



FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 3

OSREDNJA TEMA:
ZDRAVSTVENA PISMENOST
IN BREŽŠIVNA SKRB



REŠITE PREBAVNE MOTNJE VZEMITE LINEX® FORTE



član skupine Sandoz

www.lek.si | Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Linex Forte trde kapsule

SESTAVA: Ena trda kapsula vsebuje najmanj 2×10^8 kolonijских enot liofiliziranih mlečnokislinskih bakterij. Bakteriji *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) in *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) sta v razmerju 1:1. Pomožne snovi z znanim učinkom: brezvodna glukoza in oligofruktoza (glukoza, fruktoza, saharoza). Ena trda kapsula vsebuje 29,1 mg brezvodne glukoze in 10,29–17,15 mg oligofruktoze. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1 SmPC. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Linex Forte vsebuje dva seva mlečnokislinskih bakterij, ki pomagajo k vzpostavljanju in vzdrževanju ravnovesja in funkcije črvesne mikroflore. Zdravilo Linex Forte se uporablja za preventivno in podporno zdravljenje pri driskah, napenjanju in drugih prebavnih motnjah, ki nastanejo zaradi virusnih in bakterijskih okužb prebavil dojenčkov, otrok in odraslih (npr. okužbe z rotavirusi, potovalne driske); zdravljenja s protimikrobnimi zdravili (antibiotiki in drugimi sintetičnimi antimikrobnimi zdravili); obsevanja trebušnih in medeničnih organov. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** **Odmernanje:** Odrasli in otroci, stari nad 12 let: 1 kapsula enkrat do trikrat na dan (odvisno od jakosti težav), najbolje med jedjo. **Otroci, stari od 2 do 12 let:** 1 kapsula enkrat do dvakrat na dan (odvisno od jakosti težav), najbolje med jedjo. **Dojenčki in otroci, stari do 2 leti:** 1 kapsula enkrat na dan, najbolje med jedjo. **Način uporabe:** Driske pri otrocih, mlajših od šestih let, ne smemo zdraviti brez zdravniškega nadzora. Pri otrocih, ki ne morejo ali ne znajo pogoltniti kapsule, se lahko kapsula odpre, njena vsebina strese na žlico in zmeša z malo tekočine. Mlečnokislinske bakterije v zdravilu Linex Forte so občutljive za določene antibiotike. Zaradi tega je priporočeno vzeti zdravilo Linex Forte najmanj tri ure po zaužitju antibiotika. Zdravila Linex Forte se ne sme jemati sočasno z alkoholom ali v očimi napitki. **Trajanje zdravljenja:** Zdravilo Linex Forte se lahko jemlje do izboljšanja simptomov. Če se driska po dveh dneh jemanja zdravila Linex Forte ne izboljša, mora bolnik obiskati zdravnika. Pri samozdravljenju driske je prvi in

glavni ukrep nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 SmPC. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pred uporabo naj se bolnik posvetuje z zdravnikom: če ima telesno temperaturo nad 38 °C; če opazi kri ali sluz na blatu; če traja driska več kot dva dneva; če ima hudo drisko z izsušitvijo in izgubo telesne mase; če spremljajo drisko močne bolečine v trebuhu; če ima druge kronične bolezni (npr. sladkorno bolezen, kardio- vaskularna obolenja) ali stanja zmanjšane imunske odpornosti (npr. okužbo s HIV). **Driske pri otrocih, mlajših od šestih let, ne smemo zdraviti brez zdravniškega nadzora. Pri zdravljenju driske je prvi in najpomembnejši ukrep nadomeščanje izgubljene tekočine in soli.** Zdravilo Linex Forte vsebuje brezvodno glukozo in oligofruktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharaza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo Linex Forte lahko vsebuje ostanke mlečnih beljakovin, ki lahko povzročajo alergijske reakcije. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Studij medsebojnega delovanja niso izvedli. Mlečnokislinske bakterije v zdravilu Linex Forte so tako kot druge bakterije občutljive za določene antibiotike. Zaradi tega je priporočeno vzeti zdravilo Linex Forte najmanj tri ure po zaužitju antibiotika. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo redki: Lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** BRP I+P – Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah. **OPREMA:** v skatli 7, 14 ali 28 trdih kapsul. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 21. 10. 2015. **Pred priporočanjem ali izdajanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum. LINEX® Forte vsebuje probiotične bakterije, BB-12® in LA-5® sta zaščiteni blagovna znamki podjetja Chr. Hansen A/S.**



ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

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

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

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

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

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

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

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

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

Koliko je »vreden« farmacevt v Republiki Sloveniji? Moj odgovor je: veliko, zlasti če upoštevamo veliko strokovnost, ki jo farmacevti v Sloveniji izkazujejo na različnih delovnih mestih, a žal je realno plačilo v obliki osebnega dohodka daleč od primerljivih plač v razvitejših državah znotraj EU. Podobno vprašanje so si postavljali kolegi zdravniki, pa jim je pred kratkim mesecem dni Ministrstvo za zdravje »odgovorilo« s postavitvijo urne postavke za dva zdravnika specialista, srčna kirurga, ki sta prišla iz tujine, za dvajsetkrat večjo plačo, kot jo imajo slovenski zdravniki specialisti! Seveda je nastalo stanje posledica izjemnega pomanjkanja strokovnjakov na oddelku za otroško srčno kirurgijo, saj je oddelek v obdobju dveh let zapustilo sedem strokovnjakov. A tudi farmacevti odhajajo v tujino, sicer zaenkrat še ne množično, a če si ne bomo izbrili primerne plačila za zahtevno, odgovorno in visokostrokovno delo, se nam tudi v farmaciji lahko pripeti, da bodo najperspektivnejši kadri odšli za boljšimi pogoji dela. Mogoče bo z nastopom nove vlade čas za intenzivnejša pogajanja?

Letošnja tretja številka Farmacevtskega vestnika je bogata s strokovnimi in znanstvenimi članki, saj vsebuje kar tri izvirne in štiri pregledne znanstvene članke. Vodilno temo posvečamo aktualnima področjema zdravstvenega varstva: zdravstveni pismenosti in brezšivni skrbi, ki ju pojasnjujejo kolegi s Katedre za socialno farmacijo. Seznanimo se s pregledom in analizo zdravilnih učinkovin v obliki soli, registriranih v zadnjih desetih letih v ZDA, ter z dejavniki tveganja pri pomanjkanju vitamina D pri starejših. Še en članek s področja staranja je v tej številki: Petra Novak in Martina Turk Veselič opisujeta s staranjem okrnjeno delovanje endotelija. Ali ste vedeli, da po novem debelost uvrščamo med vnetne bolezni? O steroidogenosti maščevja piše Tanja Carli s sodelavci. Za konec predstavljamo članek o stabilnosti bioloških zdravil, ki jih uvrščamo med terapevtske proteine.

Združite prijetno s koristnim, na dopustu preberite Farmacevtski vestnik!

Želim vam prijetno dopustovanje.

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



VSEBINA / CONTENT

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 175 Mojca Ule, Zdenko Časar
Analiza izbire soli zdravilnih učinkovin v zdravilih, registriranih v ZDA med leti 2007 in 2016
Analysis of the selection of active pharmaceutical ingredients' salts in medicinal products registered in the USA between 2007 and 2016
- 188 Tomaž Velnar, Lidija Gradišnik, Danica Železnik, Boštjan Krajnc, Uroš Maver
Dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina D pri starejših
Risk factors for vitamin D deficiency in the elderly
- 195 Horvat Nejc, Vidic Linda, Vidmar Špela, Kos Mitja
Zdravstvena pismenost in zdravstvena pismenost, povezana z zdravili
Health literacy and medication literacy

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 211 Špela Žerovnik, Nanča Čebren Lipovec, Igor Locatelli, Mitja Kos
Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji
Seamless pharmaceutical care in Slovenia
- 219 Petra Novak, Martina Turk Veselič
S staranjem povezano okrnjeno delovanje endotelija
Age-related endothelial dysfunction
- 225 Tanja Carli, Tea Lanišnik Rižner, Tadeja Pintar
Maščevje kot novo neklasično steroidogeno tkivo
Adipose tissue – a new non-classical steroidogenic tissue
- 236 Žane Temova Rakuša, Robert Roškar
Stabilnost terapevtskih proteinov
Stability of therapeutic proteins

DRUŠTVENE VESTI – ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

- 243 Podelitev društvenih priznanj v letu 2018
- 255 Mileni Lešnjak ob visokem življenjskem jubileju

ANALIZA IZBIRE SOLI ZDRAVILNIH UČINKOVIN V ZDRAVILIH, REGISTRIRANIH V ZDA MED LETI 2007 IN 2016

ANALYSIS OF THE SELECTION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS' SALTS IN MEDICINAL PRODUCTS REGISTERED IN THE USA BETWEEN 2007 AND 2016

AVTOR / AUTHOR:

¹ Mojca Ule, mag. farm.

² Izr. prof. dr. Zdenko Časar, univ. dipl. inž.

¹ Lek d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

² Lek d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana
in Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: zdenko.casar@sandoz.com

POVZETEK

Tvorba soli zdravilnih učinkovin (ZU) omogoča enostavno in učinkovito prirejanje njihovih fizikalno-kemijskih, biofarmacevtskih in procesno-tehnoloških lastnosti. Pri tem je kritičnega pomena izbira ustreznega nasprotnega iona, zato smo raziskali deleže njihove uporabe v sodobnih končnih farmacevtskih izdelkih (v nadaljevanju: zdravila). Izsledki naše analize za obdobje 2007–2016 jasno kažejo, da farmacevtska industrija pogosto uporablja različne nasprotnne ione: tako že prej uporabljene kot nove. Deleže je mogoče racionalno pojasniti na podlagi lastnosti posameznih nasprotnih ionov in možnosti tvorbe soli dane ZU. Pokazali smo, da je izbira odvisna tudi od farmacevtske oblike zdravila. Za vse farmacevtske oblike pa velja naslednje: kloridni in natrijev ion ostajata najpogosteje uporabljana nasprotna iona za tvorbo soli ZU.

KLJUČNE BESEDE:

Zdravilna učinkovina, sol, nasprotni ion, delež uporabe, analiza

ABSTRACT

Formulation of "active pharmaceutical ingredients" (API) salts enables simple and efficient modification of their physico-chemical, biopharmaceutical and technological-processability properties. Since counterion selection is of critical importance, we analyzed their frequencies in novel final drug products (hereinafter: drug products). Results of our analysis for years 2007–2016 clearly demonstrate that the pharmaceutical industry has been using a variety of different counterions: those previously used as well as new ones. Frequencies can be rationally explained based on the properties of individual counterions and the ability of salt formation for a given API. We demonstrated that selection also depends on the dosage form. The following can be concluded for all dosage forms: chloride and sodium ions remain most frequently used counterions for formation of API salts.

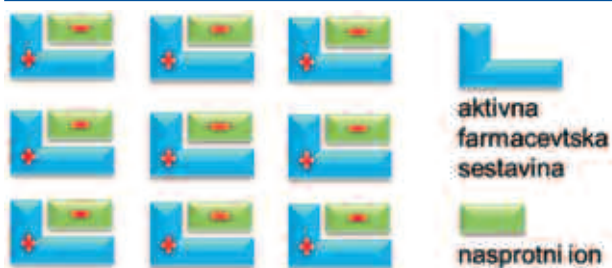
KEY WORDS:

Active pharmaceutical ingredient, salt, counterion, frequency of use, analysis



1 UVOD

Zdravilna učinkovina (ZU) v obliki soli je večkomponentna snov, v kateri sta aktivna farmacevtska sestavina in nasprotni ion med seboj povezana z ionskimi interakcijami (slika 1).



Slika 1: Prikaz gradnikov v strukturi soli.

Figure 1: Illustration of components in the structure of a salt.

S tvorbo soli ZU lahko prirejamo oziroma izboljšamo fizikalno-kemijske lastnosti ZU, predvsem topnost, in tudi lastnosti, ki so bistvene za izdelavo ter shranjevanje zdravila: kemijsko in fizikalno stabilnost, higroskopnost, korozivnost in mehanske lastnosti (1-8). Pri tem je bistvenega pomena izbira ustreznega nasprotnega iona, saj soli iste ZU z različnimi nasprotnimi ioni izkazujejo različne fizikalno-kemijske lastnosti. Farmacevtska industrija zato med razvojem ZU veliko pozornosti nameni tudi raziskavam in izbiri ustreznega nasprotnega iona ZU. Tako lahko na podlagi deležev posameznih nasprotnih ionov v zdravilih pomenljivo sklepamo o njihovi (ne)ustreznosti kot tvorcev soli ZU. Z analizo smo zato želeli raziskati pogostost uporabe posameznih nasprotnih ionov kot načina prirejanja lastnosti ZU, vgrajenih v sodobna zdravila.

2 MATERIALI IN METODE

Analizo smo zasnovali podobno kot Paulekuhn in sodelavci (9), ki so predstavili izsledke analiz deležev uporabe posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli ZU do vključno leta 2006.

Podatke o inovativnih zdravilih, ki so od ameriške Agencije za hrano in zdravila (FDA) prejela dovoljenje za promet z zdravilom (v nadaljevanju: odobrena zdravila), smo pridobili v strokovni reviji *Nature Reviews Drug Discovery* (10-19), v podatkovni bazi *Electronic Orange Book* (20) in na uradni

spletni strani FDA (21). Obdelali smo jih v računalniškem programu *Microsoft Excel*.

V analizo smo vključili ZU, ki so nove kemijske entitete, od leta 2007 do vključno leta 2016 prvič odobrene od FDA, in so kemijsko »dobro definirane« ZU: majhne kemijske entitete z definirano molsko maso, praviloma pod 1000 Da oziroma g/mol, katerih struktura je znana. V analizo smo vključili tudi ZU, ki so enostavni peptidi, pridobljeni s sintezo, katerih molska masa je do 5000 Da oziroma g/mol, saj je njihove lastnosti mogoče prirejati s tvorbo soli. Iz analize smo izključili ZU, ki so peptidni hormoni, proteini, protitelesa in encimi, pridobljeni s tehnologijo rekombinantne DNA, izvlečki rastlin ali živali, ki jih ni mogoče pridobiti (pol)sintezno, ZU v obliki kompleksov, ZU oziroma kemijske entitete, ki so radiodiagnostična sredstva, radioterapevtiki, sredstva za farmakološko obremenitev, kontrastna sredstva, kelirajoča sredstva, površinsko aktivne snovi, protismerni oligonukleotidi, polimerne molekule, ZU, sestavljene iz več komponent, in zdravila, ki vsebujejo kombinacijo več ZU in nobena ZU ni nova. Na podlagi navedenih meril smo v analizo vključili 183 od skupno 292 ZU oziroma zdravil z novo kemijsko entiteto, ki jih je od leta 2007 do vključno leta 2016 odobrila FDA. Seznam ZU, vključenih v analizo za obdobje od leta 2007 do vključno leta 2015, je dostopen na spletu (22), za leto 2016 pa so vključene sledeče ZU: brivaracetam, venetoklaks, pivamanserinjev tartrat, obetiholna kislina, lifitegrast, liksizenatid, krisaborol, rukaparibijev kamsilat.

ZU, vključene v analizo, smo razdelili v tri skupine glede na obliko, v kateri se ZU nahaja vgrajena v zdravilo (ne glede na sposobnost ionizacije molekule ZU):

- Skupina I: ZU, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli s kislino,
- Skupina II: ZU, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli z bazo,
- Skupina III: ZU, ki so v zdravila vgrajena v neionizirani obliki.

Na podlagi podatkov, predstavljenih v (10-19), smo analizirali deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov od leta 2007 do vključno leta 2016 in jih primerjali z deleži do vključno leta 2006 (9) ter tako skušali prepoznati trende v uporabi posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli ZU v obdobju od leta 2007 do vključno leta 2016.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 SPLOŠNO

Preglednica I prikazuje deleže ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo.

Preglednica I. Deleži ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo.

Table I. Percentage of APIs approved by the FDA until the end of year 2016, classified based on the form in which the API is formulated in the drug product.

pred 1982 (%)*	1982–1986 (%)*	1987–1991 (%)*	1992–1996 (%)*	1997–2001 (%)*	2002–2006 (%)*	celota do vključno 2006 (%)*	od 2007 do vključno 2016 (%)**
Skupina I: ZU, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli s kislino							
38,4	42,0	40,2	38,0	40,3	32,7	38,6	38,3
Skupina II: ZU, ki v zdravila vgrajene v obliki soli z bazo							
13,6	10,1	11,1	13,3	11,1	14,6	12,8	3,8
Skupina III: ZU, ki so v zdravila vgrajene v neionizirani obliki							
48,0	47,9	48,7	48,7	48,6	52,7	48,6	57,9

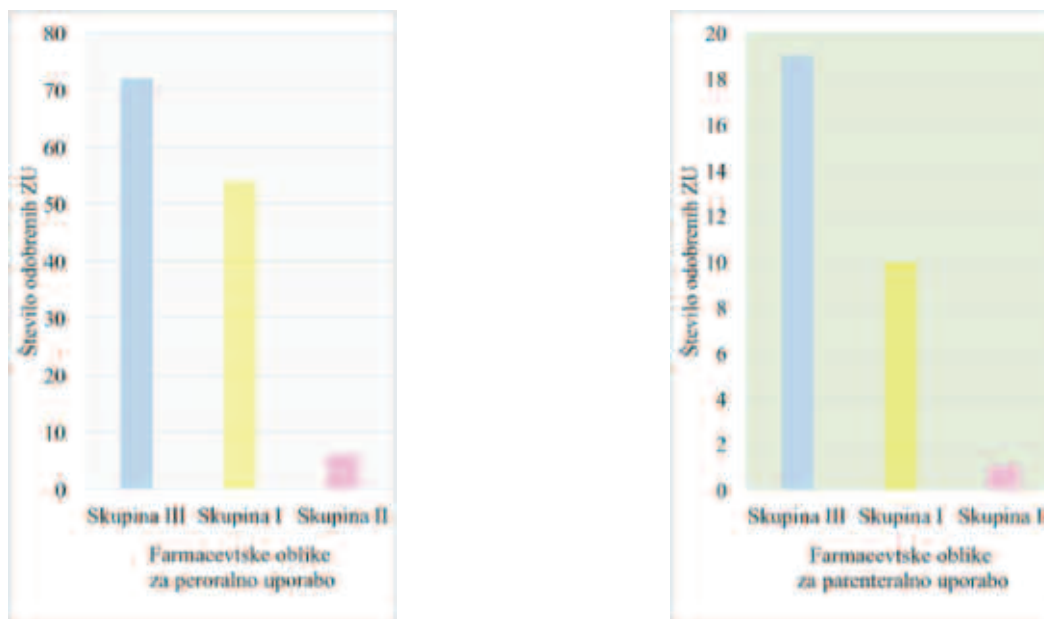
* Rezultati analize povzeti po (9).

** Rezultati naše analize podatkov predstavljenih v (10–19).

Pri primerjavi z deleži ZU skupin I–III med obdobjem do vključno leta 2006 in obdobjem 2007–2016 opazimo približno 10-odstotni porast deleža ZU, ki so v zdravila vgrajena v neionizirani obliki (skupina III). To je lahko posledica usmerjenosti farmacevtske industrije k razvoju zdravil za zdravljenje novotvorb in zdravil, ki delujejo na imunski sistem. V ZU z omenjenim farmakološkim delovanjem so prevladujoče neionizirane molekule (ne glede na sposobnost ionizacije) (23). V letih od vključno 2012 do vključno 2016 so onkološka zdravila predstavljala več kot 30 % odobrenih zdravil v ZDA, z izjemo 22-odstotnega deleža

leta 2014 in 18-odstotnega deleža leta 2016 (15-19). Poudariti moramo, da skladno z metodo dela v analizo nismo vključili rekombinantnih proteinskih ZU, od katerih jih velik delež spada v omenjeni terapevtski skupini. Kljub temu lahko sklepamo, da je velik delež ZU, ki smo jih vključili v analizo in so v zdravila vgrajene v neionizirani obliki, odraz večjega deleža ZU, namenjenih zdravljenju raka in motnjam delovanja imunskega sistema.

Slika 2 prikazuje število ZU, ki jih je FDA odobrila od 2007 do vključno 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo, in način aplikacije zdravila.



Slika 2: ZU, ki jih je odobrila FDA v obdobju od 2007 do vključno 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo, in način aplikacije.

Figure 2: APIs approved by the FDA from 2007 until the end of 2016, classified based on the form in which the API is formulated in the drug product and the route of administration.

Večina ZU je v zdravila vgrajenih v neionizirani obliki (skupina III), kar velja tako za peroralne kot parenteralne farmacevtske oblike. Zanimiv je predvsem velik delež ZU, ki so v zdravila za parenteralno aplikacijo vgrajene v neionizirani obliki. Velik delež je verjetno odraz naraščajočega števila ZU za zdravljenje raka in motenj delovanja imunskega sistema, ki so v zdravila pogosto vgrajene v neionizirani obliki (23) in jih v večini primerov apliciramo parenteralno. Sklepamo, da farmacevtska industrija uporablja druge pristope za izboljšanje topnosti ZU, namenjenih za parenteralno aplikacijo.

3.2 DELEŽI UPORABE ANIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I

Preglednica II prikazuje deleže uporabe anionov ZU skupine I za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016. Deleži so predstavljeni ločeno za obdobje do vključno leta 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016 v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih obli-

Preglednica II. Deleži anionov ZU skupine I za obdobje do vključno 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016, v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih oblikah.

Table II. Frequencies of anions in API group I until the end of 2006 and in years from 2007 until the end of 2016, in all dosage forms and separately in peroral dosage forms and parenteral dosage forms.

