na področju laboratorijske medicine, medtem ko je kar 40 % specialistov medicinske biokemije, torej nosilcev dejavnosti, farmacevtov. V poglavju o razvoju zdravstvenega šolstva je prikazana izobraževalna dejavnost na področju farmacije, tako v srednjih šolah z najstarejšim programom farmacevtski tehnik na Srednji šoli za farmacijo, kozmetiko in zdravstvo kot na Fakulteti za farmacijo v vseh njenih pojavnih oblikah zadnjih 60 let s programi na področju farmacije in laboratorijske diagnostike.

Zadnji, četrti del monografije nosi podnaslov »Interna medicina, pediatrija, urgentna medicina, psihiatrija, zdraviliška medicina«. Farmacevtom bo zanimivo zlasti poglavje o klinični toksikologiji, pa tudi druga poglavja iz interne medicine (kardiologija, hipertenzijologija, angiologija, intenzivna interna medicina, pulmologija, gastroenterologija, endokrinologija, nefrologija, revmatologija, hematologija, klinična genetika in geriatrija), obsežno pediatrično poglavje in razvoj psihiatrije. Knjižna vsebina bo obsegala tudi paliativno medicino, pri kateri je farmacevt pomemben del tima obravnave pacienta, duhovno oskrbo bolnikov, zdraviliško medicino in razvoj osrednjih slovenskih zdravstvenih ustanov.

Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem je žlahten prispevek k slovenski strokovni zgodovini in stanovski tradiciji, ogledalo strokovni in socialni zrelosti naše družbe prejšnjega stoletja, ki je tudi v tem stoletju ne smemo pozabiti, ampak jo moramo nadgrajevati. Skozi celotno zgodovino je prisotno povezovanje različnih področij zdravstva. Kljub različnim vlogam, ki jih imamo zdravstveni delavci v belih, zelenih, modrih uniformah ali brez njih, je naš skupni cilj usmerjen v zdravje. Monografijo toplo priporočamo na seznam obvezne strokovne literature vsakega farmacevta, ne glede na ožje delovno mesto.

Prvi dve knjigi sta izšli pri Slovenski matici in Znanstvenem društvu za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije v letih 2017 in 2018, tretja leta 2022 pri Celjski Mohorjevi družbi in Znanstvenem društvu za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, enako velja za četrto, ki je pred izidom.

Naročilo po ceni 49 €/kom za prvo in drugo knjigo ter 89,90 €/kom za tretjo knjigo je možno na naslednjem naslovu: Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, Zaloška 7a, 1000 Ljubljana; e-naslov: zgodovina.medicine@gmail.com; telefon: 030 700 617. Knjige lahko prelistate na spletni povezavi: <https://www.mf.uni-lj.si/izm/raziskovanje>.



NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

DAN OČARLJIVIH RASTLIN 2023

asist. dr. Petra Ratajc, univ. dipl. biol.

Dan očarljivih rastlin (*Fascination of Plants Day*) je mednarodni dogodek, ko se v dneh okoli 18. maja univerze, šole, botanični vrtovi, muzeji pa tudi gledališča, kavarne, trgi in parki po svetu spremenijo v živahne točke druženja, kjer otroci in odrasli na zanimiv in zabaven način spoznavajo rastline, njihovo rast in razvoj, pomembnost ekoloških dejavnikov, pomen in načine ohranjanja biodiverzitete, uporabo v kmetijstvu, prehrani, farmaciji in tudi v vsakdanjem življenju. Čeprav je v ospredju poudarek na znanosti in izobraževanju, se v dogodek vključuje tudi umetnost, saj so rastline od nekdanj vir navdiha in predmet občudovanja. Letos je Dan očarljivih rastlin v Sloveniji potekal že desetič. V organizaciji Slovenskega društva za biologijo rastlin, Nacionalnega inštituta za biologijo in Biotehniške fakultete Univerze v Ljubljani se je v petek, 26. maja, v Biološkem središču v Ljubljani odvil pester dan, na katerem so sodelovale fakultete Univerze v Ljubljani, Univerze v Mariboru, Univerze na Primorskem in Univerze v Novi Gorici ter druge inštitucije, ki se ukvarjajo z raziskavami rastlin.