Anionski nasprotni ioni	Skupno vse farmacevtske oblike		Peroralne farmacevtske oblike		Parenteralne farmacevtske oblike	
	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016 (%)**	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016 (%)**	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016 (%)**
Acetat	3,3	10,0	0,9	7,4	5,8	30,0
Benzoat	0,2	1,4	0,3	1,9		
Besilat	0,8	1,4	0,6		1,4	
Bromid	4,6	5,7	4,1	1,9	4,3	10,0
Kamsilat	0,2	1,4		1,9	0,5	
Klorid	53,4	34,3	56,6	35,2	53,4	30,0
Teoklat	0,2		0,3		0,5	
Citrat	2,7	2,9	3,4	3,7	2,4	
Etandisulfonat	0,2		0,3		0,5	
Fumarat	1,7	5,7	1,6	7,4	0,5	
Glukoheptonat	0,2				0,5	
Glukonat	0,4		0,3		0,5	
Glukuronat	0,2				0,5	
Hipurat	0,2		0,3			

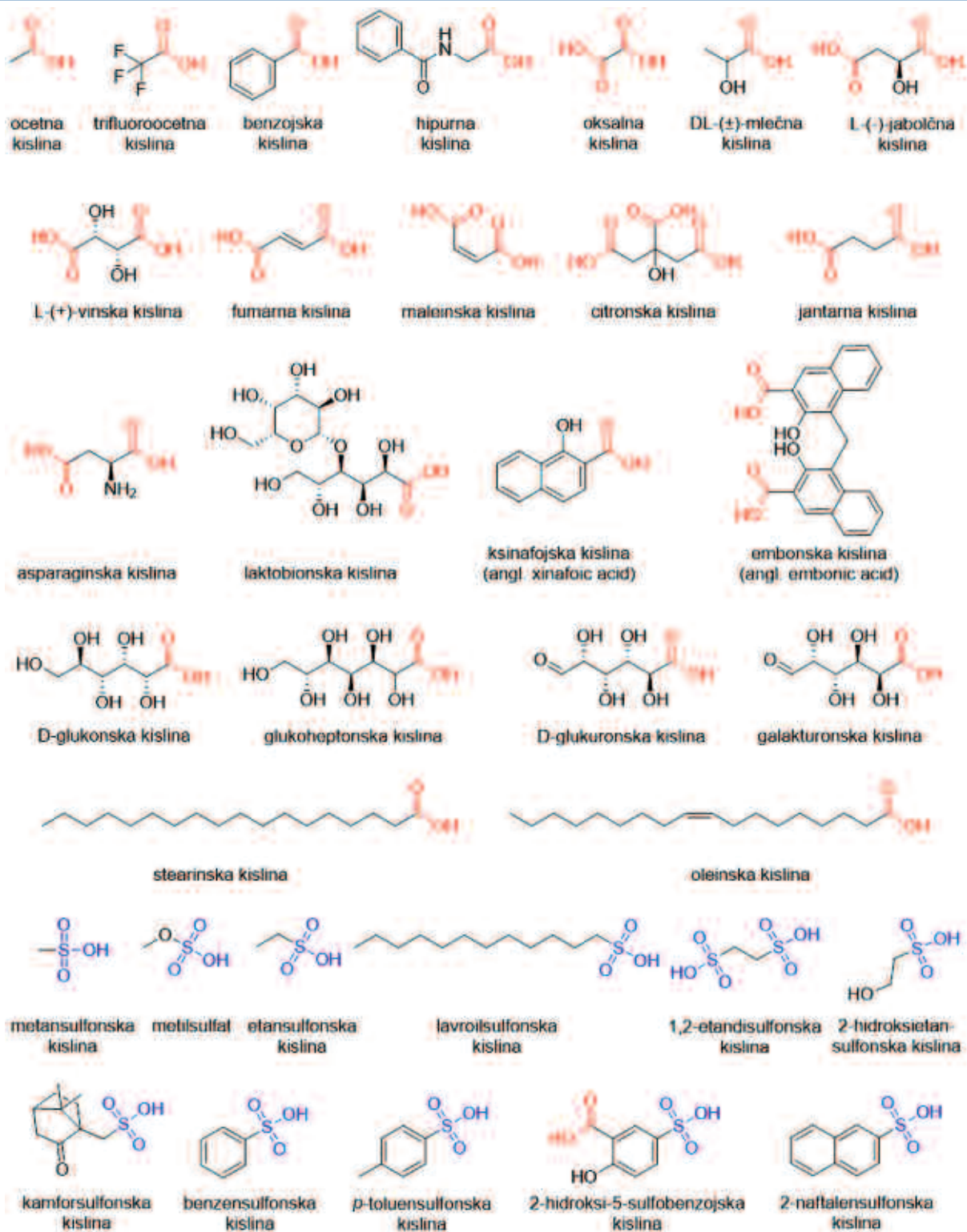
Jodid	1,0		0,3		1,0	
Izetonat	0,4				1,0	
Laktat	1,3	1,4	0,3	1,9	2,9	
Laktobionat	0,2				0,5	
Lavrilsulfat	0,2		0,3			
Malat	0,4	1,4	0,3	1,9	0,5	
Maleat	4,2	4,3	6,9	3,7	1,4	
Mesilat	4,2	10,0	4,4	11,1	3,9	10,0
Metilsulfat	0,4		0,6			
Hidroksinaftoat	0,2					
Napsilat	0,4		0,6			
Nitrat	1,7		0,6		0,5	
Stearat	0,2		0,3			
Oleat	0,2				0,5	
Oksalat	0,2	1,4	0,3	1,9		
Embonat	0,8		0,9		0,5	
Fosfat	2,7	5,7	2,5	5,6	3,4	10,0
Poligalakturonat	0,2		0,3			
Sukcinat	1,2	1,4	1,9	1,9	0,5	
Sulfat	7,5	2,9	7,5	3,7	8,2	
Sulfosalicilat	0,2					
Tartrat	3,8	2,9	2,8	3,7	3,9	
Tosilat	0,4	2,9	0,3	3,7	0,5	
Trifluoroacetat	0,2				0,5	
Aspartat		1,4				10,0
Esilat		1,4		1,9		
število ZU v obliki soli	523	70	320	54	208	10

* Rezultati analize, povzeti po (9).

** Rezultati naše analize podatkov predstavljenih v (10-19).

kah. Strukturne formule organskih kislin, katerih nasprotni ioni so navedeni v preglednici II, torej kislin, uporabljenih

za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, prikazuje slika 3.



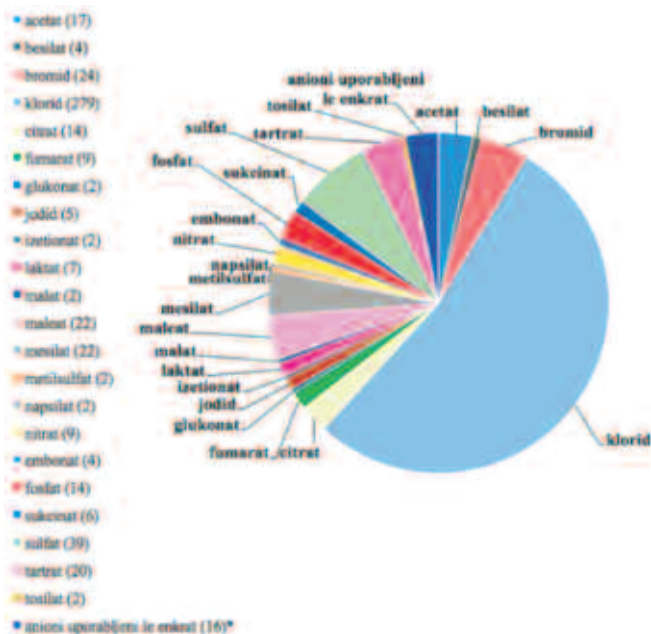
Slika 3: Strukturne formule ključnih organskih kislin, uporabljenih za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016.

Figure 3: Structural formulas of key organic acids, used for formation of API salts, approved by the FDA until the end of year 2016.

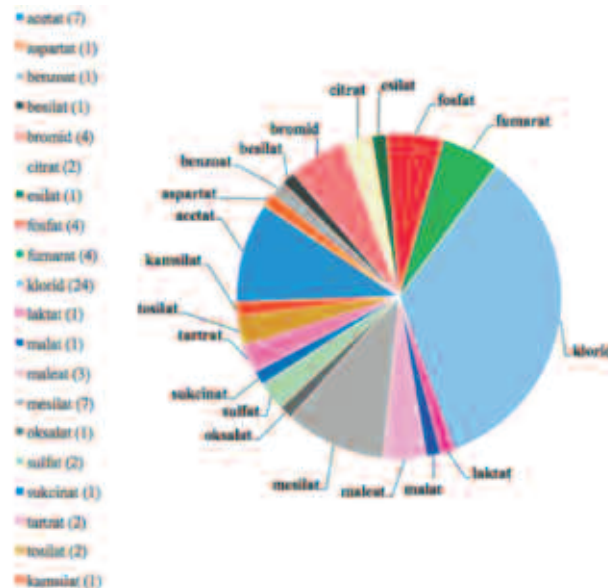
Slika 4 s tortnima grafikonom prikazuje deleže anionov ZU skupine I iz preglednice II za skupno vse farmacevtske oblike. Levi tortni grafikon prikazuje deleže za

skupno vse farmacevtske oblike v obdobju do vključno leta 2006, desni pa v obdobju od leta 2007 do vključno leta 2016.

Obdobje do vključno leta 2006



Obdobje od leta 2007 do vključno leta 2016



* Anioni, uporabljeni le enkrat (16): benzoat, kamsilat, teoklat, etandisulfonat, glukoheptonat, glukuronat, hipurat, laktobionat, lavrilsulfat, hidroksinaftoat, stearat, oleat, oksalat, poligalakturonat, sulfosalicilat, trifluoroacetat.

Slika 4. Deleži anionov ZU skupine I v skupno vseh farmacevtskih oblikah. Za obdobje do vključno leta 2006 izdelano glede na rezultate analiz Paulekuhna in sodelavcev (9).

Figure 4. Frequencies of anions in API group I in all dosage forms. For years until the end of year 2006 prepared based on analysis results presented by Paulekuhn et al. (9).

3.2.1 DELEŽI UPORABE ANIONIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I ZA SKUPNO VSE FARMACEVTSKE OBLIKE

Do vključno leta 2006 so v posameznem petletnem obdobju uporabili od 11 do 15 različnih nasprotnih ionov (9) za tvorbo bazičnih ZU. V obdobju od leta 2007 do 2016 so uporabili kar 20 različnih nasprotnih ionov, od tega so jih devet uporabili le enkrat. Opazimo torej uporabo širkega nabora različnih ionov. Trditev potrjujeta regulatorni odobritvi prve ZU, ki je sol z etansulfonsko kislino, tj. nintedanibijev esilat, in prve ZU, ki je v obliki soli z asparaginsko kislino, tj. pasireotidijev aspartat.

Enako kot v preteklih obdobjih je tudi v obdobju 2007–2016 najpogosteje uporabljen kloridni nasprotni ion. Vendar je mogoče opaziti padec deleža njegove uporabe. Za ob-

dobje do vključno leta 2006 delež znaša 53,4 % (9), v obdobju 2007–2016 pa so klorid uporabili v 34,3 % soli ZU. Pogosto uporabo lahko pojasnimo z lastnostmi kloridnega iona oziroma klorovodikove kisline. Klorovodikova kislina omogoča tvorbo soli tudi zelo šibko bazičnih ZU (v območju pKa –6,1 do –3 (24)). Poleg tega je kloridni ion naravno prisoten v človeškem telesu. Slednje je lahko razlog za njegovo pogosto uporabo v preteklih obdobjih, saj je bil tako splošno priznan kot varen in uporabljen brez omejitev. Kljub velikemu deležu uporabe kloridnega iona, kloridne soli ZU pravzaprav lahko izkazujejo kar nekaj lastnosti, zaradi katerih kloridni ion ni vedno optimalen kandidat za tvorbo soli, kar je možen vzrok za vztrajen padec v deležu njegove uporabe. Prisotnost kloridnega iona v želodčni kislini lahko bistveno zmanjša topnost kloridne soli ZU, vgrajene v farmacevtsko obliko za peroralno aplikacijo; pojav

imenujemo učinek skupnega iona (5, 24-26). Kloridne soli lahko izkazujejo neustrezno stabilnost, saj je kloridni ion zaradi svoje hidrofilnosti in posledične higroskopsnosti dovozen za adsorbcijo vlage (5). V primeru farmacevtske oblike tablet ali kapsul je lahko težavna tudi močna kislost klorovodikove kisline, saj povzroča korozivno delovanje na sestavne dele naprav za stiskanje tablet in polnjenje kapsul (1). Po drugi strani je manjši delež uporabe lahko zgolj posledica že omenjenega trenda raziskovanja in uporabe možnosti prirejanja lastnosti ZU, ki jih ponujajo različni drugi nasprotni ioni. Ter nenazadnje, velik delež uporabe kloridnega iona ni nujno pokazatelj uporabnosti le-tega za izboljšanje fizikalno-kemijskih lastnosti ZU, saj je tudi v primerih, ko so lastnosti ZU ustrezne, kloridni ion prva izbira za namen kristalizacije in čiščenja ZU (5). Manjši delež uporabe kloridnega iona kaže na usmerjenost farmacevtskih podjetij v izbiro drugih nasprotnih ionov.

Mesilatni ion so v obdobju 2007–2016 uporabili v 10,0 % soli ZU. Ta ion so v preteklih obdobjih redkeje uporabili, v obdobju od leta 1997 do 2006 pa je delež narasel (9). Metansulfonska kislina je po ustreznih lastnostih primerljiva s klorovodikovo, hkrati mesilat ne izkazuje nekaterih neustreznih lastnosti kloridnega iona: mesilatne soli so bistveno manj dovzetne za učinek skupnega iona (26). V zvezi z nasprotnimi ioni sulfonskih kislin so se v preteklosti pojavili dvomi o njihovi varnosti. Možni stranski produkti tvorbe soli s sulfonskimi kislinami so ob uporabi alkoholov med sintezo in čiščenjem ZU namreč sulfonatni estri, ki so genotoksični in potencialno karcinogeni (27, 28). Kasneje so dokazali, da uporaba ekvimolarnih koncentracij ZU in sulfonske kisline prepreči tvorbo genotoksičnih stranskih produktov (27, 28).

Acetatne soli predstavljajo 10,0 % ZU. Ocetno kislino so v preteklosti redko uporabljali (9), kar lahko pojasnimo z njeno šibko kislostjo, saj pogosto ne zadosti t. i. pKa pravilu za tvorbo soli, ki narekuje, da je prenos protona med ZU oz. aktivno farmacevtsko sestavino in molekulo, ki tvori nasprotni ion, mogoč, če je $\Delta pK_a \geq 1$; ΔpK_a je razlika med pKa konjugirane kisline molekule, ki je baza, in pKa molekule, ki je kislina (29).

Fumaratni, fosfatni in bromidni anioni so bili v obdobju 2007–2016 uporabljeni vsak v 5,7 % soli ZU. Zanimiva je uporaba bromovodikove kisline, ki sicer tvori izrazito dobro topne soli, a je bromid za organizem dokazano kronično toksičen (30).

Izpostaviti velja tudi odobritev ZU rukaparibijev kamsilat v letu 2016, torej ZU v obliki soli s kamforsulfonsko kislino. Le-to so v preteklosti uporabili za tvorbo le ene soli ZU, in sicer pred letom 1982. Kumar in sodelavci so v primeru

ZU prazosin ugotovili, da so lastnosti soli ZU s kamforsulfonsko in metansulfonsko kislino primerljive; obe soli ZU izražata dobro topnost in nehigroskopsnost v primerjavi s slabo topno in higroskopsno kloridno soljo ZU (31).

Drugi nasprotni ioni so bili izbrani v manj kot 5 % soli ZU. Za določene nasprotne ione je mogoče prepoznati splošno redko uporabo, kar lahko pojasnimo z njihovo šibko kislostjo, neustreznimi lastnostmi ali toksičnostjo. Nitrati ioni lahko posredno povzročijo oksidacijo hemoglobina v methemoglobin (32). Nekateri nasprotni ioni oziroma njihove soli ZU pa izkazujejo specifične lastnosti, zaradi katerih so redko uporabljani, a niso zato nič manj pomembni: sol ZU kinidin s poligalakturonsko kislino izkazuje manjše draženje gastrointestinalne mukoze (33).

3.2.2 DELEŽI UPORABE ANIONIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I ZA PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Kloridni ion so v obdobju 2007–2016 uporabili v 35,2 % soli ZU, vgrajenih v zdravila za peroralno uporabo. Delež je manjši kot v preteklih obdobjih, ko so se deleži gibali med 45,0 in 79,2 % za posamezna časovna obdobja (9). Razlog je verjetno v neustreznih lastnostih klorida, ki se izrazijo prav v peroralnih farmacevtskih oblikah, kot so učinek skupnega iona in težave pri tabletiranju kot posledica korozivnega delovanja na procesno opremo (1).

Delež uporabe mesilatnega iona je med letoma 2007 in 2016 znašal 11,1 %. Splošno so deleži uporabe mesilata od leta 1997 večji kot v preteklosti (9). Zanimiva je prevladujoča uporaba mesilatnega iona kot tvorca soli ZU, vgrajenih v farmacevtsko obliko peroralnih kapsul. To lahko pojasnimo z visoko topnostjo mesilatnih soli in bistveno manjšo verjetnostjo učinka skupnega iona. Sklepamo lahko tudi na ustrezno (ne)higroskopsnost odobrenih mesilatnih soli ZU, kot so ugotovili med razvojem ZU za zdravljenje revmatoidnega artitisa v obliki peroralnih kapsul; mesilatna sol ZU ni higroskopsna, kloridna sol pa ob prisotnosti vode tvori več hidratnih oblik (34). Podobno so ugotovili Kumar in sodelavci (31). Nehigroskopsnost ZU je izrednega pomena za stabilnost le-te v peroralnih kapsulah, katerih ovojnica lahko vsebuje tudi do 16 % vode (35).

Fumaratni ion so med letoma 2007 in 2016 uporabili za tvorbo 7,4 % ZU. Zanimiva je uporaba fumarne kisline kot tvorca soli ZU, vgrajene v peroralno farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem. Poleg fumarne so za prirejeno sproščanje učinkovine kot tvorec soli uporabili tudi strukturno podobno in po kislosti primerljivo jantarno kislino.

Sklepamo torej lahko na ustreznost obeh kislin za želeno prirejeno sproščanje ZU na mestu absorpcije. V obdobju 2007–2016 so za tvorbo soli ZU prvič uporabili etansulfonsko kislino. Učinkovino, nintedanibijev esilat, so vgradili v farmacevtsko obliko kapsul. Primer kaže na večjo ustreznost sulfonskih kislin za tvorbo soli ZU, vgrajenih v peroralne kapsule.

3.2.3 DELEŽI UPORABE ANIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I ZA PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Tudi za parenteralne farmacevtske oblike za vsa obdobja velja, da je najpogosteje uporabljan kloridni ion. Vendar se delež ZU v obliki kloridnih soli postopno zmanjšuje. Med letoma 2007 in 2016 je bil delež njegove uporabe 30,0 %, torej najmanjši glede na pretekla obdobja (9).

Uporaba acetata se postopoma povečuje, od 14,3 % med letoma 1997 in 2001 (9) do 30 % v obdobju 2007–2016. Metansulfonsko in bromovodikovo kislino so za tvorbo soli ZU med letoma 2007 in 2016 uporabili enkrat.

Med letoma 2007 in 2016 so odobrili prvo ZU v obliki soli z asparaginsko kislino, pasireotidijev aspartat. Zdravilna učinkovina pasireotid je sintezno pridobljen heksapeptid, ki v obliki soli z asparaginsko kislino izkazuje želeno fizikalno-kemijske lastnosti. To kaže na uporabnost tvorbe soli za prirejanje lastnosti ZU, ki so sodobni manjši peptidi.

3.3 DELEŽI UPORABE KATIONSkih NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II

Preglednica III prikazuje deleže uporabe kationov ZU skupine II za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016. Deleži so predstavljeni ločeno za obdobje do vključno leta 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016 v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih oblikah. Strukturne formule organskih baz, katerih nasprotni ioni so navedeni v preglednici III, torej baz, uporabljenih za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, prikazuje slika 5.

Slika 6 s tortnima grafikonoma prikazuje deleže kationov ZU skupine II iz preglednice III za skupno vse farmacevtske oblike. Levi tortni grafikon prikazuje deleže za skupno vse farmacevtske oblike v obdobju do vključno leta 2006, desni pa v obdobju od leta 2007 do vključno leta 2016.

3.3.1 DELEŽI UPORABE KATIONSkih NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II ZA SKUPNO VSE FARMACEVTSKE OBLIKE

Med letoma 2007 in 2016 so odobrili sedem ZU v obliki soli s štirimi različnimi kationi. V petletnih obdobjih od 1982 do vključno leta 2006 so v vsakem odobrili od 12 do 21 soli ZU, tvorjenih z dvema do petimi različnimi kationi (9). V letu 2008 so odobrili zdravilo z ZU eltrombopag v obliki soli z novim nasprotnim ionom olaminom, ki izhaja iz monoetanolamina. Za obdobje 2007–2016 tako lahko potrdimo trend uporabe različnih kationskih nasprotnih ionov.

Najpogosteje uporabljeni kation je natrij, z deležem 42,9 % soli ZU. Velik delež uporabe tega iona, ki je do vključno leta 2006 znašal kar 75,3 % (9), kaže na veliko uporabnost natrijevega hidroksida za tvorbo soli ZU. Vendar se delež njegove uporabe skozi obdobja manjša. V letih 1997–2001 je tvoril 87,5 % odobrenih soli ZU, v letih 2002–2006 so natrijev nasprotni ion uporabili v 62,5 % (9) ter med letoma 2007 in 2016 v 42,9 % soli ZU. Natrijev ion je glede na zmožnost tvorbe soli, varnost in lastnosti primerljiv z anionskim kloridnim ionom. Natrijev hidroksid je močna baza, natrij je naravno prisoten v organizmu in varen. Vzrok za njegovo redkejšo uporabo je morda v težnji natrijevih soli ZU, da tvorijo solvate/hidrate, ter v zmanjšani topnosti zaradi učinka skupnega iona (5, 36). Manjši delež uporabe natrijevega iona kaže na usmerjenost farmacevtskih podjetij v izbiro drugih nasprotnih ionov.

Kalij je med letoma 2007 in 2016 tvoril 28,6 % soli ZU. Njegova uporaba je do vključno leta 2006 znašala le 6,3 % (9). Odstotek je v obdobju 2007–2016 torej večji kot v prejšnjih obdobjih. Podobno velja za kalcijev ion. Topnost kalijevih soli ZU je primerljiva topnostjo natrijevih, medtem ko so kalcijeve soli praviloma slabše topne (24).

Zanimiva je odobritev prve ZU v obliki soli z monoetanolaminom, in sicer olaminijev eltrombopagat. Nekatere nasprotnne ione s šibko bazično aminske skupine so v preteklosti sicer že uporabljali, a izrazito redko. Izbiro nasprotnega iona olamin namesto bolj bazičnega kovinskega lahko morda pojasnimo z manjšo higroskopnostjo aminske soli ZU, kot v primeru ZU penicilin (5, 37).

Drugi nasprotni ioni izkazujejo šibko ionizirajoče, neustrezne, toksične ali specifične lastnosti, zaradi katerih jih značilno redkeje uporabljamo. Protibakterijsko delovanje srebra lahko s tvorbo soli ZU sulfadiazin in drugih derivatov sulfanilamida s srebromim ionom s pridom uporabimo za zdravljenje bakterijskih okužb (38).



Preglednica III. Deleži kationov ZU skupine II za obdobje do vključno 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016, v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih oblikah.

Table III. Frequencies of cations in API group II until the end of 2006 and in years from 2007 until the end of 2016, in all dosage forms and separately in peroral dosage forms and parenteral dosage forms.