Več kot 1300 osnovnošolcev je lahko obiskalo 34 stojnic, na katerih so preko praktičnih prikazov, delavnic in kvizov proučevali rastline od zunaj in znotraj, spoznavali posebnosti različnih skupin rastlin, odkrivali očem skrite procese iz rastlinskega vsakdana in različne načine komunikacije med rastlinami in živalmi, se učili načrtovanja vrtov in od blizu opazovali pridelovanje solate brez prsti. Da je čutilo voha v zadnjih letih prišlo v ospredje, je bilo opazno tudi na tem dogodku, saj so učenci na kar nekaj stojnicah morali aktivirati svoje vohalne celice.



Dogodka se je udeležila tudi Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani. Skoraj 300 osnovnošolcev, ki je obiskalo našo stojnico, se je preizkusilo v prepoznavanju zdravilnih rastlin in njihovih eteričnih olj. Pri aktivnostih so sodelovali študenti 3. letnika farmacije, še polni znanj predmeta farmakognozije.

Izziv, ki smo ga pripravili udeležencem, je bilo prepoznavanje 7 rastlin, ki so značilne za naše okolje, od tega dveh strupenih (šmarnica in jesenski podlesek). Učenci so naj-





bolje prepoznali (poprovo) meto, lipo in (ozkolistni) trpotec. Prava kamilica je mnoge zavedla, prepoznali so jo kot marjetico ali ivanjščico, rman pa so nekateri zamenjali za bezeg. Največ težav so imeli udeleženci s samostojnim prepoznavanjem arnike in šentjanževke. Pogost odgovor pri šmarnici je bil zvonček ali kronica, jesenski podlesek pa so označili za žafran.

Pri prepoznavanju vonjev eteričnih olj so bili udeleženci bolj soglasni, saj se z vonji pomaranče, sivke in poprove mete pogosto srečujejo. Zanimalo nas je, kateri od teh vonjev jim je bil najbolj všeč, in pričakovano je večina odgovorila, da vonj pomaranče. Več kot polovica učencev je povedala, da uporabljajo eterična olja tudi doma. Opazili smo zanimivo razliko v izbiri najljubšega vonja predstavljenih eteričnih olj. Skupina, ki je pogosteje izpostavljena eteričnim oljem, je v primerjavi z neuporabniki manjkrat izbrala splošno priljubljeni vonj pomaranče in večkrat obkrožila vonj sivke in poprove mete.

RAZISKOVANJE TERAPEVTSKEGA POTENCIALA PSIHOAKTIVNIH SNOVI IN EVROPSKA REGULATIVA

Črt Krebs

V preteklem desetletju je področje uporabe psihoaktivnih snovi v klinične namene za zdravljenje duševnih motenj doživelo renesanso. Govorimo predvsem o spojinah, ki izkazujejo učinke preko agonističnega delovanja na receptor

5-HT_{2A}, to so predvsem psilocibin, ki je prekurzor psilocina, N,N-dimetiltriptamin (DMT), meskalin in dietilamid lizergične kisline (LSD). Delovanje tovrstnih snovi privede do spremenjene zavesti, halucinacij ter občutka, ki ga pogosto opišemo kot transcendenco.

Ker duševne motnje prizadenejo vsakega šestega Evropejca, strokovnjaki poudarjajo, da potrebujemo nove učinkovite, varne in dostopne terapije predvsem takrat, ko klasični farmakološki pristopi odpovedo. Kljub obetavnemu napredku v preteklih letih pa se moramo zavedati, da smo še daleč od celovitega, varnega ter popolnega pristopa zdravljenja s psihotiki.