Kationski nasprotni ioni	Skupno vse farmacevtske oblike		Peroralne farmacevtske oblike		Parenteralne farmacevtske oblike	
	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016** (%)	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016** (%)	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016** (%)
Benzatin	0,6		1,3		1,0	
Kalcij	6,9	14,3	12,0	16,7	2,9	
Holin	0,6		1,3			
Diolamin	0,6				1,0	
Dietilamin	0,6				1,0	
Lizin	0,6				1,0	
Magnezij	1,2		2,7			
Meglumin	2,9				4,9	
Piperazin	0,6		1,3			
Kalij	6,3	28,6	13,3	33,3	1,0	
Prokain	0,6				1,0	
Srebro	0,6					
Natrij	75,3	42,9	65,3	33,3	85,4	100,0
Trometamol	1,7		2,7		1,0	
Cink	1,2					
Olamin		14,3		16,7		
Število ZU v obliki soli	174	7	75	6	103	1

* Rezultati analize povzeti po (9).

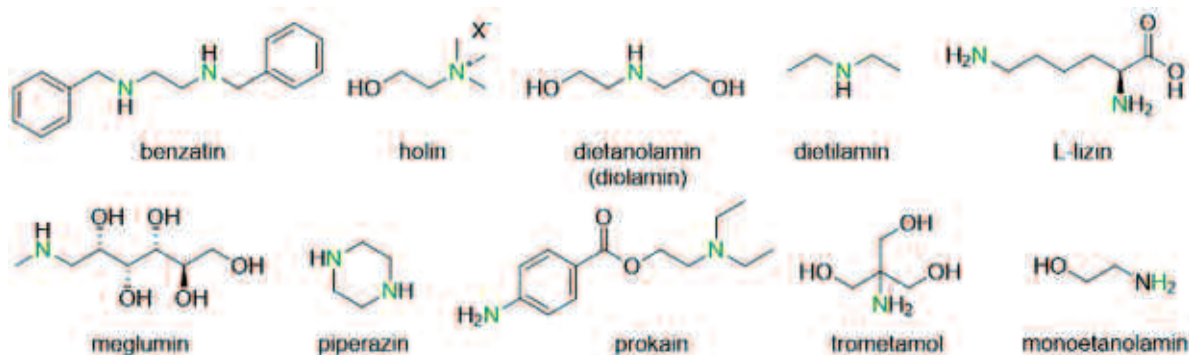
** Rezultati naše analize podatkov predstavljenih v (10-19).

3.3.2 DELEŽI UPORABE KATIONSКИH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II ZA PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

V obdobju 2007–2016 opazimo 33,3-odstotni delež uporabe natrijevega in 33,3-odstotni delež uporabe kalijevega nasprotnega iona. V preteklih obdobjih so natrij bistveno pogosteje uporabili za tvorbo soli ZU, z velikimi deleži 83,3 % in 88,9 % v obdobjih 1987–1991 in 1997–2001 (9). Kalij so sicer v preteklosti v splošnem redko uporabljali. Kalcij je skozi časovna obdobja značilno tretji najpogosteje uporabljeni nasprotni ion.

3.3.3 DELEŽI UPORABE KATIONSКИH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II ZA PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Med letoma 2007 in 2016 so odobrili eno ZU v obliki soli za parenteralno aplikacijo, in sicer z natrijevim ionom. Enako velja za pretekla obdobja: število ZU v obliki soli, namenjenih za parenteralno aplikacijo, je splošno majhno in večina je tvorjenih z močno bazičnim in varnim natrijevim hidroksidom (9).



Slika 5: Strukturne formule organskih baz, uporabljenih za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016.
Figure 5: Structural formulas of organic bases, used for formation of API salts, approved by the FDA until the end of year 2016.

Obdobje do vključno leta 2006

Obdobje od leta 2007 do vključno leta 2016



Slika 6: Deleži kationov ZU skupine II v skupno vseh farmacevtskih oblikah. Za obdobje do vključno leta 2006 izdelano glede na rezultate analiz Paulekuhn in sodelavcev (9).

Figure 6: Frequencies of cations in API group II in all dosage forms. For years until the end of year 2006 prepared based on analysis results presented by Paulekuhn et al. (9).

4 REGULATORNI VIDIK ZDRAVILNIH UČINKOVIN V OBLIKI SOLI

Poleg prirejanja lastnosti ZU tvorba soli omogoča tudi preoblikovanje ZU, ki so že na trgu, za potrebe novih farmacevtskih oblik (npr. prehod s farmacevtske oblike za peroralno uporabo v farmacevtsko obliko za oči). Izbira vrste soli ZU je pomembna tudi z vidika pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ter patentne zaščite zdravila, tako inovativnega kot generičnega. Sprememba soli že odobrene ZU v drugo vrsto soli iste ZU omogoča ali vložitev

samostojne in neodvisne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z inovativnim zdravilom ali vložitev skrajšane generične vloge, odvisno od določil nacionalnih regulatornih organov. Razvoj druge vrste soli že odobrene ZU v ZDA omogoča vložitev vloge za inovativno zdravilo, ne pa tudi generične vloge. Nasprotno velja za evropski trg, kjer je v omenjenem primeru mogoča skrajšana vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. S patentno zaščito vrste soli ZU (39) lahko proizvajalci inovativnih zdravil podaljšajo obdobje patentne zaščite zdravila, generičnim podjetjem pa lahko določena vrsta soli ZU omogoči vstop na trg pred potekom specifičnih patentov inovativnega zdravila, ki se nanašajo na soli ali polimorfe ZU (40).

5 SKLEP

Predstavljena analiza omogoča celosten pregled nad tvorbo soli ZU kot načina prirejanja fizikalno-kemijskih lastnosti v zdravilih, ki so v ZDA med leti 2007 in 2016 pridobila dovoljenje za promet z zdravilom. Naša analiza izbire soli ZU v zdravilih, odobrenih v ZDA, ima uporabno vrednost za farmacevtska podjetja, ki bodo razvijala inovativna zdravila, kot tudi za generično farmacevtsko industrijo, saj podaja strnjen pregled registriranih farmacevtsko sprejemljivih soli in omogoča prioritizacijo primernih tvorcev soli ZU. S tem je omogočen bolj racionalen pristop k reševanju soli in s tem boljša izraba časa ter tudi materialnih virov pri načrtovanju novih zdravil na osnovi novih soli ZU.

6 LITERATURA

1. Stahl PH, Nakano M. *Pharmaceutical aspect of the drug salt form*. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 83–116.
2. Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ. *Salt selection and optimisation procedures for pharmaceutical new chemical entities*. *Org Process Res Dev*. 2000 Sep;4(5):427-35.
3. Serajuddin ATM. *Salt formation to improve drug solubility*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007 Jul;59(7):603-16.
4. Elder DP, Holm R, Lopez de Diego H. *Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility*. *Int J Pharm*. 2013 Aug;453(1):88-100.
5. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. *Strategies to address low drug solubility in discovery and development*. *Pharmacol Rev*. 2013 Jan;65(1):315-499.
6. Domingos S, André V, Quesma S, Martins ICB, Minas da Piedade MF, Duarte MT. *New forms of old drugs: improving without changing*. *J Pharm Pharmacol*. 2015 Jun;67(6):830–46.
7. Wiedmann TS, Naqwi A. *Pharmaceutical salts: Theory, use in solid dosage forms and in situ preparation in an aerosol*. *Asian J Pharm. Sci*. 2016 Dec;11(6):722-34.
8. Berry DJ, Steed JW. *Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design*. *Adv Drug Delivery Rev*. 2017 Aug; 117: 3-24.
9. Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C. *Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database*. *J Med Chem*. 2007 Dec; 50(26):6665-72.
10. Hughes B. 2007 FDA drug approvals: a year of flux. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Feb;7(2):107-9.
11. Hughes B. 2008 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Feb; 8(2):93-6.
12. Hughes B. 2009 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Feb; 9(2):89-92.
13. Mullard A. 2010 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Feb; 10(2):82-5.
14. Mullard A. 2011 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Feb; 11(2):91-4.
15. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Feb; 12(2):87-90.
16. Mullard A. 2013 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Feb; 13(2):85-9.
17. Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Feb; 14(2):77-81.
18. Mullard A. 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Feb;15(2):73-6.
19. Mullard A. 2016 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Feb;16(2):73-6.
20. U. S. Food and Drug Administration. *Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations* [Internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; 2018 [cited 2018 May 30]. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
21. U. S. Food and Drug Administration. *New molecular entity (NME) drug and new biologic approvals* [Internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; 2018 [cited 2018 May 30]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/ucm373420.htm>.
22. Ule M. *Analiza izbire soli zdravilnih učinkovin v zdravilih, registriranih v ZDA med leti 2007 in 2015* [Internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2017 [cited 2018 May 30]: Available from: http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2017/ule_mojca_mag_nal_2017.pdf?sfvrsn=2.
23. Charifony PS, Walters WP. *Acidic and basic drugs in medicinal chemistry: a perspective*. *J Med Chem*. 2014 Dec;57(23):9701-17.
24. Stahl PH, Wermuth CG. *Monographs on acids and bases*. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 265–327.
25. Serajuddin ATM, Pudipeddi M. *Salt-selection strategies*. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 135–160.
26. Li S, Doyle P, Metz S, Royce AE, Serajuddin ATM. *Effect of chloride ion on dissolution of different salt forms of haloperidol, a model basic drug*. *J Pharm Sci*. 2005 Oct;94(10):2224-31
27. Snodin DJ. *Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: Real or imaginary problems? Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 Jun;45(1):79-90.
28. Teasdale A, Eyley SC, Delaney E, Jacq K, Taylor-Worth K, Lipczynski A, et al. *Mechanism and processing parameters affecting the formation of methyl methanesulfonate from methanol and methanesulfonic acid: an illustrative example for sulfonate ester impurity formation*. *Org Process Res Dev*. 2009 May;13(3):429-33.
29. U.S. Food and Drug Administration. *Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals guidance for industry* [Internet]. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2018 [cited 2018 May 30]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM281764.pdf>.

30. Torosian G, Finger KF, Stewart RB. Hazards of bromides in proprietary medication. *Am J Hosp Pharm.* 1973 Aug;30(8):716-18.
31. Kumar L, Lal Meena C, Pawar Y. Effect of counterions on physicochemical properties of prazosin salts. *AAPS PharmSciTech.* 2013 Mar;14(1):142-50.
32. Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC. Pharmaceutical salts. *J Pharm Sci.* 1977 Jan;66(1):1-19.
33. Halpern A, Shafitel N, Monte Bovi AJ. The synthesis and study of quinidine polygalacturonate. *Am J Pharm Sci Support Public Health.* 1958 Jun;130(6):190-201.
34. Bowker MJ. A procedure for salt selection and optimization. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use.* Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 161–189.
35. Stegemann S. Hard gelatin capsules today – and tomorrow [Internet]. *Capsugel*, 2002; [cited 2018 May 30]. Available from: <http://www.capsugel.com/media/library/hard-gelatin-capsules-today-and-tomorrow.pdf>.
36. Lee S, Hoff C. Large-scale aspects of salt formation: processing of intermediates and final products. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use.* Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 191–235.
37. Schwartz MA, Buckwalter FH. Pharmaceuticals of penicillin. *J Pharm Sci.* 1962 Dec;51(12):1119-28.
38. Bult A, Klasen HB. The characterization of the silver compounds of some sulfanilamide derivatives. *Arch Pharm.* 1978 Jan; 311(10)(78):855-61.
39. Kapczynski A, Park C, Sampat B. Polymorphs and prodrugs and salts (oh my!): an empirical analysis of "secondary" pharmaceutical patents. *PLOS ONE.* 2012 Dec;7(12): 1-9.
40. Nardi R, Masina M, Cioni G, Leandri P, Zuccheri P. Generic – equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or of knowledge? Part 2. *Misconceptions, doubts and critical aspects when using generic drugs in the real world.* *Ital J Med.* 2014 May;8(2):88-98.



DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POMANJKANJE VITAMINA D PRI STAREJŠIH

RISK FACTORS FOR VITAMIN D DEFICIENCY IN THE ELDERLY

AVTOR / AUTHOR:

Tomaž Velnar¹, Lidija Gradišnik^{2,3},
Danica Železnik⁴, Boštjan Krajnc²,
Uroš Maver²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za nevrokirurgijo,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

² Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta,
Inštitut za biomedicinske vede,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ AMEU-ECM Maribor, Slovenska 17, 2000 Maribor

⁴ Visoka šola za zdravstvene vede Slovenj Gradec,
Glavni trg 1, 2380 Slovenj Gradec

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tvelnar@hotmail.com

1 UVOD

Za normalno delovanje organizma je potrebnih več dejavnikov, od zdrave genetske osnove do ugodnega vpliva

POVZETEK

Vitamin D je vključen v patogenezo številnih bolezni, njegovo pomanjkanje pa je pomemben zdravstveni problem pri populacijah vseh starosti in v državah vseh kontinentov. Namen raziskave je bil določiti vrednosti plazemske koncentracije 25-hidroksivitamina D pri starejših ljudeh v severovzhodni Sloveniji in proučiti dejavnike tveganja, povezane s pomanjkanjem vitamina D. V raziskavo smo vključili 80 ljudi, starejših od 50 let. Raziskovalna skupina je zajemala 42 stanovalcev doma starejših občanov, kontrolna skupina pa 38 ljudi, ki živijo doma. Podatke o dejavniki tveganja, povezanih s pomanjkanjem vitamina D, smo dobili z vprašalnikom. Vrednosti 25-hidroksivitamina D v plazmi smo ugotavljali z imunološkim analizatorjem. Plazemska koncentracija 25-hidroksivitamina D je bila pri stanovalcih doma starejših občanov manjša kot pri ljudeh, ki živijo doma, in večja pri tistih, ki so več izpostavljeni soncu in uživajo hrano, bogato z vitaminom D. Izmerjene vrednosti so bile večje pri fizično bolj aktivnih. Povezave z majhnimi vrednostmi hemoglobina in števila trombocitov ter pojavnostjo osteoporoze in padci nismo potrdili. V raziskavi smo pokazali, da je nizka raven vitamina D v plazmi povezana s proučevanimi zdravstvenimi težavami, zato želimo opozoriti na problematiko pomanjkanja vitamina D pri starejših.

KLJUČNE BESEDE:

25-hidroksivitamin D, plazemska koncentracija, pomanjkanje vitamina D, starejši ljudje.

ABSTRACT

Vitamin D is involved in the pathogenesis of various diseases. The aim of the research was to measure the plasma concentration of 25-hydroxyvitamin D in the elderly in north-eastern Slovenia and determine the risk factors associated with this deficiency. The study included 80 people over the age of 50. The control group encompassed 38 people living at home and the experimental group 42 institutionalized residents. The questionnaire provided information about risk factors associated with vitamin D deficiency. Plasma values were measured using an immunological analyzer. Residents had a lower concentration of 25-hydroxyvitamin D than those living at home. The

concentration was higher with vitamin D rich diet, sun exposure and in physically active individuals. The effect of vitamin D on low hemoglobin level, platelet count, osteoporosis and falls was not confirmed. According to our study, low levels of vitamin D in plasma were associated with certain disease conditions. The problematics of vitamin D deficiency in the elderly was discussed.

KEY WORDS:

25-hydroxyvitamin D, plasma concentration, vitamin D deficiency, elderly people.

okolja, v katerem živimo, in ustrezne aktivnosti (1). Pomembno mesto zavzema tudi zdrava in uravnotežena prehrana, vključno z zagotavljanjem zadostnega vnosa vitaminov. Potreba organizma po vitaminih se spreminja v različnih življenjskih obdobjih. To je najbolj opazno v obdobjih rasti, staranja in pri nekaterih boleznih. Pomanjkanje vitaminov se lahko pojavi v času rasti, nosečnosti, dojenja in staranja, vzrokov pa je lahko več: pomanjkljiva vsebnost v živilih, nezadostna absorpcija v črevesu ali zmanjšano nastajanje v organizmu. Pomanjkanje različnih vitaminov lahko povzroči različne vrste bolezni, pri katerih so bolezenski znaki značilni za pomanjkanje določenega vitamina. V takih primerih je vitamine potrebno nadomeščati z vitaminsko terapijo (2, 3).

Vitamin D sodeluje pri številnih fizioloških in patofizioloških procesih: na molekularnem nivoju pri rasti celic, vnetnih procesih, pri nastanku avtoimunskih bolezni ter v procesih, ki zajemajo mišično-skeletni sistem in nevromišične funkcije (4, 5). Pomanjkanje vitamina D se kaže kot: sarkopenija, osteoporoza, kardiovaskularne, mišično-skeletne in hematološke bolezni, okužbe, metabolni sindrom, multipla skleroza, depresija, motnje v kognitivnih funkcijah in psihiatrične težave. Nastanek teh bolezni je v starosti bolj verjeten, njihov potek pa težji (5–9).

Vitamin D nastane v telesu pod vplivom ultravijoličnih žarkov iz predhodnika provitamina D (10). V telesu se nahaja v številnih oblikah. Z izrazom »vitaminu D« označujemo zmes vitaminov D2 in D3. V koži prisotno obliko imenujemo 7-dehidroholesterol, ki predstavlja neaktivno obliko. Pod vplivom žarkov B ultravijoličnega spektra sončne svetlobe pri valovni dolžini od 290 nm do 320 nm se spremeni v previtamin D3. Ker je to zelo nestabilna oblika, se v koži pod vplivom toplote spremeni v vitamin D3 (8, 10). Iz kožnih celic prestopa v medceličnino, nato pa v kapilare, kjer se za prenos po krvnem obtoku veže na prenašalno beljako-

vino, ki jo imenujemo vezavni protein vitamina D. Ta kompleks nato potuje v jetrne celice (hepatocite), kjer se v telesu tudi ohranja največ vitamina D (4, 8–10).

V jetrih poteka encimska pretvorba vitamina D. V hepatocitih s pomočjo encimov v mikrosomih s hidroksilacijo nastane 25-hidroksivitamin D (kalcifediol), ki se po krvi transportira v ledvice in se skladišči v celicah proksimalnih ledvičnih tubulov. Tukaj pride v mitohondrijih do druge encimske pretvorbe, prav tako do hidroksilacije, ki poteče na mestu 1. Tako nastane 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol), ki je sedaj biološko aktiven in je odgovoren za fiziološke funkcije. 1,25-dihidroksivitamin D je končna oblika vitamina D, ki je biološko najbolj aktivna (9, 10).

Vitamin D dobimo tudi s prehrano. Absorbira se v črevesu, kar je odvisno od deoksiholne kisline iz žolča. Vitamin D3 se bolje in hitreje absorbira od vitamina D2. Iz črevesa v hilomikronih prehaja v črevesni limfni sistem in nato vstopi v krvni obtok. Tam se veže na vezavni protein vitamina D, nato pa potuje v jetra in ledvice (9).

Biološki učinek vitamina D je posledica njegove interakcije z receptorjem za vitamin D (VDR). To je protein, ki spada v družino transkripcijskih faktorjev in se nahaja v celičnem jedru celic, ki so občutljive na delovanje vitamina D. Po vezavi vitamina D na VDR pride do konformacijske spremembe proteina, ki oblikuje heterodimer z retinoidnim receptorjem X (4, 10). Ta kompleks se veže na posebna področja DNA in aktivira transkripcijo genov. Na ta način kontrolira od 200 do 2000 genov. VDR tako z vitaminom D uravnava ekspresijo genov, katerih produkti kontrolirajo specifične celične funkcije, ki so vključene npr. v homeostazo kostnih mineralov, vezavo hranilnih snovi, procese razstrupljanja organizma (4, 9).

Pomanjkanje vitamina D je postalo pomemben zdravstveni problem pri populacijah vseh starosti in v državah vseh kontinentov (11, 12). Evropska agencija za varnost hrane (EFSA, *European Food Safety Agency*) opozarja na povezano pomanjkanje vitamina D s številnimi bolezenskimi stanji. Pri odraslih, predvsem pri starejših, sta glavna vzroka pomanjkanja vitamina D nezadostno izpostavljanje soncu, tudi zaradi težje mobilnosti ter spremljajočih bolezni, in neustrezna prehrana. V koži s starostjo upada sposobnost za sintezo vitamina D zaradi atrofičnih sprememb in manjše vsebnosti vitaminskega predhodnika. Te spremembe v presnovi vitamina D so sicer prisotne pri starejših na splošno, postanejo pa bolj izrazite pri tistih, ki imajo povečano tveganje za pomanjkanje vitamina D, še posebej v zimskih mesecih, in ki večino časa preživijo v zaprtih prostorih. Poleg tega se številni starejši ljudje zdravijo zaradi ledvičnih bolezni, kar zmanjša ledvično produkcijo vitamina D (13). Pomemben



dejavnik je tudi prehrana, ki v starosti pogosto postane manj raznolika, z manjšo vsebnostjo vitamina D. Vsi ti dejavniki lahko privedejo do hudih posledic, ki se kažejo na vseh organskih sistemih (4, 9, 14).

Z laboratorijskimi testi v klinični medicini navadno določamo vrednosti 25-hidroksivitamina D v plazmi. Ta oblika vitamina D je najbolj primeren kazalec celotne ravni vitamina D v telesu, ki ga dobimo s hrano, prehranskimi dopolnili ali sončenjem. Koncentracija 1,25-dihidroksivitamina D je v primerjavi s koncentracijo 25-hidroksivitamina D v krvi približno tisočkrat manjša in zato ni primerna za rutinske biokemične analize. Tudi razpolovni čas te oblike vitamina v krvi je krajši, 15 ur, v primerjavi z razpolovnim časom 25-hidroksivitamina D, ki znaša tri tedne (4, 14).

Idealne koncentracije vitamina D v plazmi niso natančno določene. Na osnovi velikih študij so zato oblikovali priporočila za vnos vitamina D in določili klinične referenčne vrednosti (preglednica 1) (9, 14).

Namen te pilotne raziskave je bil ugotoviti razlike med vrednostmi plazemskih koncentracij 25-hidroksivitamina D pri osebah, starejših od 50 let, in proučiti dejavnike tveganja, ki so povezani s pomanjkanjem vitamina D.

2 MATERIALI IN METODE

2.1 VZOREC PREISKOVANCEV

V raziskavo, ki je potekala od februarja do marca 2016, smo vključili 80 ljudi, starejših od 50 let, ki živijo v severovzhodnem delu Slovenije. Raziskovalna skupina je zajemala 42 stanovalcev doma starejših občanov (v nadalje-

vanju institucionalizirani preiskovanci), kontrolna skupina pa 38 ljudi, ki živijo doma (v nadaljevanju neinstitutionalizirani). Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-674/2015-4). Vsi sodelujoči so v raziskavi sodelovali prostovoljno, razložili smo jim pomen in nevarnosti sodelovanja, prejeli pa so tudi pisno obrazilo in za sodelovanje podali pisno soglasje.

2.2 APARATURE

Podatke o dejavnih tveganja, ki so bili povezani s pomanjkanjem vitamina D, smo priobili v vprašalnikom. Zanimale so nas zdravstvene težave, nagnjenost k padcem, gibanje, prehranjevalne navade (hrana, bogata z vitaminom D, prehranska dopolnila), izpostavljenost soncu in osveščenost o problematiki pomanjkanja vitamina D. Koncentracijo 25-hidroksivitamina D v krvni plazmi smo ugotavljali s kemiluminiscenčnim imunskim testom na avtomatiziranem imunološkem analizatorju (Cobas E 411, Roche Diagnostics, ZDA). Rezultate analiz smo podali kot številčne vrednosti vitamina D v ng/ml. Vrednosti hematoloških parametrov smo ugotavljali s hematološkim analizatorjem (ADVIA 560 Hematology System, Siemens Healthcare, Nemčija).