Glavno težavo trenutno predstavlja metodologija kliničnih raziskav, saj je težko zadostiti pogojem dvojno slepe klinične raziskave. Preiskovanci ter preiskovalci namreč lahko ločijo, kdaj je bil odmerjen placebo ter kdaj psihoaktivna učinkovina. Ključnega pomena sta tudi določitev optimalnih individualnih odmerkov, saj prihaja do razlik med posamezniki na račun metabolizma, ter določitev interakcij z učinkovinami. Poleg tega nimamo podrobnih podatkov o dolgoročnih zdravstvenih izidih; kadar vrednotimo koristi in tveganja danega terapevtskega pristopa, pogosto upoštevamo tudi vpliv na dolgoročno zdravje.

Hkrati se je smiselno dotakniti klasifikacije Združenih narodov, ki regulira prej naštetih snovi. Te trenutno spadajo pod psihotropne snovi razreda 1 (*schedule I drugs*). Dana klasifikacija definira razred 1 kot snovi, ki imajo visoko zasvojljivost ter majhno ali ničelno terapevtsko vrednost. Toda kot rezultat znanstvenih dognanj danes vemo, da to ne drži več v celoti. Poudariti velja, da tovrstno klasificiranje pogosto predstavlja težavo pri dostopnosti, omejitvah pri izvajanju ter financiranju (kliničnih) raziskav.

Vseh zgoraj naštetih problematik se EMA že zaveda in nudi podporo pri njihovem reševanju. Predvsem gre za ustanovitve delovnih skupin, namenjanje sredstev za financiranje raziskav, uporabo regulatornih teles, npr. mreže za vrednotenje zdravstvenih tehnologij (*European Network for Health Technology Assessment*, EUnetHTA), ter pomoč pri birokratskih izzivih.

Uporaba psihoaktivnih snovi predstavlja novo terapevtsko področje, vendar potrebujemo dovolj velik nabor kakovostnih kliničnih raziskav, ki bodo tlakovale pot, da slednje postane vsakdanja klinična praksa.

Vir:

1. Butlen-Ducuing F, McCulloch DE, Haberkamp M, Mattila T, Balkowiec-Iskra E, Aislaitner G, Balabanov P, Lundberg J, Stenbæk DS, Elferink A, Knudsen GM, Thirstrup S. The therapeutic potential of psychedelics: the European regulatory perspective. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):714-716.



FDA JE ODOBRILO PRVO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE VZNEMIRJENOSTI, POVEZANE Z DEMENCO PRI ALZHEIMERJEVI BOLEZNI

Špela Trop

Demenca je kronična in napredujoča nevrološka bolezen, katere vzrok je največkrat Alzheimerjeva bolezen. Vznemirjenost kot simptom demence je kompleksna, stresna in vztrajna težava oskrbovalcev bolnikov. Prepoznamo jo v simptomih, kot je nemir, lahko pa tudi v verbalni in fizični agresivnosti.

Kot prvo zdravilo za zdravljenje vznemirjenosti je FDA odobrila zdravilo Rexulti z zdravilno učinkovino breksipirazolom v obliki tablet za peroralno uporabo. Uporabo so potrdili v dveh 12-tedenskih raziskavah. Raziskavi sta bili randomizirani, dvojno slepi in kontrolirani s placebom. Vsi bolniki, stari od 51 do 90 let, so imeli potrjeno Alzheimerjevo bolezen in 5 do 22 točk na kratkem preskusu spoznavnih sposobnosti (*mini-mental state examination*).

V prvi raziskavi so preskušanci prejeli 1 do 2 mg, v drugi raziskavi pa 2 do 3 mg odmerka učinkovine. Uspešnost zdravila so merili dvanajsti teden s testom CMAI (*Cohen-Mansfield agitation inventory*), ki so ga izpolnili oskrbovalci bolnikov. Pri bolnikih, ki so prejeli 2 do 3 mg učinkovine, so rezultati pokazali klinično pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom. Priporočeni dnevni odmerek za bolnike v prvih sedmih dneh je 0,5 mg enkrat na dan, osmi dan jemanja odmerka povečamo na 1 mg enkrat na dan, končni odmerek, 2 mg enkrat na dan, pa dosežemo po štirinajstih dneh jemanja zdravila Rexulti. Maksimalni odmerek, ki ga bolnik lahko zaužije, je 3 mg enkrat na dan.

Pokazali so se tudi neželeni učinki zdravila. Med najpogostejšimi so bili glavobol, vrtoglavica, vnetje urinarnega trakta in motnje spanja. Bolniki, ki se zdravijo z antipsihotičnimi zdravili, pa imajo ob hkratnem jemanju Rexultija povečano tveganje za smrt.

Vir:

1. FDA, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-agitation-symptoms-associated-dementia-due-alzheimers-disease>, 11. 5. 2023.

PRVO CEPIVO ZA ZAŠČITO STAREJŠIH ODRASLIH PRED OKUŽBO Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM

Zala Golčer

EMA je 26. aprila 2023 je podala pozitivno mnenje in priporočila izdajo dovoljenja za promet v Evropski uniji za cepivo Arexvy – prvo cepivo za aktivno imunizacijo, namenjeno zaščititi in preprečevanju virusnih okužb spodnjih dihal pri odraslih, starih 60 let ali več, ki jih povzročata respiratorni sincicijski virus (RSV). RSV spada med zelo nalezljive viruse, prizadene dihala in v običajnih primerih povzročata blage, prehladu podobne znake in simptome. Večina bolnikov okreva v enem do dveh tednih, pri nekaterih, zlasti pri starejših in tistih s pridruženimi boleznimi ter oslabljenim imunskim sistemom, pa se lahko pojavi težja oblika okužbe, ki vodi v razvoj virusne pljučnice. Po zadnjih podatkih naj bi RSV vsako leto pri Evropejcih, starih 65 let ali več, povzročil približno 250.000 hospitalizacij in 17.000 smrti v bolnišnicah.

Cepivo Arexvy proizvajalca GlaxoSmithKline (GSK) vsebuje rekombinantni na RSV specifični antigen glikoprotein F (RSVPreF3). Cepivu je dodan tudi adjuvans, snov, ki pomaga okrepiti imunski odziv na cepivo. Mnenje Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini pri EMI temelji na podatkih iz randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave, ki je vključevala 25.000 posameznikov. Cepivo je statistično značilno zmanjšalo tveganje za razvoj z RSV povzročenih virusnih okužb spodnjih dihal za 82,6 %. EMA bo svoje priporočilo posredovala Evropski komisiji, ki bo nato izdala končno odločitev o dovoljenju za promet, predvideno v juliju 2023. Nekaj dni kasneje, 3. 5. 2023, je tudi FDA odobrila uporabo cepiva proti RSV – Arexvy v ZDA. Po odobritvi in izdaji priporočila za uporabo še s strani Ameriškega centra za nadzor in preprečevanje bolezni bo cepivo predvidoma v ZDA na voljo v jeseni 2023.

Po šestdesetih letih znanstvenih prizadevanj je svet dobil prvo cepivo za zaščito pred RSV, kar je pomemben dosežek na področju javnega zdravja.

Viri:

1. EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-older-adults-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>, 26. 4. 2023
2. EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/arexvy>, dostop: 8. 6. 2023
3. FDA, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>, 3. 5. 2023

CEPIVO PROTI RAKU DOJKE

Samo Urdih, mag. farm.