2.3 HIPOTEZE

Predpostavili smo, da je I) plazemska koncentracija 25-hidroksivitamina D pri institucionaliziranih preiskovancih manjša kot pri neinstitutionaliziranih preiskovancih, II) pomanjkanju vitamina D bolj izpostavljena ženska populacija, III) manjša plazemska koncentracija povezana z manjšim vnosom hrane, bogate z vitaminom D, IV) z manjšo izpostavljenostjo sončnim žarkom, V) s pojavnostjo osteoporoze ali osteopenije, VI) s slabšimi kazalci hematoloških testov

Preglednica 1: Klinične referenčne vrednosti vitamina D v krvni plazmi (14).

Table 1: Reference values for vitamin D in blood plasma (14).

Klinična referenčna vrednost vitamina D [ng/ml]	Zdravstveni status
< 12	Hudo pomanjkanje, ki vodi pri otrocih v rahitis, pri odraslih pa v osteoporozo.
< 20	Pomanjkanje vitamina D. Ne zadostna količina za vzdrževanje splošnega zdravja in zdravja kosti.
20 do 50	Priporočene vrednosti za zdrave ljudi.
> 50	Prevelika koncentracija, ki je lahko povezana s škodljivimi učinki.
> 60	Potencialno toksična koncentracija.

(manjšimi vrednostmi hemoglobina in števila trombocitov) in da je VII) manjša pri fizično manj aktivnih starejših.

2.4 STATISTIČNA OBDELAVA

Podatke smo predstavili z aritmetično sredino in s standardno deviacijo (SD), opisne spremenljivke pa z absolutnimi in relativnimi frekvencami. Razlike v povprečnih vrednostih spremenljivk smo ugotavljali s t-testom za dva neodvisna vzorca ali z analizo variance. Razliko v povprečju med dvema skupinama preiskovancev smo predstavili kot ocenjeno razliko povprečij s pripadajočim 95-odstotnim intervalom zaupanja (IZ). Za primerjavo frekvenc smo uporabili Pearsonov hi-kvadrat test ali Fisherjev natančni test. Kot statistično pomembne smo upoštevali vrednosti p , manjše od 0,05. Podatke smo obdelali s statističnim programom SPSS 20 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ZDA).

3 REZULTATI

Med 80 preiskovanci je bilo 42 (53 %) oseb institucionaliziranih, starih od 55 do 93 let, s povprečno starostjo (SD) 76,6 (8,9) let. Nekaj manj kot polovica preiskovancev (38, 47 %) je bilo neinstitucionaliziranih. Ti so bili stari od 51 do 91 let, s povprečno starostjo (SD) 68,2 (9,5) let. Med preiskovanci je bilo 22 (28 %) moških in 58 (72 %) žensk. Delež moških je bil večji med institucionaliziranimi (18/42, 43 %) kot med neinstitucionaliziranimi (4/38, 11 %) ($p = 0,001$). Povprečna starost moških preiskovancev je bila 73,5 let in se ni bistveno razlikovala od povprečne starosti preiskovank (72,3 leta) ($p = 0,653$).

Koncentracija vitamina D v plazmi preiskovancev je bila od 0 do 42 ng/ml, s povprečjem (SD) 13,2 (10,8) ng/ml. Povprečna vrednost plazemske koncentracije vitamina D je bila pri institucionaliziranih preiskovancih statistično značilno manjša (10,8 ng/ml) kot pri neinstitucionaliziranih preiskovancih (15,8 ng/ml) ($p = 0,037$). Ocenjena povprečna razlika v plazemski koncentraciji vitamina D med skupinama preiskovancev je bila 5,0 (95 % IZ: 0,3–9,7) ng/ml. Porazdelitev plazemske koncentracije vitamina D se je med spoloma razlikovala. Preiskovanci so imeli statistično značilno manjšo povprečno plazemsko koncentracijo vitamina D (9,0 ng/ml) kot preiskovanke (14,7 ng/ml) ($p = 0,009$). Ocenjena povprečna razlika v plazemski koncentraciji vitamina D med spoloma je bila 5,8

(95 % IZ: 1,5–10,1) ng/ml. Delež preiskovancev s koncentracijo vitamina D pod 3 ng/ml je bil med spoloma primerljiv (3/22, 14 % pri moških in 8/58, 14 % pri ženskah; $p = 1$).

Pri proučevanju prehranskih navad smo ugotovili, da se delež preiskovancev, ki jemljejo prehranska dopolnila, med institucionaliziranimi (33 %) in neinstitucionaliziranimi (41 %) ni statistično značilno razlikoval ($p = 0,544$). Hrano, bogato z vitaminom D, uživa več institucionaliziranih (55 %) kot neinstitucionaliziranih (24 %) preiskovancev ($p = 0,004$). Med institucionaliziranimi je 83 % takih, ki uživajo mleko in mlečne izdelke, med neinstitucionaliziranimi pa je delež takih 100 % ($p = 0,012$). Razlika je tudi v pogostosti uživanja mleka in mlečnih izdelkov ($p = 0,015$): skoraj dve tretjini neinstitucionaliziranih preiskovancev uživa mleko in mlečne izdelke dnevno, med institucionaliziranimi pa le dobra tretjina. Povprečna plazemska koncentracija vitamina D je bila pri 73 (91 %) tistih, ki uživajo mleko in mlečne izdelke, nekoliko večja (13,3 ng/ml) kot pri 7 (9 %) preiskovancih, ki mleka in mlečnih izdelkov ne uživajo (11,6 ng/ml), a razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,698$).

Od 80 preiskovancev jih je 50 (63 %) odgovorilo, da se poleti sončijo, in 30 (37 %), da se ne. Povprečna plazemska koncentracija vitamina D je bila pri preiskovancih, ki se sončijo, nekoliko večja (13,8 ng/ml) kot pri tistih, ki se ne (12,0 ng/ml), a razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,463$). Glede na pogostost sončenja v poletnih mesecih nismo ugotovili pomembnih razlik v povprečni plazemski koncentraciji vitamina D.

Osteopenijo ali osteoporozo, diagnosticirano na osnovi kliničnih in laboratorijskih značilnosti, je imelo 32 (40 %) preiskovancev. Pri preiskovancih z osteopenijo ali osteoporozo je bila povprečna plazemska koncentracija vitamina D statistično značilno večja (18,6 ng/ml) kot pri preiskovancih brez osteopenije in brez osteoporoze (9,5 ng/ml) ($p < 0,001$). Ocenjena povprečna razlika v koncentraciji vitamina D med omenjenima skupinama preiskovancev je bila 9,1 (95 % IZ: 4,6–13,5) ng/ml. Padce v zadnjih šestih mesecih smo na osnovi anamneze in medicinske dokumentacije zabeležili pri 40 (50 %) preiskovancih. Od teh je 11 (28 %) preiskovancev doživelo padec enkrat, 29 (72 %) pa večkrat. Pri preiskovancih, ki so padli najmanj enkrat, je bila povprečna plazemska koncentracija vitamina D nekoliko večja (15,3 ng/ml) kot pri preiskovancih, ki niso nikoli padli (11,1 ng/ml), a razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,081$). Povezanosti med številom padcev in koncentracijo vitamina D v plazmi nismo potrdili ($p = 0,205$): povprečna plazemska koncentracija vitamina D se je glede na število padcev gibala od 11,1 do 16,3 ng/ml.



Povprečna koncentracija (SD) hemoglobina v krvi preiskovancev je bila 136,6 (11,5) g/l, z najmanjšo in največjo vrednostjo 104 in 162 g/l. Razlika v povprečni koncentraciji hemoglobina se med institucionaliziranimi (135,4 g/l) in neinstitutionaliziranimi preiskovanci (137,9 g/l) ni statistično značilno razlikovala ($p = 0,320$). Drugi proučevani hematološki parameter je bila koncentracija trombocitov, s povprečjem (SD) $253,8 (60,5) \times 10^9/l$ in z minimalno in maksimalno vrednostjo 146 in $471 \times 10^9/l$. Tudi povprečna koncentracija trombocitov se med institucionaliziranimi ($253,5 \times 10^9/l$) in neinstitutionaliziranimi preiskovanci ($254,1 \times 10^9/l$) ni statistično značilno razlikovala ($p = 0,962$). Tako za koncentracijo hemoglobina kot za koncentracijo trombocitov v krvi preiskovancev nismo mogli potrditi statistično značilne linearne povezanosti s plazemsko koncentracijo vitamina D ($r = 0,01$, $p = 0,913$ za hemoglobin, $r = -0,03$, $p = 0,779$ za trombocite).

Velika večina preiskovancev (74, 93 %) je odgovorila, da so telesno aktivni, le 6 (7 %) preiskovancev je bila telesno neaktivnih. Povprečna plazemska koncentracija vitamina D je bila pri telesno aktivnih preiskovancih večja (13,4 ng/ml) kot pri telesno neaktivnih (9,7 ng/ml), a razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,423$). Najmanjšo povprečno plazemsko koncentracijo vitamina D smo zabeležili pri preiskovancih, ki se ne gibljejo (10,9 ng/ml), večjo pa pri tistih, ki so telesno aktivni tedensko (16,1 ng/ml) ali dnevno (14,8 ng/ml). Povprečne koncentracije vitamina D se med seboj niso statistično značilno razlikovale ($p = 0,679$).

4 RAZPRAVA

S pilotno raziskavo o vsebnosti vitamina D v krvni plazmi smo proučili zdravstveno stanje starejših, ki živijo v severovzhodnem delu Slovenije. Na podlagi rezultatov želimo opozoriti na problematiko pomanjkanja vitamina D, ki ji še vedno nismo kos. V zadnjem času se vse bolj zavedamo posledic pomanjkanja vitamina D, ki so postale pomemben zdravstveni problem pri ljudeh vseh starosti (4). Pomanjkanje vitamina D je posebej skrb vzbujajoče med starejšimi ljudmi, saj je povezano s številnimi dejavniki tveganja za poslabšanje zdravstvenega stanja. Ta starostna skupina je namreč bolj podvržena različnim boleznim in zaradi zmanjšane odpornosti organizma tudi bolj ranljiva, zato lahko s poznavanjem dejavnikov tveganja in vsebnosti vitamina D v telesu ugodno vplivamo na zmanjšanje obolenosti, povezane s

pomanjkanjem vitamina D, in na bolj ugoden potek staranja (4, 9).

Smernice, ki jih uporabljamo v Sloveniji, temeljijo na evropskih priporočilih. Priporočene vrednosti za zdrave ljudi se gibljejo od 20 do 50 ng/ml. Hudo pomanjkanje vitamina D, ki je že povezano z zdravstvenimi težavami, je po mednarodnih smernicah določeno pod 12 ng/ml (4, 9, 15–16). Klinične raziskave so pokazale, da vsakodnevno uživanje 20 μ g vitamina D (kar ustreza 800 IE), in lahko tudi kalcija, učinkovito zmanjša tveganje za padce in zlome, predvsem pri institucionaliziranih ljudeh. Pokazali so tudi, da 10 μ g (400 IE) vitamina D dnevno ali parenteralni odmerki (100.000 IE) trikrat letno zmanjšajo tveganje za nastanek zlomov pri starejših od 65 let, ki živijo doma. Obstajajo tudi razlike glede geografskih področij in letnih časov. V Avstraliji so npr. povprečne vrednosti vitamina D v plazmi večje, prav tako v Združenih državah Amerike, kjer hrano pogosto industrijsko obogatijo z vitaminom D. Proizvajalci pri tem nimajo omejitev tako kot v Evropi, zato so izmerjene vrednosti vitamina D pri starejših v Ameriki v enakih starostnih skupinah v povprečju večje (14–19). Priporočila v Evropi so zelo podobna ameriškim, vendar pa jih ni možno prevesti v vsakršno okolje. Pomanjkanje vitamina D je namreč odvisno od številnih dejavnikov, kot so prehrana, izpostavljenost sončni svetlobi in življenjske navade (6, 8, 16, 17).

Primerjava naših rezultatov z rezultati drugih, podobnih raziskav, je bila težavna tudi zaradi razlik v proučevanih spremenljivkah, zasnovah raziskav in demografskih razlikah v proučevanih populacijah. Kljub temu smo prišli do pomembnih zaključkov, ki bodo zelo uporabni pri vpogledu v situacijo pomanjkanja vitamina D pri starejših. V Sloveniji namreč še nimamo organizirane preventivne aktivnosti za osteoporozo in tudi dejavnikov tveganja, ki so z njo povezani, ne obravnavamo organizirano. Prav tako ne ugotavljamo rutinsko vrednosti vitamina D. Te preiskave opravijo pacienti sami ali pa v sklopu diagnostike in zdravljenja bolezni, ki so lahko povezane s pomanjkanjem vitamina D (18, 19). Poseben pomen raziskave vidimo tudi v povezavi med klinično medicino in socialno-gerontološko stroko. Pomembno je namreč spodbujanje zdravega življenjskega sloga, aktivne starosti in vzdrževanja dobre psihofizične kondicije. Podobne raziskave so izvedli tudi drugi raziskovalci, le da so bile razlike v številu sodelujočih velike, kar seveda vpliva tudi na statistično značilnost. V primerjavi z našo raziskavo so zajemale manjše kot tudi neprimerno večje vzorce (18–25). Raziskave na velikem vzorcu v našem primeru ni bilo mogoče izvesti zaradi organizacije in finančnih obremenitev. Širše zastavljeno raziskavo bi veljalo izpeljati v prihodnosti, in sicer kot multicentrično raziskavo, ki bi zajela prebivalce vseh slovenskih regij.

Proučili smo več dejavnikov, ki so povezani z vsebnostjo vitamina D v telesu. Povprečne vrednosti plazemske koncentracije so bile pri institucionaliziranih preiskovancih statistično značilno manjše kot pri neinstitucionaliziranih. Podobne vrednosti pri starejših, okrog 18 ng/ml, so potrdili tudi drugi raziskovalci (23, 26). Hudo pomanjkanje vitamina D, ki je že povezano z zdravstvenimi težavami, je po mednarodnih smernicah določeno pod 12 ng/ml (14). Tolikšno pomanjkanje smo v naši raziskavi v povprečju ugotovili za uporabnike domače oskrbe. Seveda so bile razlike znotraj skupine velike in so nekateri preiskovanci imeli tudi večje vrednosti. Vanlint in sod. so dokazali, da so povprečne vrednosti v Avstraliji večje, vendar še vedno niso zadostne, kar je predvsem izraženo v zimskem in jesenskem obdobju (27). Večje povprečne vrednosti v Avstraliji so posledica južne lege in večje izpostavljenosti soncu, medtem ko je v drugih delih sveta pomanjkanje vitamina D izrazito predvsem v zmernih in višjih geografskih širinah (10, 16, 26–28). V naši raziskavi sezonskih variacij nismo proučevali, vendar bi bilo to smiselno proučiti v prihodnosti. Porazdelitev plazemske koncentracije vitamina D se je med spoloma razlikovala. Tako so imeli preiskovanci statistično značilno manjšo povprečno plazemsko koncentracijo vitamina D (9,0 ng/ml) kot preiskovanke (14,7 ng/ml) s povprečno razliko med spoloma 5,8 ng/ml. Pričakovali smo, da bodo manjše vrednosti vitamina D v plazmi izmerjene pri ženskah. Naše ugotovitve so tako v nasprotju z izsledki nekaterih drugih raziskav, ki pravijo, da so vrednosti pri moških večje, ali pa da med spoloma ni bistvenih razlik (23, 26). Menimo, da je to razhajanje nastalo zaradi razlike v številu med moškimi in ženskami v skupini neinstitucionaliziranih preiskovancev. Patofiziološke razlage za to nimamo, če izvzamemo prehranske navade in gibanje, torej razlike v življenjskem slogu preiskovancev.

Pregled prehranskih navad je pokazal, da uporabniki domače oskrbe uživajo manj raznovrstno hrano. Različna hranila namreč vsebujejo različne vrste in količine vitaminov, v telo pa jih ne vnašamo le s hrano, ampak tudi s prehranskimi dopolnili (13, 29, 30). Te razlike lahko vplivajo na izmerjene vrednosti. Razlog za pomanjkanje vitaminov in nastanek z njimi povezanih bolezni je poleg pomanjkljive vsebnosti vitaminov v prehrani in zmanjšane nastajanja v organizmu tudi slabša ali pa nezadostna absorpcija v črevesu (13, 31). Vitamin D je lipofil in maščobe, ki jih s hrano zaužijemo, pospešujejo njegovo absorpcijo v črevesu. Mleko in mlečni izdelki navadno vsebujejo večje količine maščobe (28, 32). V raziskavah so dokazali, da je pomanjkanje vitamina D pogosto med starejšimi ljudmi in zelo pogosto med institucionaliziranimi starejšimi ter starejšimi bolniki, ki se zdravijo v bolnišnicah ali okrevajo doma (7). Je tudi znan dejavnik

tveganja za osteoporozo, padce in poškodbe med padci, predvsem pri tistih ljudeh, ki se zdravijo zaradi izgube kostne mase. Ugotovili smo, da je bila pri preiskovancih z osteopenijo ali osteoporozo povprečna plazemska koncentracija vitamina D statistično značilno večja (18,6 ng/ml) kot pri tistih brez osteopenije ali osteoporoze (9,5 ng/ml), kar je bilo v nasprotju z našimi predvidevanji. Razlago vidimo v dobri preventivi tega dejavnika tveganja, saj se vsi ti ljudje zdravijo zaradi zmanjšane kostne gostote in jemljejo različna prehranska dopolnila ali farmakološke pripravke, kar smo potrdili tudi z zdravstveno dokumentacijo.

Zanimiva so poročila, ki pomanjkanje vitamina D povezujejo s hematološkimi boleznimi (4, 26, 33). Predvidevali smo, da je manjša plazemska koncentracija povezana s slabšimi kazalci hematoloških testov pri starejših, kjer smo zajeli vrednosti hemoglobina in število trombocitov. Ugotovili smo, da razlike v povprečni koncentraciji hemoglobina med institucionaliziranimi in neinstitucionaliziranimi preiskovanci ni bilo. Povprečne izmerjene vrednosti hemoglobina so bile v mejah normale. Yoo in sod. ter Sim in sod. so nasprotno ugotavljali, da je pomanjkanje vitamina D povezano z anemijo in da jo njegovo nadomeščanje popravi (33, 34). Tudi koncentracija trombocitov se med obema skupinama preiskovancev ni statistično značilno razlikovala. V naši raziskavi tako za koncentracijo hemoglobina in trombocitov v krvi preiskovancev nismo mogli potrditi statistično značilne povezanosti s plazemsko koncentracijo vitamina D. Menimo, da bi bilo smotno raziskati še druge hematološke parametre, na večjem vzorcu preiskovancev, saj bi tako lažje vrednotili povezavo med proučevanimi spremenljivkami.

Nekatere od hipotez smo lahko potrdili, pri drugih pa zaradi premajhnega vzorca to ni bilo mogoče. Številčnost vzorca je po našem mnenju največja pomanjkljivost raziskave, saj bi bili rezultati na mnogo večjem vzorcu najverjetneje drugačni. Seveda je za to potrebna predvsem širše zastavljena koordinacija in močna finančna podpora. Nadaljnje raziskave bi omogočile širši in bolj temeljit vpogled v proučevano problematiko, s tem pa bo omogočeno tudi boljše načrtovanje preventive na tem področju.

5 SKLEP

Z raziskavo smo želeli proučiti dejavnike tveganja za nastanek bolezni, ki so povezani s pomanjkanjem vitamina D, in opomniti na to problematiko pri starejših. Ugotovili smo, da je bila



plazemska koncentracija 25-hidroksivitamina D pri uporabnikih domske oskrbe manjša kot pri starejših ljudeh, ki živijo doma. Povezave med zmanjšano plazemsko koncentracijo in majhnimi vrednostmi hemoglobina ter števila trombocitov nismo potrdili, prav tako ne povezave med koncentracijo vitamina D in pojavnostjo osteoporoze. Plazemska koncentracija vitamina D je bila večja pri starejših, ki so se več sončili in uživali hrano, bogato z vitaminom D, ter pri fizično bolj aktivnih starejših. Z nadaljnjimi raziskavami bi lahko pomembno vplivali na izboljšanje problematike na tem področju.

6 LITERATURA

1. Seals DR, Justice JN, LaRocca TJ. Physiological geroscience: targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity. *J Physiol*. 2016;594(8):2001-24.
2. Kruis W, Phuong Nguyen G. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):105-11.
3. Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, van Heerden PV. The role of Vitamin B12 in the critically ill--a review. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(4):447-52.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
5. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P, et al. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients*. 2016;8(6):391.
6. Hayes A, Cashman KD. Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. *Proc Nutr Soc*. 2016;1-10.
7. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2005;18(4):266-75.
8. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):49-59.
9. Velnar T, Gradišnik L, Hauser M, Marič B, Murtič Z, Maver U. Vsebnost vitamina D v telesu kot motivacijski dejavnik za aktivnost starejših. In: Filej B, editor. 4. mednarodna znanstvena konferenca Za človeka gre. Maribor, 2016:260-3.
10. Norval M, Björn LO, de Gruijil FR. Is the action spectrum for the UV-induced production of previtamin D3 in human skin correct? *Photochem Photobiol Sci*. 2010;9(1):11-7.
11. Lindqvist PG, Silva AT, Gustafsson SA, Gidlöf S. Maternal vitamin D deficiency and fetal distress/birth asphyxia: a population-based nested case-control study. *BMJ Open*. 2016;6(9):9733.
12. Musson P, Collin J. Management of vitamin D deficiency in childhood and adolescence. *Nurs Child Young People*. 2015;27(9):27-35.
13. Jankowska M, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017;9(3):282.
14. NIH – National institutes of health. Vitamin D. Fact sheet for health professionals. 2009 [Internet]. Bethesda, MD: National institutes of health, 2018 [Updated 2018 March 2, cited 2018 Jul 2]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
15. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;158:1-235.
16. Resmini G, Tarantino U, Iolascon G. Vitamin D: role and opportunity to prescribe. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(1):125-7.
17. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
18. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4: 227.
19. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:7470.
20. Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, Janssen MJ, Janzing HM, Hoffland GA, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1360-7.
21. Dumitrescu B, van Helden S, ten Broeke R, Nieuwenhuijzen-Kruseman A, Wyers C, Udrea G, et al. Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:109.
22. Escribano J, Balaguer A, Roqué i Figuls M, Feliu A, Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):6022.
23. Katrinaki M, Kampa M, Margioris A, Castanas E, Malliaraki N. Vitamin D levels in a large Mediterranean cohort: reconsidering normal cut-off values. *Hormones (Athens)*. 2016;15(2):205-23.
24. Ogata M, Iwasaki N, Ide R, Takizawa M, Tanaka M, Tetsuo T, et al. Role of vitamin D in energy and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a 6-month follow-up evaluation. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):211-222.
25. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2980-5.
26. Yu HJ, Kwon MJ, Woo HY, Park H. Analysis of 25-Hydroxyvitamin D Status According to Age, Gender, and Seasonal Variation. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):905-11.
27. Vanlint SJ, Morris HA, Newbury JVV, Crockett AJ. Vitamin D insufficiency in Aboriginal Australians. *Med J Aust*. 2011;194(3):131-4.
28. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(3):265-81.
29. Biesalski HK, Tinz J. Multivitamin/mineral supplements: Rationale and safety. *Nutrition*. 2017;36:60-6.
30. Polivka D, von Arnim CA. Vitamins and nutritional supplements in older persons: How to diagnose and when to substitute? *Internist (Berl)*. 2015;56(11):1318-24.
31. Limketkai BN, Bechtold ML, Nguyen DL. Vitamin D and the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(10):52.
32. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):611-5.
33. Yoo EH, Cho HJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean patients with anemia. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(2):129-34.
34. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2010;89(5):447-52.