V novembru 2022 so v reviji *JAMA Oncology* objavili izsledke prve faze nerandomizirane klinične raziskave s 66 pacientkami v napredovali fazi HER-2 pozitivnega raka dojke. Namen raziskave je bil določiti varnost in odziv imunskega sistema pri aplikaciji cepiva na osnovi plazmidne DNA. Posebna gensko spremenjena plazmidna DNA, ki kodira specifični del receptorja HER-2, naj bi povečala število specifičnih celic T1. Podoben imunski odziv se zgodi tudi pri terapiji s trastuzumabom. Težava pri uveljavljenih terapijah je izguba učinka na imunski sistem v daljšem časovnem obdobju po prekinitvi zdravljenja s tarčnim zdravilom.

Preskušali so tri različne jakosti cepiva (10 µg, 100 µg in 500 µg), ki so ga prejele pacientke v razmaku enega meseca. Skupaj s cepivom so jim aplicirali tudi imunski ojačevalec (GM-CSF). Meritve števila specifičnih celic T1 so nato opravili večkrat v obdobju desetih let in ugotovili, da je imel srednji odmerek največji učinek na število monocitov v periferni krvi. Potrdili so varnost, saj so zaznali le blage neželene učinke cepiva. Moramo pa se zavedati, da gre za nerandomizirano klinično raziskavo prve faze, ki ni vrednotila rasti rakavih celic, temveč je spremljala le odziv imunskega sistema.

Druga faza kliničnega preskušanja že poteka in bo bolje osvetlila mehanizme delovanja cepiva.

Vir:

1. Disis MLN, Guthrie KA, Liu Y, Coveler AL, Higgins DM, Childs JS, Dang Y, Salazar LG. Safety and Outcomes of a Plasmid DNA Vaccine Encoding the ERBB2 Intracellular Domain in Patients With Advanced-Stage ERBB2-Positive Breast Cancer: A Phase 1 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Jan 1;9(1):71-78.

REVOLUCIJA V FARMACIJI – UPORABA UMETNE INTELIGENCE

Leonora Prestreši

V zadnjih letih je uporaba umetne inteligence doživela zanimanje in izjemno rast v različnih panogah. Predstavlja potencial za revolucioniranje vseh področij, med njimi tudi farmacije. Opazen je znaten porast zanimanja za uporabo

tehnologije umetne inteligence pri analizi in razlagi področij, kot so odkrivanje učinkovin, oblikovanje novih farmacevtskih oblik, polifarmakologija in bolnišnična farmacija.

V farmaciji umetna inteligenca in njena uporaba za odkrivanje učinkovin dosega pomembne mejnike, kot so odkrivanje z umetno inteligenco zasnovanih molekul učinkovin, ki so že bile vključene v klinična preskušanja pri ljudeh, napoved večjega števila proteinov v človeškem genomu, *in silico* ustvarjena protitelesa ter prvo zdravilo sirota, ki ga je FDA potrdila za globalna klinična preskušanja.

Umetne inteligence v farmaciji ne uporabljamo zgolj v namene snovanja molekul, ki trenutno še ne obstajajo. To orodje revolucionizira skoraj vsako fazo procesa odkrivanja zdravil. Umetna inteligenca se uči na obsežnih podatkovnih nizih, ki vključujejo npr. podatke o fenotipu, povezavah z boleznimi, kliničnih preskušanjih, patentih, publikacijah in drugih virih, da bi razumeli mehanizme bolezni in identificiral nove gene ali proteine, na katere bi ciljali v boju proti boleznim. Uporabljamo jo tudi za zmanjšanje potrebe po fizičnem testiranju kandidatnih zdravil s pomočjo natančnih molekulskih simulacij, ki jih izvajajo v računalniškem okolju (*in silico*), kar zmanjšuje stroške na račun tradicionalnih metod.

Če se bo uporaba umetne inteligence še naprej tako uspešno razvijala, bo le vprašanje časa, preden zdravila, ki jih jemljemo, ne bodo več snovali le ljudje, temveč tudi stroji. Z umetno inteligenco vodeno odkrivanje zdravil ima ogromen potencial za povečevanje dostopnosti zdravil in zdravljenje danes neozdravljivih bolezni. Kljub vsemu pa odpira tudi vrsto vprašanj, kot so zlorabe tehnologije in zagotovitev varnosti ter učinkovitosti zdravil. Na nas leži odgovornost, ali bomo dobro izkoristili priložnost in nadgradili naše obstoječe znanje ali pa se bomo oklepali tradicionalnih metod. V naših rokah je moč oblikovati pot napredka v farmaciji in reševati življenja.

Vira:

1. Raza MA, Aziz S, Noreen M, Saeed A, Anjum I, Ahmed M, Raza SM. Artificial Intelligence (AI) in Pharmacy: An Overview of Innovations. *Innov Pharm.* 2022 Dec 12;13(2):10.24926/ijp.v13i2.4839;
2. Harvard Law School, <https://blog.petrieflom.law.harvard.edu/2023/03/20/how-artificial-intelligence-is-revolutionizing-drug-discovery/>, 20. 3. 2023



Če še niste, je zadnji čas, da aktivirate svoje pohodne čevlje,
saj vas **Gorenjska podružnica SFD** v sklopu projekta



vabi na tradicionalno druženje, ki bo
v **soboto, 16. septembra 2023.**

Letos bomo ob spoznavanju gorskih rastlin osvajali
Ratitovec.

Zasledujte podrobnosti, da vam ne pobegnejo.



V PRIMERU SLABEGA VREMENA POHOD ODPADE.

sponzor dogodka:



19.

dan slovenskih lekarn
26. september 2023



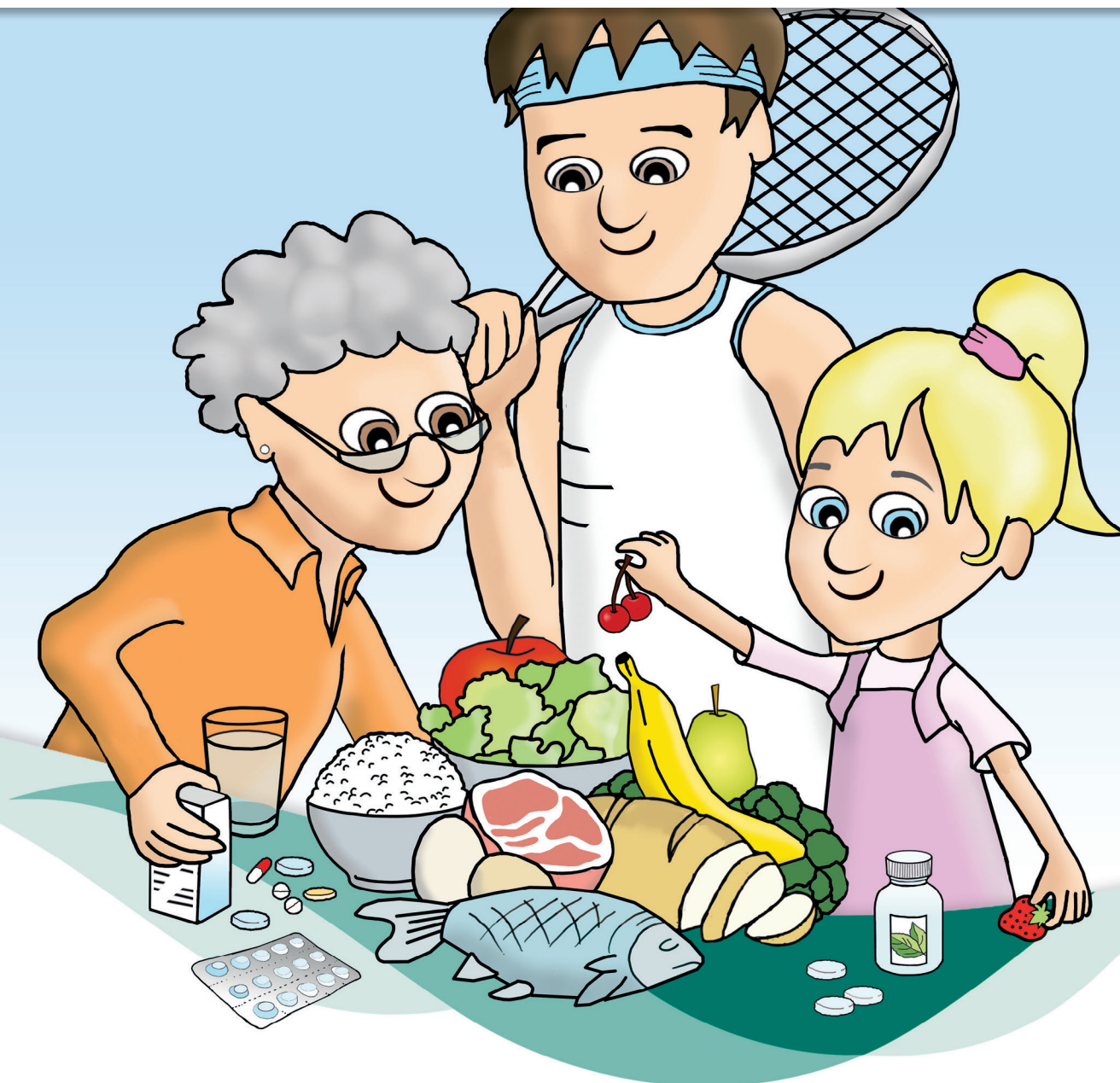
KEMOFARMACIJA



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE



SALUS



O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL PREHRANA IN ZDRAVILA



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

NAPOVEDNIK DOGODKOV SFD

FARMAHRIBI, 16. september 2023

19. DAN SLOVENSКИH LEKARN, 26. september 2023

21. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn SFD bo 17. oktobra 2023 v Ljubljani
DEBELOST, VZROK IN POSLEDICA ZDRAVSTVENIH TEŽAV






Dolenjska, Posavska in Pomurska podružnica oktobra 2023 vabijo člane SFD
na MARTINOVANJE v jugovzhodnem delu Slovenije

Simpozij bolnišničnih farmacevtov SFD bo 7. novembra 2023 v Ljubljani
ASEPTIČNA PRIPRAVA ZDRAVIL včeraj, danes, jutri