ZDRAVSTVENA PISMENOST IN ZDRAVSTVENA PISMENOST, POVEZANA Z ZDRAVILI HEALTH LITERACY AND MEDICATION LITERACY

AVTOR / AUTHOR:

Asist. dr. Nejc Horvat, mag. farm.

Linda Vidic, mag. farm.

Špela Vidmar, mag. farm.

Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) je leta 2016 med svojimi članicami naredila raziskavo obvladovanja ključnih spretnosti odraslih za obdelavo informacij: besedilnih spretnosti, matematičnih spretnosti in

POVZETEK

Zdravstvena pismenost in zdravstvena pismenost, povezana z zdravili, sta koncepta, ki se zaradi naraščajoče zahtevnosti informacij in zdravstvenih sistemov pospešeno razvijata. Nizka raven teh vrst pismenosti vodi k večji obolevnosti, pogostejšim hospitalizacijam ter povečani umrljivosti. Za preverjanje zdravstvene pismenosti je v mednarodnem prostoru nekaj ustrezno validiranih in pogosto uporabljenih instrumentov: *Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine*, *Test of Functional Health Literacy in Adults*, *Newest Vital Sign in European Health Literacy Survey Questionnaire*. Nasprotno pri zdravstveni pismenosti, povezani z zdravili, ni ustreznih vprašalnikov za uporabo v splošni populaciji. Zato smo razvili vprašalnik za preverjanje funkcionalne zdravstvene pismenosti, povezane z zdravili, in ga uporabili pri slovenski odrasli populaciji. Slednja je izkazovala visok nivo funkcionalne zdravstvene pismenosti, pri čemer so imeli pacienti največ težav imeli z razumevanjem informacij v daljših tekstih, ki so zahtevale računske spretnosti. Posebej ranljiva skupina s tega vidika so bili starejši z nižjim dohodkom in slabšim zdravstvenim stanjem.

KLJUČNE BESEDE:

zdravstvena pismenost, zdravstvena pismenost, povezana z zdravili, vprašalnik

ABSTRACT

Increasing complexity of health-related information and health systems caused a rapid development of health literacy and medication literacy concepts. Low health and medication literacy are linked to increased morbidity and mortality as well as higher rates of hospitalization. There are some properly validated and internationally recognized instruments to measure health literacy: *Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine*, *Test of Functional Health Literacy in Adults*, *Newest Vital Sign in European Health Literacy Survey Questionnaire*. On the other hand, there are no appropriate questionnaires to measure medication literacy in adult population. Therefore, a questionnaire measuring functional medication literacy was developed and applied to Slovenian adult population. High functional medication literacy levels were observed. Patients en-



countered most problems when interpreting information written in longer text which required the use of numerical skills. Elderly with lower income and worse health state were a particularly vulnerable group in this regard.

KEY WORDS:

Health literacy, medication literacy, questionnaire

spretnosti za reševanje problemov. Odrasli v Sloveniji so pri vseh treh spretnostih dosegali nižje rezultate od povprečja v OECD. Približno eden od štirih odraslih v Sloveniji ima vse tri vrste spretnosti nižje razvite (1). Nizka raven splošne funkcionalne pismenosti postane posebej skrb vzbujajoča, če jo prenesemo na področje zdravstvenih informacij in informacij, povezanih z zdravili, saj lahko ima resne posledice za zdravje. Zdravstvene informacije so danes enostavno dostopne širši množici ljudi, a so pogosto zastavljene preveč zahtevno, zaradi česar so splošni populaciji nemalokrat nerazumljive, hkrati pa ljudje pogosto nimajo ustrezne podlage za njihovo kritično presojo (2, 3). Zdravstveni delavci se tako vsakodnevno srečujejo s situacijami, ko ljudje ne razumejo navodil, posredovanih s strani zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, kar lahko vodi v neustrezno sodelovanje pri zdravljenju (4). Tudi naraščajoča kompleksnost in tehnološka sofisticiranost zdravstvenega sistema (npr. e-recept, e-napotnica), ki vse več odgovornosti prelaga na pacienta, za marsikoga predstavljata oviro pri uspešnem zdravljenju (5). Vse to povečuje vlogo ustrezne zdravstvene pismenosti in zdravstvene pismenosti, povezane z zdravili.

2 ZDRAVSTVENA PISMENOST

Zdravstvena pismenost je širok in ne popolnoma razjasnjen pojem, o čemer priča tudi dejstvo, da v literaturi zasledimo 17 različnih definicij, nobena pa ni univerzalna in splošno sprejeta (6). Najpogosteje citirane so:

- definicija Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 1998, ki opredeljuje zdravstveno pismenost kot »kognitivne in socialne spretnosti, ki določajo posameznikovo motivacijo in sposobnost za pridobivanje, razumevanje ter uporabo informacij na način, ki spodbuja in ohranja zdravje« (7),
- definicija ameriškega nacionalnega zdravstvenega inštituta (*US Institute of Medicine*) iz leta 2004, ki pravi, da je

zdravstvena pismenost »posameznikova sposobnost pridobivanja, obdelave in razumevanja osnovnih zdravstvenih informacij in storitev, ki so potrebne za sprejemanje ustreznih odločitev, povezanih z zdravjem« (8),

- definicija ameriške zdravniške organizacije (*American Medical Association*) iz leta 1999, ki pravi, da je zdravstvena pismenost »skupek spretnosti, vključno s sposobnostjo osnovnega branja in računanja, potrebnih za delovanje v zdravstvenem okolju« (9).

Vsem definicijam je skupno to, da zdravstveno pismenost obravnavajo kot več med seboj povezanih sposobnosti, ki jih posameznik potrebuje in uporablja v zdravstvenem sistemu z namenom, da sprejema pravilne in koristne odločitve, povezane s svojim zdravjem.

Nutbeam je predlagal model zdravstvene pismenosti, ki jo je predstavil kot izid ukrepov za promocijo zdravja, kot sta svetovanje farmacevtov in izobraževanje pacientov. Prav tako je predstavil tri zaporedne stopnje zdravstvene pismenosti, skozi katere napredujejo pacienti (slika 1). Kot osnovno raven je postavil funkcionalno zdravstveno pismenost, ki jo je definiral kot sposobnost pacientov, da uporabijo osnovne bralne in pisne spretnosti pri zdravstvenem gradivu. Funkcionalna pismenost vključuje tudi računsko spretnosti in predstavlja minimum, ki je potreben za učinkovito funkcioniranje pacientov v zdravstvenem sistemu. Tako je funkcionalna zdravstvena pismenost predpogoj za višje ravni zdravstvene pismenosti. Drugo raven predstavlja interaktivna zdravstvena pismenost, ki se osredotoča na napredne kognitivne sposobnosti, ki pacientom omogočajo aktivno sodelovanje pri upravljanju svojega zdravja. Vključuje tudi komunikološke spretnosti. Tretjo in najvišjo raven predstavlja kritična zdravstvena pismenost, ki gradi na funkcionalni in interaktivni pismenosti in se nanaša na sposobnosti pacienta, da kritično presodi in uporabi zdravstvene informacije za boljši nadzor nad svojim zdravjem (7).

2.1 ZDRAVSTVENA PISMENOST IN ZDRAVSTVENI IZIDI

Problem nizke zdravstvene pismenosti je zelo razširjen, a vendar ga pogosto ne prepoznamo, saj v splošnem pacientov z nizko zdravstveno pismenostjo ni mogoče prepoznati zgolj z opazovanjem ali pogovorom (10, 11). Dosedanje raziskave so pokazale, da je nizka zdravstvena pismenost prisotna predvsem pri starejših, moških, ljudeh z nižjo izobrazbo, nižjimi dohodki in s slabšim zdravstvenim stanjem (12). Razširjenost nizke zdravstvene pismenosti predstavlja pomembno problematiko današnje družbe, saj



Slika 1: Nutbeamov model stopenj zdravstvene pismenosti.
Figure 1: Nutbeam's model of health literacy levels.

je povezana s slabšimi zdravstvenimi izidi (11). Zdravstveno manj pisemeni pacienti namreč pogosto izkazujejo manjše znanje o boleznih in terapiji, bolj tvegani življenjski slog, slabše sodelovanje v preventivnih aktivnostih (npr. presejalni programi, cepljenja), kasnejši vstop v proces zdravstvene oskrbe ter slabše sodelovanje pri zdravljenju (5, 13, 14). To se odraža v slabšem zdravstvenem stanju, številnejših in daljših hospitalizacijah ter povečani umrljivosti (5, 15, 16). Vse to predstavlja težavo tudi za zdravstveni sistem, saj privede do višjih zdravstvenih stroškov. V ZDA so ugotovili, da imajo zaradi nizke zdravstvene pismenosti kar 73 milijard dolarjev dodatnih zdravstvenih stroškov letno (15).

2.2 INSTRUMENTI ZA PREVERJANJE ZDRAVSTVENE PISMENOSTI

Merjenje zdravstvene pismenosti pomaga pri razvoju in zagotavljanju storitev, ki so dostopne in prilagojene tudi tistim z nizko zdravstveno pismenostjo. Zato so se raziskovalci usmerili tudi v iskanje primerne instrumenta za njeno merjenje. Pri tem so nastali številni instrumenti, ki pa se razlikujejo glede na namen, oblikovanje in pristop. Nekateri merijo splošno zdravstveno pismenost, drugi pa so vezani na specifično bolezen ali področje (npr. dentalna medicina) (17). V nadaljevanju opisujemo štiri validirane instrumente. Prvi tri izvirajo iz ZDA in jih uporabljamo najbolj pogosto, namenjeni pa so predvsem ocenjevanju zdrav-

stvene pismenosti pri posameznikih, torej na individualnem oziroma kliničnem nivoju. Četrty instrument je novejši, razvili in validirali so ga v Evropi, zdravstveno pismenost pa obravnava in preverja v širšem kontekstu, z javnozdravstvenega vidika (18).

2.2.1 REALM

Med najbolj poznanimi presejalnimi testi za preverjanje zdravstvene pismenosti je instrument *Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine* (REALM). Gre za test, ki traja 2–3 minute in pri katerem morajo posamezniki prebrati 66 besed, ki se navezujejo na zdravstvo. Besede so razporejene po številu in kompleksnosti zlogov ter naraščajoči težavnosti pri izgovorjavi. Pri tem testu ocenjujemo zgolj pravilno izgovorjavo, končna razporeditev v skupino z nizko, mejno ali primerno zdravstveno pismenostjo pa je odvisna od seštevka števila pravilno izgovorjenih besed. Obstajajo tudi krajše različice instrumenta (REALM-SF, REALM-R), ki vsebujejo manjše število besed. Slabost tega instrumenta je, da ne preverja razumevanja informacij in računskih spretnosti, temveč le pravilno izgovorjavo besed (2).

2.2.2. TOFHILA

Drugi najbolj poznan instrument je *Test of Functional Health Literacy in Adults* (TOFHILA), s svojo skrajšano različico sTOFHILA. Test je razdeljen na dva dela. V prvem delu s 17 postavkami posamezniki s pomočjo zdravstvenih informacij na kartončkih ustno odgovarjajo na zastavljena

vprašanja, ki se navezujejo na te informacije. V drugem delu pa so tri različna besedila z zdravstveno tematiko, pri katerih so izbrisane določene besede, posamezniki pa morajo med štirimi ponujenimi izbrati ustrezno manjkajočo besedo. Odgovori se na koncu pretvorijo v točke, na podlagi katerih posameznika uvrstimo v eno izmed kategorij: neprimerna, mejna ali primerna zdravstvena pismenost. Slabost instrumenta je predvsem njegova dolžina, saj reševanje traja več kot 20 minut (19).

2.2.3 NVS

Instrument *Newest Vital Sign* (NVS) je validiran instrument, ki stopnjo zdravstvene pismenosti preverja s pomočjo prehranske nalepke. Posameznik mora s pomočjo nalepke odgovoriti na šest zastavljenih vprašanj, pri čemer mora poleg branja uporabiti računske spretnosti ter razumeti podatke. Na podlagi števila pravih odgovorov posameznika uvrstimo v kategorijo ustrezne, možne nizke ali verjetno nizke zdravstvene pismenosti. Prednost testa je, da traja le okoli pet minut, vendar ne preverja nobenih informacij, povezanih z zdravstvom. (19)

2.2.4 HLS-EU-Q

Instrument *European Health Literacy Survey Questionnaire* (HLS-EU-Q) je primer novejšega splošnega vprašalnika, pri katerem posamezniki v 12 različnih domenah (tri zdravstvena področja: skrb za zdravje, preprečevanje bolezni, promocija zdravja in štiri področja obdelave podatkov: do-stop, razumevanje, vrednotenje in uporaba) s pomočjo lestvice težavnosti (zelo lahko do zelo težko) subjektivno odgovarjajo na zastavljena vprašanja. Vprašalnik rešujejo ustno, s pomočjo izpraševalca, reševanje pa traja 12–15 minut. Slabost instrumenta je predvsem v tem, da zdravstveno pismenost preverja preko subjektivnih vprašanj, kako lahko/težko se posamezniku zdi poiskati, razumeti in presoditi določene informacije (20).

2.3 ZDRAVSTVENA PISMENOST V EVROPI IN SLOVENIJI

Obširno evropsko raziskavo zdravstvene pismenosti, v kateri so uporabili vprašalnik HLS-EU-Q, so izvedli v osmih evropskih državah (Avstrija, Bolgarija, Grčija, Irska, Nemčija, Nizozemska, Poljska in Španija) in je zajemala 8000 ljudi. Glede na rezultat so jih razdelili v štiri razrede zdravstvene pismenosti: nezadostna, problematična, zadovoljiva in odlična. Meje razredov so postavili strokovnjaki glede na njihovo oceno potrebnega nivoja zdravstvene pismenosti, niso pa natančno definirali pomenov razredov zdravstvene

pismenosti. Rezultati kažejo na zelo razširjen problem nizke zdravstvene pismenosti v Evropi. 12 % oseb, vključenih v raziskavo, je imelo nezadostno in okoli ena tretjina (35 %) problematično zdravstveno pismenost. Deleži omejene (nezadostne in problematične) zdravstvene pismenosti po državah se gibljejo med 29 % (Nizozemska) in 62 % (Bolgarija) (15, 21).

Tudi v slovenskem prostoru predstavlja nizka zdravstvena pismenost pomemben problem. Zavod Viva, ki je leta 2013 izvedel raziskavo zdravstvene pismenosti, poroča, da je skoraj vsak tretji Slovenec pomanjkljivo zdravstveno pismen. S tem rezultatom se uvrščamo v evropsko povprečje. Kar 72 % vključenih v raziskavo je dejalo, da so navodila za uporabo zdravil zlahka razumljiva, medtem ko jih je 17 % menilo, da je zdravnika težko razumeti. Nekoliko več težav so navedli pri presojanju informacij v medijih, kjer gre za t. i. kritično zdravstveno pismenost. Glede slednjega jih več kot polovica, med katerimi je največ takih s srednjo izobrazbo in oseb višje starosti, meni, da težko presodijo relevantnost teh informacij, hkrati jih 19 % težko najde podatke o svoji bolezni (22).

3 ZDRAVSTVENA PISMENOST, POVEZANA Z ZDRAVILI

Čeprav se zdi, da se po eni strani želi pojem zdravstvene pismenosti razširiti in vanj vključiti čim več domen, se po drugi strani, z vidika individualne zdravstvene pismenosti, čuti potreba po razčlenitvi koncepta na posamezna specifična področja. Težave, povezane z nizko zdravstveno pismenostjo, se namreč od področja do področja razlikujejo, zato taka razčlenitev omogoča poglobljeno spremljanje in analiziranje podatkov in s tem ustreznejše načrtovanje ukrepov na posameznem področju (10). V tem kontekstu vedno večja dostopnost do zdravil in s tem tudi njihova povečana potrošnja ob povečani kompleksnosti današnjega zdravstvenega sistema, ki vse več odgovornosti prenaša na pacienta, povečuje tudi vlogo zdravstvene pismenosti, povezane z zdravili (v nadaljevanju ZPPZ).

3.1 DEFINICIJA ZDRAVSTVENE PISMENOSTI, POVEZANE Z ZDRAVILI

Podobno kot v primeru zdravstvene pismenosti tudi za ZPPZ ni univerzalne in splošno sprejete definicije. Saucedo

in sod. so ZPPZ definirali kot »spodobnost posameznikov, da na varen in pravi način dostopajo, razumejo ter uporabijo osnovne informacije, povezane z zdravili« (23). King in sod. so ZPPZ definirali nekoliko obširneje kot »posameznikovo sposobnost pridobivanja, vrednotenja, računanja ter razumevanja osnovnih informacij o farmakoterapiji in lekarniških storitvah z namenom sprejemanja ustreznih

odločitev, povezanih z zdravili, ne glede na način dostave vsebine (npr. pisno, ustno, vizualne podobe in simboli)« (10). Pouliot in sod. so tej definiciji očitali usmerjenost v zdravstveni kontekst ZDA in so zato skupaj z mednarodnim panelom strokovnjakov skušali zastaviti bolj mednarodno definicijo (24). Njihova končna definicija ZPPZ je navedena na sliki 2.

Zdravstvena pismenost, povezana z zdravili, je stopnja pridobivanja, razumevanja, komuniciranja in obravnave informacij o zdravilih, ki jih potrebujejo pacienti za sprejemanje odločitev o svojih zdravilih in zdravju z namenom varne in učinkovite uporabe zdravil.

Slika 2: Definicija zdravstvene pismenosti, povezane z zdravili, po Pouliotu s sod. (24)
Figure 2: Medication literacy definition according to Pouliot et al. (24)

Ta najsodobnejša definicija se torej ne osredotoča več na »posameznikovo sposobnost«, pač pa o ZPPZ govori kot o stopnji, ki jo lahko pacienti dosežejo s pomočjo interakcij z zdravstvenim osebjem ali drugimi viri informacij. Pri neposrednih izidih ZPPZ ne govori več o »ustreznih odločitvah, povezanih z zdravili«, temveč o odločitvah o zdravilih in zdravju, ki so sprejete na podlagi informacij. S slednjim se oddaljuje od paternalističnega pogleda na zdravstveno oskrbo, v katerem je zdravstveni delavec sprejemal odločitve brez upoštevanja pacientovih želja, in sledi k pacientu usmerjenemu pogledu na zdravstveno oskrbo, ki odraža dialog med pacientom in zdravstvenimi delavci (24). Angleški izrazi, ki jih uporabljajo za ZPPZ, so medication literacy, *pharmacy health literacy* in *pharmacotherapy literacy*.

3.2 ZDRAVSTVENA PISMENOST, POVEZANA Z ZDRAVILI, IN ZDRAVSTVENI IZIDI

Z raziskavami, v katerih so proučevali splošno zdravstveno pismenost, so ugotovili, da se nizka zdravstvena pismenost kaže tudi kot slabše razumevanje informacij, povezanih z zdravili, kot npr. imena zdravil, indikacije in navodila za uporabo. Slabše razumevanje teh informacij je vodilo do nepravilne uporabe zdravil in neželenih učinkov, posledično pa do povečane obolevnosti in umrljivosti (10, 24-26). Tveganje za slabše zdravstvene izide narašča s starostjo ter nižjo stopnjo izobrazbe oziroma nižjim socioekonomskim statusom, vplivi ostalih socioekonomskih dejavnikov (npr.

spol, rasa, število uporabljenih zdravil) pa med raziskavami varirajo, možen razlog za to bi lahko bil uporaba različnih instrumentov, ki pa niso posebej prilagojeni za preverjanje ZPPZ (3, 26).

3.3 INSTRUMENTI ZA PREVERJANJE ZDRAVSTVENE PISMENOSTI, POVEZANE Z ZDRAVILI

Večina vprašalnikov za preverjanje splošne zdravstvene pismenosti se navezuje na poznavanje medicinskih izrazov, razumevanje in povzemanje ključnih podatkov iz obrazcev, samooceno zdravstvene pismenosti in orientacijo znotraj zdravstvenih storitev, informacije o zdravilih pa so le bežno zastopane. Na temo zdravil so naredili le nekaj posameznih raziskav, ki ugotavljajo poznavanje posameznikovih lastnih zdravil, razumevanje oziroma interpretacijo navodil za uporabo ter nekaj najbolj pogostih oznak na zdravilih, vendar le redke raziskave uporabljajo objektivni in validiran vprašalnik, ki bi izkazoval zanesljivost in veljavnost. Eden takih je vprašalnik MedLitRxSE, ki so ga razvili v ZDA in je zastavljen v obliki štirih scenarijev s priloženim gradivom (originalne ovojnine zdravil, recept, pisne informacije za pacienta), iz katerega morajo posamezniki razbrati informacije, določene podatke preračunati ter s pomočjo izpraševalca odgovoriti na vprašanja odprtega tipa. Vprašalnik MedLitRxSE vsebuje 14 vprašanj, reševanje pa zahteva približno 20 minut. Vprašalnik se od ostalih instrumentov razlikuje tudi v tem, da pacientov ne razporeja v kriterije ustreznosti zdravstvene pismenosti glede na skupno število doseženih



točk pri reševanju, temveč je namen le ugotavljanje, katere naloge so za posameznika težavne in na katerih področjih bi potreboval pomoč (23).

Validiran vprašalnik, ki so ga izdelali Stillely in sod., *Medication Health Literacy Measure*, se osredotoča na razumevanje signatur na zdravilu za imunosupresijo in peroralnem antidiabetiku (27).

Oba vprašalnika uporabljata specifične primere (npr. injekcije insulina, odmerjanje paracetamola pri otrocih, uporaba imunosupresivnih zdravil), validirali pa so ju na specifični populaciji (npr. populacija na meji med Mehiko in ZDA, bolniki s sladkorno boleznijo), kar pod vprašaj postavlja njuno uporabnost v splošni populaciji.

3.4 ZDRAVSTVENA PISMENOST, POVEZANA Z ZDRAVILI, V SLOVENIJI

Zaradi prevelike specifičnosti tujih vprašalnikov ter njihove neprenosljivosti v slovenski prostor smo avtorji samostojno razvili in uporabili vprašalnik, ki preverja funkcionalno zdravstveno pismenost, povezano z zdravili, v Sloveniji. Z namenom sestaviti vprašalnik, ki bi ga anketiranci lahko izpolnjevali sami, nismo preverjali višjih ravni zdravstvene pismenosti (interaktivna, kritična), saj bi ocena le-teh morala vključevati neposreden stik s pacienti.

V skladu z Nutbeamovim modelom smo v prvi fazi pripravili vsebino novega vprašalnika s pregledom knjig, strokovnih člankov ter brošur, ki se nanašajo na svetovanje farmacevtov in izobraževanje pacientov. Iz omenjene literature smo sestavili seznam osnovnih elementov terapije (npr. pogostost odmerjanja), do katerih bi pacienti morali znati dostopati, jih razumeti ter se po njih ravnati. Na osnovi tega seznama smo ustvarili postavke vprašalnika v obliki nalog za reševanje. Panel 13 pacientov in 14 zdravstvenih delavcev (lekarniški farmacevti, zdravniki, medicinske sestre) je nato validiral ustvarjeno vsebino. Podali so povratno informacijo o razumljivosti postavk, manjkajočih ali odvečnih postavkah ter morebitni prezahtevnosti postavk. Na osnovi njihove povratne informacije smo odstranili dve postavki, štirim postavkam spremenili besedilo ter dve postavki dodali.

Optimiziran vprašalnik je sestavljen iz 29 postavk, ki se nanašajo na pravilno in varno uporabo zdravil (v prilogi). Postavke so razdeljene na pet kategorij: odmerjanje, neželeni učinki, interakcije, previdnostna opozorila in druge informacije. 19 postavk je zaprtega tipa s petimi možnimi odgovori, od katerih je le eden pravilen. Preostalih deset postavk je odprtega tipa. Pri vseh vprašanjih je možnost

»Brez odgovora«, ko pacienti ne vedo ali se ne spomnijo odgovora na vprašanje. Vsak pravilen odgovor je vreden eno točko.

Vprašalnik smo po pošti poslali naključno izbranim 1500 odraslim prebivalcem Slovenije. Naključni vzorec smo pridobili s pomočjo Statističnega urada Republike Slovenije. Velikost vzorca smo izračunali na podlagi števila odraslih prebivalcev Slovenije v letu 2016 (1.701.642 prebivalcev), 95-odstotnega intervala zaupanja, 5-odstotno mejo napake ter pričakovanega 25-odstotnega odziva. Rezultate smo analizirali s pomočjo opisne statistike in multiple linearne regresije. Vrnjena sta bila 402 vprašalnika, kar predstavlja 26,8-odstotni odziv. Število izpolnjenih vprašalnikov je bilo večje kot v omenjenih raziskavah Saucedo s sod. in Stillely s sod (23, 27). Odziv je bil značilen za poštno anketo (28). Prevladovale so ženske (62 %) s končano srednjo šolo (51 %), z manj kot 600 € (32 %) mesečnega dohodka in povprečno starostjo 52 let. Spol, starost in končana izobrazba vzorca so primerljivi s podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje o porabi zdravil glede na spol, starost in izobrazbo v letu 2014 (29). Povprečno število doseženih točk je bilo 23,1 (standardna deviacija 4,4), kar predstavlja 79,7 % vseh možnih točk. To nakazuje na visok nivo funkcionalne zdravstvene pismenosti, povezane z zdravili, med anketirano populacijo.

Anketiranci so najbolje odgovarjali na postavke zaprtega tipa. Na postavko 14, ki se je nanašala na shranjevanje zdravil glede na rok uporabnosti ter način, kako jih zavreči, je pravilno odgovorilo 99,3 % anketirancev. Več kot 95 % anketirancev je prav tako pravilno odgovorilo na postavko 18.4 (razumevanje oznake »Pred uporabo pretresite«), postavko 9 (poznavanje pogojev shranjevanja zdravil) in postavko 13 (zavedanje težav ob hkratnem jemanju zdravil in alkohola). Največ težav so imeli anketiranci s postavkami, ki se navezujejo na odmerjanje in zahtevajo razumevanje daljših sestavkov ter uporabo računskih veščin. Pri šestih postavkah je pravilno odgovorilo manj kot 70 % anketirancev. Štiri postavke od tega so bile odprtega tipa. Postavke 10.1 (27,6 % pravih odgovorov), 10.2 (67,2 % pravih odgovorov) in 10.3 (53,7 % pravih odgovorov) so preverjale razumevanje navodil za odmerjanje pogosto uporabljane OTC analgetika, pri čemer je bilo treba uporabiti tudi računsko spretnost. Na postavko 8, ki se je nanašala na poznavanje pomena trigonikov na zunanji ovojnini, je pravilno odgovorilo 45,0 % anketirancev. Kar 40,3 % anketirancev je pri tej postavki izbralo možnost »Brez odgovora«. Postavka 20 je naslavljala rok uporabnosti večodmernih farmacevtskih oblik. Nanjo je pravilno odgovorilo 56,2 % anketirancev, medtem ko jih je 16,9 % odgovorilo, da imajo

neomejen rok uporabe tudi po odprtju zdravila. Postavka odprtega tipa 18.3 je spraševala po primeru mesta shranjevanja zdravila z oznako »Shranjujte na hladnem 2–8 °C«. Približno dve tretjini (68,2 %) anketirancev je pravilno navedlo hladilnik, medtem ko so drugi navedli »na hladnem mestu«, »na visoki polici« ali »v kleti«. Regresijski model je pokazal, da so najslabše odgovarjali starejši z nižjim dohodkom in slabšim zdravstvenim stanjem, kar je v skladu z dosedanjimi raziskavami (12). Zato je predvsem pri tej populaciji potrebno posebno pozornost posvetiti ustreznemu razumevanju terapije in trenutnega zdravstvenega stanja.

3.5 UKREPI ZA IZBOLJŠANJE ZDRAVSTVENE PISMENOSTI, POVEZANE Z ZDRAVILI

Pacienti z nizko ZPPZ pogosto skrivajo svoje nerazumevanje navodil zaradi sramu in zadrege (2). V vsakdanji praksi jih je zato izziv prepoznati. Predvsem pri ogroženih skupinah moramo biti zato pozorni na nekatere vedenjske znake, ki kažejo na takšne paciente (3):

- počasno branje,
- nepovezano pripovedovanje,
- nepravilno ali nepopolno izpolnjevanje obrazcev,
- uporaba izgovorov, kot npr. »Pozabil sem očala«, »Prebral bom kasneje«,
- prisotnost prijatelja ali družinskega člana za pomoč,
- odsotnost z dogovorjenih srečanj,
- pomanjkanje vprašanj,
- težave s sledenjem navodilom.

Pacienti z nizko ZPPZ imajo težave pri pridobivanju, razumevanju in uporabi ustnih in pisnih informacij o zdravilih, ki jih dobijo. Svetovanje z uporabo ustreznih komunikacijskih veščin je zato ključen ukrep za izboljšanje ZPPZ (2). Pri svetovanju se morajo farmacevti osredotočiti predvsem na sledeče (2, 3):

- Vzeti si dovolj časa za svetovanje.
- Ustvariti prijateljsko in sproščeno okolje. Na tak način se bo pacient lažje pogovarjal o nizki ZPPZ.
- Uporabljati preprost jezik. Izogibati se medicinski terminologiji in uporabljati laične izraze, npr. visok krvni tlak namesto hipertenzija. Biti pozorni na izraze, ki jih uporablja pacient, in jih med pogovorom uporabljati še sami.
- Podajati specifična navodila, npr. namesto »vzemite tableto dvakrat dnevno« povedati »vzemite eno tableto zjutraj in eno zvečer«.
- Med razlago kazati pacientu zdravilo, o katerem se pogovarjate.

- Osredotočiti se na največ tri ključne točke in jih med pogovorom ponavljati.
- Paciente prositi za povratno informacijo. Na koncu pogovora prositi pacienta, da ponovi ključne točke pogovora oz. prikaže aplikacijo zdravil. Na tak način lahko preverimo razumevanje pacienta in popravimo morebitne nesporazume.
- Spodbuditi pacienta k vprašanju. Namesto »Ali imate kakšno vprašanje?« vprašati »Kakšna vprašanja imate?«.
- Uporabiti slikovni material. Uporaba piktogramov (preprost simbol ali skupina simbolov, ki predstavljajo znake, navodila, opozorila) ali ilustracij povečuje razumevanje in pomnjenje ključnih točk. Mednarodna farmacevtska zveza (FIP) je razvila set piktogramov (dosegljivi na <https://www.fipfoundation.org/pictograms>), ki jih farmacevti lahko prosto uporabljajo v korist svojih pacientov.
- Dopolniti svetovanje z izobraževalnim materialom, ki je pacientu enostavno razumljiv. Sem sodijo video in avdio posnetki, interaktivne spletne strani kakor tudi zapisane informacije. Te morajo biti zapisane na ustreznem nivoju, kar lahko zagotovimo s testi berljivosti in posvetovanjem s ciljnimi skupinami pacientov.
- Pregledati celoten režim zdravljenja in umestiti jemanje zdravil v vsakodnevno rutino. Poleg informiranja o posameznem zdravilu je potrebno razložiti tudi njegovo uporabo v kontekstu celotne terapije. To je še posebej nujno, kadar pacient jemlje več zdravil s posebnim režimom jemanja, kot npr. jemanje na prazen želodec, pred spanjem ipd. Poleg izboljšanja svetovanja farmacevtov obstajajo še druge strategije za zajezitev problema nizke ZPPZ. Predvsem bi bilo potrebno povečati zavedanje razširjenosti problema nizke zdravstvene pismenosti pacientov med zdravstvenimi delavci. Pri tem bi bilo smiselno v izobraževalni kurikulum kakor tudi kontinuiran profesionalni razvoj vključiti vsebine s področja zdravstvene pismenosti. Tako bi bili zdravstveni delavci bolj senzibilizirani na ta problem, lažje pa bi tudi ukrepali in s tem izboljševali zdravstvene izide svojih pacientov (2).

4 ZAKLJUČKI

Odrasli Slovenci izkazujejo visok nivo funkcionalne zdravstvene pismenosti, povezane z zdravili. Največ težav imajo z razumevanjem informacij v daljših sestavkih, posebno tistih, ki zahtevajo tudi računske spretnosti.

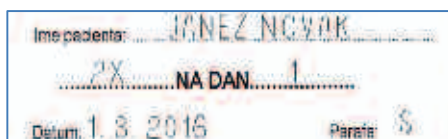


Vprašalnik Razumevanje informacij o zdravilih

Prosimo, da odgovorite na vsa vprašanja. V ta namen obkrožite črko pred izbranim odgovorom, razen pri nalogah, kjer je posebej podano drugačno navodilo za izpolnjevanje. Nič ni narobe, če odgovora na vprašanje ne veste oz. se ga ne spomnite. V tem primeru prosimo, da obkrožite možnost »Brez odgovora«. Pri vsakem vprašanju lahko izberete le en odgovor.

1. Farmacevt vam je v lekarni na zdravilo prilepil nalepko z informacijami, kot je prikazana na spodnji sliki.

Nalepka z informacijami:



- 1.1 Kako bi jemali zdravilo glede na informacije na nalepki?
- Zdravilo vzamem po potrebi, največ eno tableto na dan.
 - Zdravilo vzamem 1 krat na dan po 2 tableti.
 - Zdravilo vzamem vsaki 2 uri po 1 tableto.
 - Zdravilo vzamem 2 krat na dan po 1 tableto.
 - Brez odgovora.
- 1.2 Za koliko dni zdravljenja zadostuje zdravilo, če ste dobili dve škatlici, v vsaki pa je 28 tablet?
- Upoštevajte predpisan režim jemanja zdravila, kot je prikazan na zgornji nalepki.
- 7 dni
 - 14 dni
 - 28 dni
 - 56 dni
 - Brez odgovora.
2. V lekarni ste dobili zdravilo, na katerem je napis »ZUNANJE«. Na kaj se nanaša ta napis?
- Zdravila ne smemo uporabljati na koži.
 - Zdravila ne smemo pojesti.
 - Zdravilo je namenjeno uporabi na prostem.
 - Zdravilo moramo shranjevati zunaj.
 - Brez odgovora.
3. Katera trditev velja za zdravila v obliki svečk?
- Svečko pogoltujemo z nekaj tekočine.
 - Svečko raztopimo v ustih.
 - Svečko vstavimo v nožnico.
 - Svečko vstavimo v danko.
 - Brez odgovora.

4. Spodnje besedilo je izsek iz navodila za uporabo zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

POGLAVJE: *Zdravilo skupaj s hrano, pijačo in alkoholom*

Med zdravljenjem z zdravilom ne pijte grenivkega soka ali alkoholnih pijač, ker okrepijo delovanje zdravila na krvni tlak in vplivajo na pogostejše neželene učinke.

➤ **Kaj se lahko zgodi, če ob jemanju omenjenega zdravila pijete grenivkin sok?**

- a. Grenivkin sok lahko okrepi delovanje zdravila, kar ugodno vpliva na zdravljenje.
- b. Grenivkin sok lahko okrepi delovanje zdravila, kar vpliva na pojav neželenih učinkov.
- c. Grenivkin sok nima nobenega vpliva na delovanje zdravila.
- d. Grenivkin sok okrepi delovanje zdravila le, če ga pijemo skupaj z alkoholom.
- e. Brez odgovora.

5. Katera trditev velja za neželene učinke?

- a. Pojavijo se lahko pri uporabi vseh zdravil, tudi tistih brez recepta.
- b. Pojavijo se le pri uporabi zdravil na recept, ker so ta zdravila močnejša od tistih, ki jih lahko kupimo brez recepta.
- c. Pojavijo se lahko le pri napačni uporabi zdravila.
- d. Pri uporabi rastlinskih zdravil se ne morejo pojaviti, ker so taki pripravki naravni.
- e. Brez odgovora.

6. Spodnje besedilo je izsek iz navodila za uporabo zdravila, ki ga lahko kupite v lekarni.

POGLAVJE: *Opozorila in previdnostni ukrepi*

Med jemanjem zdravila se izogibajte sončenju ali obsevanju z ultravijoličnimi žarki (UV-žarki). Zaradi jemanja večjih odmerkov, kot je priporočeno, lahko postane koža preobčutljiva na UV-žarke.

➤ **Ali lahko oseba obiskuje solarij med jemanjem tega zdravila?**

- a. Da, v vsakem primeru.
- b. Da, če se pred kratkim ni sončila.
- c. Da, če solarij redno obiskuje.
- d. Ne.
- e. Brez odgovora.

7. Kaj je priporočljivo storiti ob sumu, da vam zdravilo povzroča blage neželene učinke, kot so utrujenost, blag glavobol, blage prebavne težave?

- a. Pogledati v navodilo za uporabo in ugotoviti, ali so učinki povezani z zdravilom in so morda le prehodni; če se stanje poslabša, pa se je potrebno posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.
- b. Takoj prekiniti z zdravljenjem, brez predhodnega posveta z zdravnikom ali farmacevtom, in zdravilo zavreči.
- c. Zdravniku sporočiti, da zdravilo povzroča neželene učinke in zdravilo zavreči.
- d. Prekiniti z zdravljenjem in takoj obiskati nujno medicinsko pomoč.
- e. Brez odgovora.

8. Na desni sliki sta prikazani dve zdravili, ki imata na škatlici narisana simbola v obliki trikotnika. Kaj pomenita posamezna trikotnika?



- △- uporabnik ima popolno prepoved upravljanja z vozili in delo s stroji,
▲- uporabnik mora biti pozoren, ker lahko zdravilo vpliva na sposobnost upravljanja z vozili in delo s stroji.
- △- zdravilo povzroča blage neželene učinke,
▲- zdravilo povzroča resne neželene učinke.
- △- zdravilo povzroča resne neželene učinke,
▲- zdravilo povzroča blage neželene učinke.
- △- uporabnik mora biti pozoren, ker lahko zdravilo vpliva na sposobnost upravljanja z vozili in delo s stroji,
▲- uporabnik ima popolno prepoved upravljanja z vozili in delo s stroji.
- Brez odgovora.

9. Katera trditev velja za pravilno shranjevanje zdravil?

- Zdravila shranjujemo brez originalne ovojnine, najbolje v hladilniku.
- Zdravila shranjujemo v originalni obojnini, skupaj z navodilom za uporabo, na čim bolj vidnem in dostopnem mestu.
- Zdravila shranjujemo v originalni obojnini, skupaj z navodilom za uporabo, na suhem in temnem mestu.
- Zdravila shranjujemo brez originalne ovojnine, na suhem in temnem mestu.
- Brez odgovora.

10. Običajni odmerek določenega zdravila je 1 tableta na vsakih 8 do 12 ur, dokler trajajo simptomi; to pomeni največ 3 tablete na dan. Začetni odmerek je lahko dvojen, tableti lahko vzamete naenkrat ali z enournim presledkom. Zaradi težav vzamete jutraj ob 8.00 eno tableto, ob 9.00 pa še drugo. *Odgovorite na vprašanja tako, da na črto zapišete odgovor; v kolikor na vprašanje ne morete odgovoriti ali odgovora ne poznate, obkrožite »Brez odgovora«.*

- 10.1 Če se stanje ne izboljša, ob kateri uri lahko najhitreje vzamete naslednjo tableto? _____ Brez odgovora
- 10.2 Vzeli ste dve tableti. Koliko tablet lahko še vzamete ta dan? _____ Brez odgovora
- 10.3 Kolikšen je enkratni maksimalni odmerek tega zdravila? _____ Brez odgovora

11. Katera trditev velja za kapsule oziroma tablete?

- a. Tablete lahko razpolovimo le, če imajo razdelilno zarezo in v navodilih za uporabo piše, da je to dovoljeno.
- b. Vsako kapsulo, ki je velika in nam povzroča težave pri požiranju, lahko odpremo ter pojemo le vsebino.
- c. Tablete lahko razpolovimo ne glede na obliko in izgled.
- d. Kapsule lahko za lažje požiranje prej prežvečimo.
- e. Brez odgovora.

12. Spodnje besedilo je izsek iz navodila za uporabo zdravila v obliki svečk.

POGLAVJE: *Nosečnost in dojenje*

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti se zdravilu med nosečnostjo in dojenjem praviloma izogibamo. Če ste noseči, se glede zdravljenja z zdravilom posvetujte z vašim zdravnikom, ki bo ocenil razmerje med koristjo za vaše zdravje in tveganjem za plod ter odločil, ali lahko jemljete zdravilo.

➤ **Ali lahko nosečnica vzame to zdravilo?**

- a. Da, saj uporaba zdravila ne predstavlja nobene potencialne nevarnosti.
- b. Da, če zdravnik oceni, da pri zdravljenju pretehta korist nad tveganjem.
- c. Ne, zdravilu se mora absolutno izogniti.
- d. Ne, med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati zdravila v obliki svečk.
- e. Brez odgovora.

13. Katera trditev velja za hkratno jemanje zdravil in alkohola?

- a. Ne more privedi do težav, zato lahko brez zadržkov pijemo alkoholne pijače, ko jemljemo katero koli zdravilo.
- b. Ni priporočljivo le, če smo dobili novo zdravilo in ne vemo, kako ga bomo prenesli v kombinaciji z alkoholom.
- c. Ni problematično, če spijemo toliko alkohola, kolikor smo navajeni spiti.
- d. Ni priporočljivo, saj lahko privede do resnih posledic.
- e. Brez odgovora.

14. Katera trditev velja za shranjevanje zdravil?

- a. Zdravila shranjujemo do konca roka uporabnosti, nato jih zavržemo v običajen koš za smeti.
- b. Zdravila shranjujemo tudi po preteku roka uporabnosti in jih brez ovir uporabljamo, dokler jih ne porabimo.
- c. Zdravila shranjujemo do konca roka uporabnosti, nato jih zavržemo v posebne zabojnike za odpadna zdravila ali jih odnesemo v lekarno z namenom, da se pošljejo v uničenje.
- d. Zdravila shranjujemo in lahko uporabljamo tudi, če opazimo, da so spremenila izgled ali vonj.
- e. Brez odgovora.

15. Zdravnik vam je predpisal zdravilo z zakasnjanim učinkom, kar pomeni, da bo začelo delovati šele po nekaj dneh ali celo tednih. Ali je pomembno, da pri zdravljenju s takim zdravilom nadaljujete, tudi če ne začutite takojšnjega učinka?

- a. Da.
- b. Ne.
- c. Brez odgovora.

16. Spodnje besedilo je izsek iz navodila za uporabo zdravila v obliki sirupa.

Odgovorite na vprašanja pod preglednico tako, da na črto pri vsakem vprašanju zapišete odgovor. V kolikor na vprašanje ne morete odgovoriti obkrožite »Brez odgovora«.

POGLAVJE: *Kako jemati zdravilo*

Pri jemanju zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerki zdravila so prikazani v tabeli:

Starost	Odmerjanje	Pogostost jemanja
Odrasli (tudi starejši)	6 merilnih žličk	Trikrat do štirikrat na dan
Otroci, starejši od 9 let	3 merilne žličke	Štirikrat na dan
Otroci od 6 do 9 let	3 merilne žličke	Trikrat na dan
Otroci od 3 do 6 let	2 merilni žlički	Trikrat na dan
Otroci od 1 do 3 let	1 merilna žlička	Trikrat na dan
Otroci od 6 mesecev do 1 leta	½ merilne žličke	Štirikrat na dan

1 merilna žlička=5 ml sirupa

Sirup jemljite (oziroma ga dajte otroku) pred jedjo ali po jedi. Sirup odmerite s priloženo žličko, pogoltnite in poplaknite s tekočino.

Pri samozdravljenju z zdravilom ne smete prekoračiti priporočenega odmerka.

Samozdravljenje z zdravilom lahko traja 5 do 7 dni. Če želite zdravilo jemati ali ga dajati otroku dalj časa, se o tem posvetujte z zdravnikom.

- 16.1 Koliko merilnih žličk je običajen enkraten odmerek zdravila za 4-letnega otroka? _____ Brez odgovora
- 16.2 Koliko merilnih žličk lahko damo 4-letnemu otroku v enem dnevu? _____ Brez odgovora
- 16.3 Na koliko ur lahko damo 4-letnemu otroku sirup? _____ Brez odgovora
- 16.4 Koliko dni lahko dajemo otroku sirup? _____ Brez odgovora

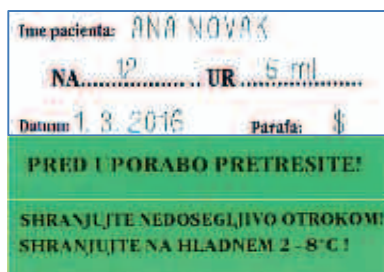
17. Predpisano imate zdravilo, ki ga morate redno jemati zjutraj na tešče. Zvečer se spomnite, da ste zjutraj pozabili vzeti zdravilo. Kdaj je priporočljivo, da vzamete naslednji odmerek zdravila?

- a. Zdravilo vzamete še isti dan po večerji.
- b. Naslednje jutro vzamete en odmerek zdravila eno uro pred zajtrkom.
- c. Naslednje jutro vzamete dva odmerka zdravila eno uro pred zajtrkom.
- d. Zdravilo vzamete naslednje jutro po zajtrku.
- e. Brez odgovora.