Napovedujemo tudi jesenski homeopatski simpozij, ki bo predvidoma 7. oktobra 2023.

AKTUALNO

Na spletni strani <https://www.sfd.si/strokovne-vsebine/>
so na voljo naslednja videopredavanja:

-  POMEMBNE NOVOSTI NA PODROČJU MEDICINSKIH PRIPOMOČKOV
(1 licenčna točka)
-  POMEN POROČANJA O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL
(1 licenčna točka)
-  PRIJAZNOST V KOMUNIKACIJI – JUNAŠTVO ALI STRAHOPETNOST?
(1 licenčna točka)
-  DOBRA URA RETORIKE (2 licenčni točki)
-  KLINIČNA PARENTERALNA PREHRANA – VSE, KAR MORA VEDETI FARMACEVT
(ogled brez licenčnih točk)



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Obveščamo vas, da pripravljamo novo znanstveno monografijo na temo sodobnih tarčnih zdravil. Pri pripravi te publikacije so v okviru Slovenskega farmacevtskega društva združili moči vrhunski pedagogi in raziskovalci s Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani, strokovnjaki za področje farmacevtske kemije (sintezne tarčne učinkovine) in farmacevtske biotehnologije (monoklonska protitelesa).

Uredniki knjige so:

Izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm., prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.
in prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Knjiga bo izšla predvidoma konec leta 2023.





MINERALI, VITAMINI in druge izbrane snovi

K^+

Zn^{2+}

Fe^{2+}

Mg^{2+}

Ca^{2+}

Uredniki
Lucija Peterlin Mašič,
Aleš Obreza,
Tomaž Vovk



Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