18. Zdravnik je vašemu otroku predpisal sirup, ki ste ga prevzeli v lekarni.

Farmacevt je na škatlico sirupa prilepil nalepke z informacijami, kot so prikazane na spodnji sliki. *Odgovorite na vprašanja tako, da na črto zapišete odgovor; v kolikor na vprašanje ne morete odgovoriti ali odgovora ne poznate, obkrožite »Brez odgovora«.*

Nalepke z informacijami:

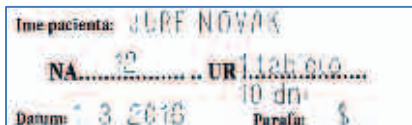


- 18.1 Kolikokrat na dan morate otroku dati zdravilo? _____ Brez odgovora
- 18.2 Glede na nalepke z informacijami - kaj morate pred tem storiti z zdravilom? _____ Brez odgovora
- 18.3 Navedite primer mesta, kjer bi lahko shranili navedeno zdravilo? _____ Brez odgovora
- 18.4 Katera trditev velja za napis »PRED UPORABO PRETRESITE«?
 - a. Zdravilo s takim napisom moramo pred uporabo vedno pretresti, da ob vsaki uporabi dobimo enako količino učinkovine.
 - b. Zdravilo s takim napisom moramo pretresti samo pred prvo uporabo, potem pa ni več potrebno.
 - c. Zdravil, ki tega napisa nimajo, ne smemo pretresti.
 - d. Napis je na vseh zdravilih zgolj v informativne namene, zato ni nujno, da ga upoštevamo.
 - e. Brez odgovora.



19. Farmacevt vam je v lekarni na antibiotično zdravilo prilepil nalepko z informacijami, kot je prikazana na spodnji sliki.

Nalepka z informacijami:



- **Koliko časa morate jemati antibiotično zdravilo, glede na informacije na nalepki?**
- 5 dni, če jemljem eno tableto vsakih 6 ur.
 - 10 dni, ne glede na počutje.
 - 10 dni, vendar lahko z jemanjem prekinem, ko se počutje izboljša.
 - 20 dni, če jemljem eno tableto na dan.
 - Brez odgovora.
20. **Katera trditev velja za zdravila, ki jih po odprtju lahko večkrat uporabimo, kot so npr. sirupi ali kapljice za oči?**
- Imajo neomejen rok uporabe, če zdravila ne odpremo.
 - Imajo neomejen rok uporabe, tudi po odprtju zdravila.
 - Imajo omejen rok uporabe, če zdravila ne odpremo.
 - Imajo neomejen rok uporabe, če zdravila ne odpremo v primeru, da gre za sirupe.
 - Brez odgovora.

Vljudno prosimo, da nam zaupate še naslednje podatke, ki so potrebni za izvedbo raziskave.
Dopolnite oz. označite ustrezne odgovore.

➤ **Spol:**

- Ženski
- Moški
- Ne želim odgovoriti.

➤ **Starost v letih:**

- _____
- Ne želim odgovoriti.

➤ **Stopnja dokončane izobrazbe:**

- Osnovna šola oz. nedokončana osnovna šola
- Srednja ali poklicna šola
- Višja ali visokošolska izobrazba
- Univerzitetna izobrazba ali več
- Ne želim odgovoriti.

➤ **Kakšen je vaš osebni mesečni neto dohodek v EUR ?**

- 0–600
- 601–800
- 801–1100
- 1101–1400
- Nad 1400
- Ne želim odgovoriti.

➤ **Ali vaše zdravstveno stanje zahteva dolgoročno jemanje zdravil na recept?**

- Da
- Ne
- Ne želim odgovoriti.

➤ **Kako bi ocenili vaše trenutno zdravstveno stanje?**

- Slabo
- Zadovoljivo
- Dobro
- Prav dobro
- Odlično
- Ne želim odgovoriti.

Za sodelovanje v raziskavi in poslane odgovore se vam najlepše zahvaljujemo!

5 LITERATURA

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Raziskava spretnosti odraslih PIAAC v Sloveniji 2016. 2016 [cited 2017 12-12-2017]; Available from: <http://www.oecd.org/skills/piaac/Skills-Matter-Slovenia-Slovenian-Version.pdf>.
2. Ngoh LN. Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association* : JAPhA. [Review]. 2009 Sep-Oct;49(5):e132-46; quiz e47-9.
3. Bazaldua OV, Kripalani S. Chapter 3. Health Literacy and Medication Use. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
4. Babnik K, Kolnik TŠ, Bratuž A. Zdravstvena pismenost: stanje koncepta in nadaljnji razvoj z vključevanjem zdravstvene nege. *Obzornik zdravstvene nege*. 2013;47(1):62-73.
5. The U.S. Department of Health & Human Services - Office of Disease Prevention and Health Promotion. Quick Guide to Health Literacy. [updated 22.09.2017 12-12-2017]; Available from: www.health.gov/communication/literacy/quickguide/Quickguide.pdf.
6. Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2012 Jan 25;12:80.
7. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Prom Int*. 2000 Sep;15(3):259-67.
8. Institute of Medicine (US) Committee on Health Literacy. *Health Literacy: A Prescription to End Confusion*. Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, editors. Washington: National Academies Press; 2004.
9. Health literacy: report of the Council on Scientific Affairs. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):552-7.
10. King SR, McCaffrey DJ, Bouldin AS. Health literacy in the pharmacy setting: defining pharmacotherapy literacy. *Pharmacy practice*. 2011 Oct;9(4):213-20.
11. Johnson JL, Moser L, Garwood CL. Health literacy: a primer for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. [Review]. 2013 Jun 01;70(11):949-55.
12. Connor M, Mantwill S, Schulz PJ. Functional health literacy in Switzerland--validation of a German, Italian, and French health literacy test. *Patient Educ Couns*. [Validation Studies]. 2013 Jan;90(1):12-7.
13. Weiss BD. Health Literacy Research: Isn't There Something Better We Could Be Doing? *Health Commun*. 2015 Dec 2;30(12):1173-5.
14. Mitchell B, Begoray D. Electronic Personal Health Records That Promote Self-Management in Chronic Illness. *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing*. 2010;15(3).
15. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD, World Health Organization. Regional Office for Europe. Health literacy: the solid facts: World Health Organization. Regional Office for Europe.
16. Baker DW, Parker RM, Williams MV, Clark WS. Health literacy and the risk of hospital admission. *J Gen Intern Med*. 1998 Dec;13(12):791-8.
17. Haun JN, Valerio MA, McCormack LA, Sorensen K, Paasche-Orlow MK. Health literacy measurement: an inventory and descriptive summary of 51 instruments. *Journal of health communication*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2014;19 Suppl 2:302-33.
18. van der Heide I, Rademakers J, Schipper M, Droomers M, Sorensen K, Uiters E. Health literacy of Dutch adults: a cross sectional survey. *BMC Public Health*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Feb 27;13:179.
19. Baker DW, Williams MV, Parker RM, Gazmararian JA, Nurss J. Development of a brief test to measure functional health literacy. *Patient Educ Couns*. [Comparative Study Validation Studies]. 1999 Sep;38(1):33-42.
20. Sorensen K, van den Broucke S, Pelikan JM, Fullam J, Doyle G, Slonska Z, et al. Measuring health literacy in populations: illuminating the design and development process of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q). *BMC Public Health*. 2013 Oct 10;13.
21. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health*. 2015 Dec;25(6):1053-8.
22. Kojić T. Izsledki raziskave Zdravstvena pismenost v Sloveniji. 2013 [cited 2017 21-11-2017]; Available from: <http://www.viva.si/%C4%8Clanki-o-bolezni-h-drugo/10601/Izsledki-raziskave-Zdravstvena-pismenost-v-Sloveniji>.
23. Saucedo JA, Loya AM, Sias JJ, Taylor T, Wiebe JS, Rivera JO. Medication literacy in Spanish and English: psychometric evaluation of a new assessment tool. *Journal of the American Pharmacists Association* : JAPhA. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012;52(6):e231-40.
24. Pouliot A, Vaillancourt R, Stacey D, Suter P. Defining and identifying concepts of medication literacy: An international perspective. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2017.
25. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2011 Jul 19;155(2):97-107.
26. Marks JR, Schechtman JM, Groninger H, Plews-Ogan ML. The association of health literacy and socio-demographic factors with medication knowledge. *Patient Educ Couns*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2010 Mar;78(3):372-6.
27. Stillely CS, Terhorst L, Flynn WB, Fiore RM, Stimer ED. Medication health literacy measure: development and psychometric properties. *J Nurs Meas*. [Research Support, N.I.H., Extramural Validation Studies]. 2014;22(2):213-22.
28. Smith FJ. *Conducting Your Pharmacy Practice Research Project: a step-by-step approach*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.
29. Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Poraba zdravil po spolu, izobrazbi in starosti, Slovenija, leto 2014*. Ljubljana 2014.

BREŽŠIVNA SKRB PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI V SLOVENIJI

SEAMLESS PHARMACEUTICAL CARE IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

asist. Špela Žerovnik, mag. farm.
asist. dr. Nanča Čebren Lipovec, mag. farm.
izr. prof. dr. Igor Locatelli, mag. farm.
izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

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

1 BREŽŠIVNA SKRB V SISTEMU ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

Brežšivna skrb (*seamless care*) pomeni kontinuirano zagotavljanje varne in kakovostne oskrbe pacienta s strani vseh udeleženih zdravstvenih delavcev med ravnmi in znotraj ravni zdravstvenega varstva. V ospredje zdravstvene obravnave postavlja pacienta in predstavlja optimalen način njegove obravnave (1–3). Navedeno je skladno s strategijo Svetovne zdravstvene organizacije »Zdravje 2020«, ki je

POVZETEK

Brežšivna skrb pomeni kontinuirano zagotavljanje varne in kakovostne oskrbe pacienta s strani vseh udeleženih zdravstvenih delavcev med ravnmi in znotraj ravni zdravstvenega varstva. V slovenski zdravstveni sistem smo brezšivno skrb pri zdravljenju z zdravili sistemsko uvedli z Zakonom o lekarniški dejavnosti v letu 2016. Nedavno objavljen Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni opredeljuje tudi vsebinske vidike brezšivne skrbi v bolnišnici, ki bodo stopili v veljavo leta 2023. K učinkovitosti izvajanja brezšivne skrbi naj bi najbolj prispevali usmerjenost na paciente z največjim tveganjem za napake pri zdravljenju z zdravili, sodelovanje zdravstvenih delavcev in razvoj ustrezne informacijske tehnologije. Pri implementaciji brezšivne skrbi v klinično prakso so lahko v pomoč rezultati že izvedenih raziskav v slovenskem prostoru. V nadaljevanju pa je smiselno raziskati tudi učinkovitost modela brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili, kot bo implementiran v slovenski zdravstveni sistem.

KLJUČNE BESEDE:

brežšivna skrb, integrirana oskrba, usklajevanje zdravljenja z zdravili, farmacevt

ABSTRACT

Seamless care represents the continuous provision of safe and quality patient care by all involved health-care professionals, and between and within different healthcare settings. Seamless pharmaceutical care was systemically introduced in the Slovenian health-care system with the »Pharmacy practice act« in 2016. However, the actual activities involved in the provision of seamless pharmaceutical care in hospital are defined in the recently published »Rules on the provision of pharmacy services in hospital pharmacy« that will come into force in 2023. Focusing on patients at high risk of medication errors, collaboration between healthcare professionals and development of appropriate information technology is supposed to contribute most to the effectiveness of seamless pharmaceutical care activities. The implementation of seamless care into clinical practice could be based on the conclusions of the research studies, performed in Slovenia. Moreover, it would be beneficial



to evaluate the effectiveness of seamless pharmaceutical care model as it is expected to be implemented in the Slovenian healthcare system.

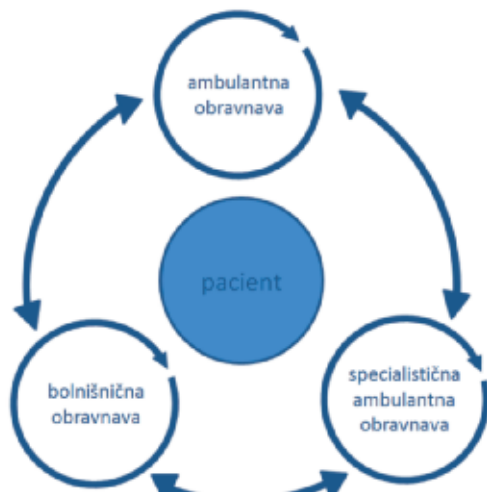
KEY WORDS:

seamless care, integrated care, medication reconciliation, pharmacist

kot eno izmed prednostnih področij zdravstvenega varstva izpostavila zdravstveni sistem, osredotočen na pacienta (4). Freeman in sod. ugotavljajo, da brezšivno skrb najpogosteje definiramo kot:

- kontinuirano oskrbo v smislu izbranega izvajalca zdravstvene dejavnosti (en izbrani zdravnik),
- kontinuirano oskrbo pri prehodih med primarno in sekundarno ravno zdravstvenega varstva,
- kontinuiranost informacij v evidencah (v papirnati ali elektronski obliki) (5).

Brezšivna skrb se v veliki meri prepleta s pojmom celostne obravnave pacienta oz. t. i. integrirane oskrbe (*integrated care*), ki zahteva učinkovito povezovanje zdravstvenih delavcev in s tem multidisciplinaren pristop ter ustrezno upravljanje zdravstvenega varstva (1, 3, 6). Na sliki 1 je predstavljena brezšivna skrb za pacienta ob prehodih med ravnmi in znotraj ravni zdravstvenega varstva.



Slika 1: Brezšivna skrb med ravnmi in znotraj ravni zdravstvenega varstva, ki se osredotoča na pacienta.

Figure 1: Seamless patient centered care between and within different healthcare levels.

V praksi je brezšivna skrb pogosto osredotočena na kritična mesta zdravstvenega varstva, kot sta npr. sprejem in od-

pusit pacienta iz bolnišnice. Od tod izvirajo tudi definicije brezšivne skrbi, ki poudarjajo neprekinjeno skrb za pacienta pri prehajanju med ravnmi zdravstvenega varstva (*transitional care* oz. *transmural care*) (7, 8).

Upravljanje zdravljenja z zdravili predstavlja sestavni del celostne obravnave pacientov in s tem tudi brezšivne skrbi (2), saj prehajanje pacienta med ravnmi zdravstvenega varstva predstavlja veliko tveganje za pojav napak pri zdravljenju z zdravili. Te lahko vodijo do težav, povezanih z zdravili, podaljšajo čas hospitalizacije, povzročijo ponovno hospitalizacijo in vplivajo na izdatke v sistemu zdravstvenega varstva (9). Z brezšivno skrbjo pri zdravljenju z zdravili preprečujemo tovrstne napake. Najpogostejša intervencija v okviru brezšivne skrbi je usklajevanje zdravljenja z zdravili (*medication reconciliation*), pomemben vidik pa je tudi ustrezna izmenjava informacij med zdravstvenimi delavci (2). Proces izvajanja usklajevanja zdravljenja z zdravili podrobneje opisujejo Jančar in sod. (10).

Pri zagotavljanju brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili ima farmacevt zelo pomembno vlogo. To sta opredelila že Mednarodno združenje farmacevtov (FIP, *International Pharmaceutical Federation*) in Svetovna zdravstvena organizacija, ki sta v smernicah o dobri lekarniški praksi (11) navedla, da naj bi farmacevt zagotavljal brezšivno skrb s prenosom informacij o pacientovih zdravlilih med prehodom pacienta med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva.

2 BREŽŠIVNA SKRB V SLOVENIJI

2.1 RAZVOJ BREŽŠIVNE SKRBI V SLOVENIJI

V slovenskem prostoru so izvedli že kar nekaj raziskav na temo brezšivne skrbi. Večinoma so vrednotili storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili. Na podlagi izsledkov raziskav so v izbranih slovenskih bolnišnicah že pred leti vpeljali nekatere aktivnosti v okviru brezšivne skrbi, predvsem ob sprejemu pacientov v bolnišnico (12–14).

Na Kliniki Golnik so na temo brezšivne skrbi izvedli več raziskav. V eni izmed raziskav so ocenjevali popolnost informacij o zdravljenju z zdravili pred sprejemom v bolnišnico. Farmacevt je primerjal zgodovino zdravljenja z zdravili (*medication history*) z informacijami v anamnezi. Raziskava je pokazala, da so bili podatki o zgodovini zdravljenja z zdravili, zapisani v anamnezi, netočni ali nepopolni pri 72,4 %

zdravil. Najpogostejša razloga sta bila izpust zdravila in predpis zdravila, ki ga pacient doma ni prejemal. Večina neskladij se je ohranila tudi tekom zdravljenja v bolnišnici (76,2 %) in ob odpustu iz bolnišnice (69,9 %) (15). V drugi raziskavi so pridobili zgodovino zdravljenja z zdravili in jo primerjali z zdravili, ki so jih pacienti prejemali v bolnišnici in ob odpustu. Vsaj 33,7 % pacientov je imelo vsaj eno nenamerno neskladje v terapiji (*unintentional medication discrepancy*), 18,8 % pacientov pa je imelo vsaj eno klinično pomembno nenamerno neskladje v terapiji, ki so jo prejemali v bolnišnici. Ob odpustu je imela večina pacientov (84,2 %) vsaj eno nenamerno neskladje v terapiji, skoraj tri četrtine pacientov pa vsaj eno klinično pomembno nenamerno neskladje v terapiji. Rezultati so pokazali, da tedanja praksa ni zagotavljala neprekinjenega zdravljenja z zdravili in da bi bilo za izboljšanje varnosti pacientov potrebno implementirati usklajevanje zdravljenja z zdravili v vsakdanjo prakso (16).

Izvedli so tudi nekaj raziskav, v katerih so vrednotili vpliv storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili na pojavnost neskladij v terapiji. V treh raziskavah, ki so jih izvedli v Splošni bolnišnici Murska Sobota, Splošni bolnišnici »dr. Franca Derganca« Nova Gorica in Splošni bolnišnici Ptuj, so pacientom izvedli storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnišnico, v dveh pa so pacientom ob odpustu izdelali tudi osebno kartico zdravil. Ugotavljali so neskladja v terapiji s primerjavo zgodovine zdravljenja z zdravili in terapije, predpisane v bolnišnici. Pri dobri polovici pacientov so ugotovili vsaj eno neskladje v terapiji, v povprečju so zabeležili 1,0–1,5 neskladij na pacienta. Najpogostejši razlogi za neskladja so bili izpust zdravila, ki ga je pacient jemal pred prihodom v bolnišnico, predpis zdravila, ki ga pacient pred sprejemom v bolnišnico ni jemal, razlika v odmerku ali odmernem intervalu zdravila. Zdravniki so upoštevali nasvete farmacevta in odpravili neskladja v terapiji v 19,9–99,0 % primerov (17–19).

Zgoraj navedene raziskave so proučevale vpliv usklajevanja zdravljenja z zdravili na pojavnost neskladij v terapiji, niso pa podale informacij o tem, kakšen vpliv ima število neskladij v terapiji na druge izide (npr. pojavnost neželenih dogodkov). Zato so v randomizirani kontrolirani klinični raziskavi (20) proučili vpliv storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili na število napak pri zdravljenju z zdravili in pojav neželenih dogodkov. Intervencijska skupina je bila deležna storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili, kontrolna pa standardne oskrbe. Delež neskladij v terapiji (65 %) in napak v zdravljenju z zdravili (25 %) se po usklajevanju zdravljenja z zdravili ni pomembno zmanjšal niti razlikoval med skupinama. Tudi delež neželenih dogodkov je bil po-

doben v obeh skupinah. Kljub temu, da so pri pacientih v intervencijski skupini uspešno identificirali neskladja v terapiji, slednjih niso odpravili, zato izvajanje storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili v tej raziskavi ni imelo vpliva na število napak ali pojav neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili. Kot enega izmed glavnih razlogov za neuspešno odpravljanje neskladij so avtorji navedli nezadostno komunikacijo med sodelujočimi farmacevti in zdravniki. Zaključili so, da je sodelovanje vseh članov zdravstvenega tima bistvenega pomena za uspešnost usklajevanja zdravljenja z zdravili (12).

Na podlagi izsledkov raziskav so nekatere bolnišnice že vpeljale določene aktivnosti v okviru brezšivne skrbi v vsakdanjo klinično prakso. Na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Republike Slovenije – Soča so brezšivno skrb začeli uvajati že leta 2012, leta 2016 pa so jo vpeljali na vse oddelke. Brezšivna skrb vključuje storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu in odpustu pacienta, farmakoterapijski pregled, svetovanje pacientu ob odpustu in pripravo osebne kartice zdravil (14, 21). Leta 2016 so vpeljali to storitev ob sprejemu in odpustu pacientov na enega izmed kliničnih oddelkov na Kliniki Golnik. Sedaj na tem oddelku storitev redno izvajajo in je dobro sprejeta tudi s strani drugih zdravstvenih delavcev (22). Tudi v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana klinični farmacevti izvajajo brezšivno skrb z izvajanjem storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu pacientov v bolnišnico. Storitve izvajajo predvsem na Centru za geriatrično medicino (13). Modele brezšivne skrbi so razvijali tudi v drugih bolnišnicah, kot je npr. Kirurški sanatorij Rožna dolina (23).

2.2 SISTEMSKA VPELJAVA BREZŠIVNE SKRBI V SLOVENSKI ZDRAVSTVENI SISTEM

2.2.1 Zakonske opredelitve izvajanja brezšivne skrbi

Brezšivno skrb smo v slovenski prostor formalno vpeljali z uveljavitvijo novega Zakona o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS, št. 85/2016). Zakon definira brezšivno skrb kot: »Brezšivna skrb je zagotavljanje neprekinjene preskrbe pacienta z zdravili in farmacevtska obravnava pri prehajanju med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva. V okviru brezšivne skrbi izvajalci lekarniške dejavnosti na primarni, sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti zagotovijo medsebojno izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem pacientu, ki omogočajo hitro in učinkovito usklajevanje zdravljenja z zdravili in so pomembne za varno nadaljevanje zdravljenja z zdravili ob sprejemu pacienta v

bolnišnico in ob odpustu iz nje« (24). Za razliko od tujih definicij brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili, ki večinoma poudarjajo pomen komunikacije in izmenjave informacij med različnimi zdravstvenimi delavci, se slovenska definicija nanaša na izmenjavo informacij med izvajalci lekarniške dejavnosti na različnih ravneh zdravstvene dejavnosti, vloga drugih zdravstvenih delavcev pa ni opredeljena.

V Zakonu je opredeljena vloga bolnišničnih lekarn pri zagotavljanju brezšivne skrbi, in sicer navaja, da bolnišnica poleg drugih storitev lekarniške dejavnosti opravlja tudi brezšivno skrb. Za ta namen zagotovi zadostno število farmacevtskih strokovnih delavcev, ki poleg zagotavljanja varne in pravilne uporabe zdravil in medicinskih pripomočkov izvajajo tudi brezšivno skrb. Bolnišnične lekarne pri zagotavljanju brezšivne skrbi sodelujejo z javnimi lekarniškimi zavodi in koncesionarji tako, da poskrbijo za medsebojno izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem pacientu. Natančnejše opredelitve aktivnosti javnih lekarniških zavodov in koncesionarjev Zakon ne navaja. Obseg, pogoji in način izvajanja brezšivne skrbi v bolnišnični lekarni pa so podrobneje opredeljeni v Pravilniku o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni (Uradni list RS, št. 28/2018) (25), ki je bil v Uradnem listu objavljen aprila 2018. Del Pravilnika, ki opredeljuje način izvajanja brezšivne skrbi, bo stopil v veljavo januarja 2023. Pravilnik opredeljuje, da se brezšivna skrb na sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti izvaja ob sprejemu in odpustu pacienta iz bolnišnice in pri pacientih v specialistični ambulantni obravnavi. Izpostavlja dva ključna elementa brezšivne skrbi, in sicer storitveni vidik, ki je vezan na zagotavljanje usklajenega zdravljenja z zdravili, in vidik preskrbe z zdravili.

2.2.2 Način izvajanja brezšivne skrbi v bolnišnici, kot je opredeljen v pravilniku

Pravilnik (25) definira način izvajanja brezšivne skrbi v bolnišnici, ne podaja pa jasne opredelitve, kdo naj bi izvajal posamezne aktivnosti (bolnišnični ali klinični farmacevt). Ob sprejemu pacienta na sekundarno ali terciarno raven zdravstvene dejavnosti se izvede pregled terapije z zdravili in drugimi izdelki, ki jih je pacient prejemal pred sprejemom v bolnišnico. Na podlagi tega se pripravi seznam zdravil na recept, brez recepta, prehranskih dopolnil, medicinskih pripomočkov in drugih izdelkov za podporo in ohranjanje zdravja, ki jih pacient jemlje oziroma jih je jemal pred sprejemom v bolnišnico. Ob sprejemu pacienta se izvede tudi storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili. To Pravilnik definira kot storitev, pri kateri farmacevt pridobi pacientovo zgodovino zdravljenja z zdravili, ugotovi neskladja med zgodovino zdravljenja z zdravili in predpisano terapijo ter v posvetu z

odgovornim zdravnikom odpravi neskladja in v pacientovi zdravstveni dokumentaciji zabeleži namerne spremembe v terapiji in razloge zanje. Ob odpustu iz bolnišnice oziroma ob zaključeni specialistični obravnavi se ponovno izvede storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili. Na podlagi farmakoterapijskega pregleda farmacevt izdela tudi farmakoterapijsko poročilo, ki vključuje uskladitev zdravljenja s predhodno predpisanimi zdravili, navedenimi v osebni kartici zdravil, informacije o količini in vrsti zdravil, ki jih je pacient prejel ob odpustu iz bolnišnice v okviru brezšivne skrbi in informacije o postopku zagotavljanja oskrbe z zdravili, ki jih lekarna na primarni ravni ne zagotavlja. Farmakoterapijsko poročilo farmacevt pripravi in zabeleži na način, da so informacije dostopne pacientu, njegovemu osebnemu zdravniku in farmacevtu v drugem zavodu, kjer pacient nadaljuje zdravstveno ali drugo obravnavo (25).

Farmacevt pacientu izda tudi zdravila, ki mu po vrsti in količini zagotavljajo varen prehod v ambulantno obravnavo ali v obravnavo v drugem zdravstvenem ali socialnovarstvenem zavodu. Bolnišnica mora pacientu ob odpustu zagotoviti predvsem zdravila, ki so jih na novo uvedli v okviru bolnišnične obravnave, zdravila, ki jih v skladu z zakonodajo ni mogoče zagotoviti v lekarnah na primarni ravni, in zdravila, ki jih lekarna na primarni ravni ne zagotavlja. Ob izdaji zdravil se pacientu zagotovi tudi svetovanje, ki vključuje vse informacije, potrebne za varno uporabo zdravil (25).

3 PRIMERJAVA SLOVENIJE Z DRUGIMI DRŽAVAMI

V številnih državah so razvili različne nacionalne in regionalne strategije z namenom implementacije oziroma izboljšanja brezšivne skrbi ob prehodu pacientov med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva (2, 26). Večina držav jih je začela izvajati že okoli leta 2000. Vse strategije so multidisciplinarne, saj vključujejo različne zdravstvene delavce na različnih ravneh zdravstvenega varstva. Večina držav se je na začetku osredotočila predvsem na izvajanje aktivnosti ob sprejemu in odpustu pacientov iz bolnišnice. Glavne aktivnosti so vključevale razvoj smernic in priporočil za zdravstvene delavce, nacionalne kampanje, izobraževanje zdravstvenih delavcev in razvoj informacijskih tehnologij (IT), ki omogočajo dostop do informacij o pacientu zdravstvenim delavcem na različnih ravneh zdravstvenega varstva (2, 26).

Claeys in sod. (2) so naredili pregled aktivnosti, ki jih v okviru brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili že izvajajo v

bolnišničnem okolju nekaterih držav. V pregled so vključili Belgijo, Dansko, Nizozemsko, Anglijo, Francijo, Avstralijo, Kanado in Združene države Amerike. V preglednici 1 so zbrane aktivnosti, ki jih v okviru brezšivne skrbi izvajajo v bolnišničnem okolju teh držav, vanjo pa je vključena tudi Slovenija. Podatki za Slovenijo so povzeti po Zakonu o lekarniški dejavnosti in Pravilniku o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni (24, 25). Deli Pravilnika, ki opredeljujejo izvajanje brezšivne skrbi, bodo stopili v veljavo z januarjem 2023, zato se vse aktivnosti še ne izvajajo v vsakdanji klinični praksi.

Slovenski Pravilnik predvideva, da farmacevt ob sprejemu pacienta v bolnišnico pregleda zgodovino zdravljenja z zdravili in mu ob odpustu zagotovi svetovanje z namenom zagotavljanja varne uporabe zdravil (25). V drugih državah pa zgodovino zdravljenja z zdravili ob sprejemu pacienta v bolnišnico pregledajo različni zdravstveni delavci – farmacevti, zdravniki ali medicinske sestre, prav tako izvedejo različni zdravstveni delavci svetovanje o zdravlilih ob odpustu pacienta (2). To je odraz različnih nalog in kompetenc, ki jih imajo različni profili zdravstvenih delavcev v posamezni državi.

V procesu zagotavljanja brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili je ključnega pomena tudi izmenjava informacij o zdravlilih. V Sloveniji naj bi bolnišnični farmacevt ob odpustu pacienta pripravil farmakoterapijsko poročilo, ki bo dosegljivo pacientu, njegovemu izbranemu osebnemu zdravniku in farmacevtu v drugem zavodu, kjer bo pacient nadaljeval zdravstveno ali drugo obravnavo (25). Tudi v večini proučenih držav informacije o zdravlilih ob odpustu pacienta pošljejo njegovemu osebnemu zdravniku, v nekaterih državah tudi lekarniškem farmacevtu (2).

V Sloveniji (24) in večini drugih držav v bolnišnici ne uporabljamo zdravil, ki jih je pacient prinesel od doma. Nekatere države pa pacientom ob odpustu iz bolnišnice zagotovijo zalogo zdravil. Običajno gre za zalogo zdravil za krajši čas, npr. v Belgiji dobijo pacienti zalogo zdravil za največ tri dni, v Angliji pa običajno kar za en mesec zdravljenja (2). Slovenski Pravilnik predvideva, da naj bi ob odpustu pacient dobil zdravila, ki mu po vrsti in količini zagotavljajo varen prehod v ambulantno obravnavo ali v obravnavo v drugem zdravstvenem ali socialnovarstvenem zavodu (25). Bolj natančne opredelitve o tem, kolikšno količino zdravil lahko pacient dobi ob odpustu, pa Pravilnik ne podaja.

Za uspešno implementacijo brezšivne skrbi je ključen tudi razvoj IT podpore za izmenjavo informacij o zdravlilih (26). V večini držav je IT podpora za izmenjavo podatkov o zdravlilih med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva že postavljena ali pa je v fazi razvoja. V Sloveniji trenutno kartica

zdravstvenega zavarovanja zagotavlja pooblaščenim osebam dostop do informacij o izdaji zdravil (27), smiselno pa bi bil razvoj ustrezne IT podpore, ki bi še olajšal izmenjavo in dostop do informacij.

Države izvajajo različne aktivnosti v okviru brezšivne skrbi, sistemska implementacija pa predstavlja velik izziv, kar so pokazali tudi rezultati raziskave Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov (EAHP, *European Association of Hospital Pharmacists*). Združenje EAHP je v dokumentu »*The European Statements of Hospital Pharmacy*« definiral seznam aktivnosti, ki naj bi jih izvajali v lekarniški dejavnosti v bolnišničnem okolju z namenom zagotavljanja varne in učinkovite uporabe zdravil. Leta 2016 je združenje EAHP izvedlo raziskavo, v kateri so preverili, v kolikšnem deležu farmacevti v evropskih bolnišnicah izvajajo aktivnosti, ki so opredeljene v tem dokumentu. Nekatere izmed navedenih aktivnosti so vezane tudi na elemente brezšivne skrbi (izvedba usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu pacienta v bolnišnico, prenos informacij o pacientovih zdravlilih ob prehodih pacienta med ravnmi in znotraj ravni zdravstvenega varstva). V raziskavi so sodelovali 904 farmacevti iz 35 držav članic združenja EAHP, med drugimi tudi iz Slovenije (22 farmacevtov).

Več kot tretjina vprašanih je potrdila, da farmacevti ob sprejemu pacienta v bolnišnico izvajajo storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili. Izstopale so Irska, Španija, Norveška in Turčija, kjer je več kot 60 % vprašanih potrdilo, da izvajajo to storitev ob sprejemu v bolnišnico, ter Združeno kraljestvo in Nizozemska, kjer so vsi vprašani odgovorili, da izvajajo to storitev. Dobrih 20 % vprašanih iz Slovenije je potrdilo, da se v njihovi bolnišnici izvaja usklajevanje zdravljenja z zdravili. Kot glavna razloga, zakaj farmacevti ne izvajajo te storitve v vseh bolnišnicah, so vprašani izpostavili, da jo v njihovih bolnišnicah izvajajo drugi zdravstveni delavci in da so tej storitvi sicer naklonjeni, ampak imajo zaposlenih premalo farmacevtov, da bi jo lahko sistemsko izvajali.

Bolnišnični farmacevt naj bi po usmeritvah EAHP pripomogel k izvajanju brezšivne skrbi tudi s prenosom informacij o pacientovih zdravlilih ob prehodu med ravnmi in znotraj ravni zdravstvenega varstva. Dobra tretjina vprašanih je potrdila, da se ta storitev izvaja v njihovi bolnišnici. Izstopale so Francija, Irska, Norveška, Španija in Združeno kraljestvo. Med slovenskimi farmacevti je 40 % vprašanih potrdilo, da izvajajo to storitev. Kot glavna razloga, zakaj te storitve farmacevti ne izvajajo v vseh bolnišnicah, so navedli, da to storitev izvajajo drugi zdravstveni delavci in da je v bolnišnicah zaposlenih premalo farmacevtov, da bi lahko zagotavljali prenos informacij. Slednje so kot glavni razlog izpostavili tudi slovenski farmacevti (28, 29).

Preglednica 1: Aktivnosti v okviru brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili, ki jih izvajajo v tujini oziroma so predvidene v Sloveniji (2, 24, 25).

Table 1: Seamless pharmaceutical care activities performed abroad and activities planned in Slovenia (2, 24, 25).

Aktivnost	Belgija	Danska	Nizozemska	Francija	Anglija	Avstralija	Kanada	ZDA	Slovenija*
V bolnišnici uporabljajo zdravila, ki jih je pacient prinesel od doma	ne (prepo-vedano)	ni praksa	ne	np	da	ne	ne	ne	ne ¹
Kdo pregleda zgodovino zdravljenja z zdravili ob sprejemu pacienta v bolnišnico	zdravnik ali medicinska sestra; klinični farmacevt v pilotnih projektih	zdravnik ali medicinska sestra	lekarniški farmacevt, farmacevtski tehnik	zdravnik ali medicinska sestra	farmacevt, zdravnik ali medicinska sestra; včasih farmacevtski tehnik	farmacevt, zdravnik, medicinska sestra ali farmacevtski tehnik	farmacevt, zdravnik ali medicinska sestra; včasih farmacevtski tehnik	bolnišnično osebje (zdravniki, medicinske sestre, farmacevti, farmacevtski tehniki)	bolnišnični/klinični farmacevt
Kdo svetuje pacientu v zvezi z njegovimi zdravili ob odpustu	zdravnik ali medicinska sestra; klinični farmacevt v pilotnih projektih	zdravnik ali medicinska sestra	odvisno od lokalne situacije	zdravnik ali medicinska sestra	bolnišnično osebje, vključno s farmacevtom	farmacevt, zdravnik ali medicinska sestra	farmacevt	medicinske sestre, farmacevti in farmacevtski tehniki	bolnišnični/klinični farmacevt
Informacije o zdravljenju ob odpustu pacienta iz bolnišnice pošljejo njegovemu osebnemu zdravniku	da	da	da	da	da	da	včasih	da	da
Informacije o zdravljenju ob odpustu pacienta iz bolnišnice pošljejo lekarniškemu farmacevtu	ne	ne	da	ne	da	redko (pilotni projekti)	včasih	ne	da
Pacienti dobijo zalogo zdravil ob odpustu	zaloga za največ 3 dni	ne vedno	ne, lekarniškemu farmacevtu pošljejo recept	np	da ²	zaloga za krajši čas	ne	da	da
IT platforma za izmenjavo podatkov o zdravljenju med ravnmi zdravstvenega varstva	ne	da	v razvoju	ne (v razvoju)	v razvoju	ne	v nekaterih provincah	da	delno (KZZ) ³

* Podatki za Slovenijo so povzeti po Zakonu o lekarniški dejavnosti in Pravilniku o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni. Deli Pravilnika, ki opredeljujejo izvajanje brezšivne skrbi, bodo stopili v veljavo z januarjem 2023, zato se vse aktivnosti še ne izvajajo v vsakdanji klinični praksi.

np – ni podatka; ¹ Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja in Zakon o lekarniški dejavnosti; ² izdaja zaloge zdravil običajno za en mesec, razen v primerih, ko je trajanje terapije specifično opredeljeno; ³ kartica zdravstvenega zavarovanja.

4 IZZIVI IMPLEMENTACIJE BREŽŠIVNE SKRBI V PRAKSI

Implementacija brezšivne skrbi v klinično prakso prinaša koristi. Številni pregledni članki in metaanalize (30–33) s tega področja zaključujejo, da je največji doprinos viden pri zmanjševanju neskladij v terapiji in večji varnosti pri uporabi zdravil, kar je skladno tudi z izsledki raziskav v slovenskem prostoru (17–19). Končni kazalniki učinkovitosti, kot sta npr. umrljivost in pojavnost hospitalizacij, pa kažejo večjo heterogenost (33–37). Slednje najverjetneje odseva že predstavljeno heterogenost pri izvajanju brezšivne skrbi v različnih zdravstvenih sistemih (2, 29).

Pomembno vprašanje pri implementaciji brezšivne skrbi je tudi, kateri pacienti imajo od procesa lahko največjo korist. Študije na tem področju so vključevale različne skupine pacientov, mnoge pa so zaključile, da so storitve brezšivne skrbi bolj učinkovite, če jih izvajamo pri pacientih z večjim tveganjem za napake pri zdravljenju z zdravili (33, 36, 38). Najpogosteje izpostavljajo starostnike in paciente s polifarmakoterapijo (33, 39). Nedavno sprejeti Pravilnik v trenutni obliki ne definira, ali naj bi se izvajanje brezšivne skrbi osredotočalo na specifično skupino pacientov ali ne. Lahko pa predvidevamo, da bodo bolnišnice ob vstopu Pravilnika v veljavo zaradi nezadostnega števila zaposlenih (bolnišničnih oz. kliničnih) farmacevtov prisiljene omejiti storitev na izbran nabor pacientov. Študija združenja EAHP je pokazala, da se s podobnimi problemi na tem področju srečujejo tudi druge evropske države (28), zato bi bilo ob implementaciji brezšivne skrbi v slovenski zdravstveni sistem smiselno opredeliti izbrane skupine pacientov.

Številni sistematični pregledi, ki so skušali definirati, katere intervencije v sklopu brezšivne skrbi največ prispevajo k učinkovitosti storitve, so zaključili, da igra bistveno vlogo multidisciplinarnost (9, 35, 40). Brežšivna skrb je storitev celotnega sistema zdravstvenega varstva in zahteva sodelovanje z drugimi zdravstvenimi delavci. Zakon o lekarniški dejavnosti sicer spodbuja sodelovanje med bolnišničnimi lekarnami in izvajalci lekarniške dejavnosti na primarni ravni zdravstvenega varstva. Vloga bolnišničnih lekarn v tem procesu je definirana v Pravilniku, vloga lekarniških farmacevtov pa ni opredeljena. Slednji so na primarni ravni zdravstvenega varstva osrednji člen pri zagotavljanju neprekinjene oskrbe pacienta.

Tudi v slovenskem prostoru so na temo brezšivne skrbi izvedli že kar nekaj raziskav, ki pa so večinoma vrednotile le storitev usklajevanja zdravljenja z zdravili (17–20), in ne ce-

lotnega procesa brezšivne skrbi, kot je definiran v Pravilniku. Uvedba novega Pravilnika zato predstavlja odlično priložnost za nadaljnje raziskave na tem področju, s katerimi bi ovrednotili učinkovitost modela brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili v slovenskem zdravstvenem sistemu. Te raziskave bi lahko služile tudi kot podlaga za optimizacijo procesa z namenom doseganja optimalnih kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov.

5 LITERATURA

1. Canadian Society of Hospital Pharmacists. *Seamless care: Statement*. Ottawa: Canadian Society of Hospital Pharmacists; 2004 [cited 2018 May 14]. Available from: [https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Position%20Statements/Seamless%20Care%20\(2004\).pdf](https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Position%20Statements/Seamless%20Care%20(2004).pdf)
2. Spinewine A, Foulon V, Claeys C, De Lepeleire J, Chevalier P, Desplenter F, et al. *Seamless care with regard to medications between hospital and home*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2010. KCE Reports 131C. D/2010/10.273/39 [cited 2018 May 14]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/kce_131c_seamless_care.pdf
3. World Health Organization Regional office for Europe. *Integrated care models: an overview*. Copenhagen: WHO Regional office for Europe; 2016 [cited 2018 May 14]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/322475/integrated-care-models-overview.pdf
4. World Health Organization Regional office for Europe. *Health 2020: A European policy framework and strategy for the 21st century*. Copenhagen: WHO Regional office for Europe; 2013 [cited 2018 May 14]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf?ua=1
5. Freeman G, Shepperd S, Robinson I, Ehrich K, Richards S. *Continuity of care: Report of a scoping exercise for the national co-ordinating centre for NHS service delivery and organisation R & D (NCCSDO)*. London: National Coordinating Centre for the Service Delivery and Organisation (NCCSDO); 2000 [cited 2018 May 14]. Available from: http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_ES_08-1009-002_V01.pdf
6. Nolte E, Pitchforth E. *What is the evidence on the economic impacts of integrated care?* Copenhagen: World Health Organization; 2014 [cited 2018 May 14]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/251434/What-is-the-evidence-on-the-economic-impacts-of-integrated-care.pdf
7. Coleman EA. *Falling through the cracks: Challenges and opportunities for improving transitional care for persons with continuous complex care needs*. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(4):549-55.
8. Naylor MD, Keating SA. *Transitional Care: Moving patients from one care setting to another*. *Am J Nurs*. 2008;108(9 Suppl):58-63.



9. Ensing HT, Stuijt CCM, van den Bernt BJF, van Dooren A, Karapinar-Čarkit F, Koster ES, et al. Identifying the optimal role for pharmacists in care transitions: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(8):614-36.
10. Jančar P, Knez L, Mrhar A. Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe. *Farm Vestn* 2012;63(2);133-136.
11. International Pharmaceutical Federation. Good pharmacy practice: Joint FIP/WHO Guidelines on GPP: Standards for quality of pharmacy services. Hague: International Pharmaceutical Federation; 2012 [cited 2018 May 14]. Available from: https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331.
12. Knez L. Usklajevanje zdravljenja z zdravili ob prehodu bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe. Golniški simpozij 2013: Klinična farmacija: usklajevanje zdravljenja z zdravili; 2014. p. 38.
13. Dobravec Verbič M, Laptoš T, Urh Š, Dobaja Borak M. Stanje in dosežki na področju klinične farmacije v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. *Farm Vestn* 2018;69:22–30.
14. Petrica D. Uvedba operativnega postopka za izvajanje storitev klinične farmacije na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča: specialistična naloga. *Lekarniška zbornica Slovenije*; 2016.
15. Režonja R, Knez L, Šuškovič S, Košnik M, Mrhar A. Comprehensive medication history: the need for the implementation of medication reconciliation processes. *Zdrav var* 2010;49:202-110.
16. Knez L, Šuškovič S, Režonja R, Laaksonen R, Mrhar A. The need for medication reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. *Respir Med.* 2011;105(Suppl 1):60-66.
17. Jaklin L. Vloga farmacevta pri usklajevanju zdravljenja z zdravili v Splošni bolnišnici Murska Sobota: magistrska naloga. Univerza v Ljubljani; 2016.
18. Žagar M. Usklajevanje zdravljenja z zdravili na internem oddelku in na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje Splošne bolnišnice Ptuj: magistrska naloga. Univerza v Ljubljani; 2018.
19. Sorta M. Ovrednotenje usklajevanja zdravljenja z zdravili na nefrološkem oddelku Splošne bolnišnice "dr. Franca Derganca" Nova Gorica: magistrska naloga. Univerza v Ljubljani; 2017.
20. Knez L, Šuškovič S, Primožič A, Laaksonen R, Jošt M, Košnik M, et al. Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili – randomizirana klinična študija vpliva storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnišnico. 53. Tavčarjevi dnevi; 2011. p. 407.
21. Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča. Strokovno poročilo za leto 2017. Ljubljana: URI Soča; 2018 [cited 2018 May 14]. Available from: http://www.irs.si/fi/docs/Informacija_javnega_znacaja/StrokovnoPorocilo_URIS_oca_2017_prvi_del.pdf
22. Knez L, Jošt M, Morgan T, Muhič N, Stariha E, Toni J. Po poti klinične farmacije na Kliniki Golnik. *Farm Vestn* 2018;69:16–21.
23. Žvokelj J. Model usklajevanja zdravljenja z zdravili v Kirurškem sanatoriju Rožna dolina: specialistična naloga. *Lekarniška zbornica Slovenije*; 2014.
24. Zakon o lekarniški dejavnosti. *Uradni list Republike Slovenije*, št. 85/2016 z dne 28. 12. 2016: 12731-12750. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2016-01-3687/zakon-o-lekarniski-dejavnosti-zld-1/>
25. Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni. *Uradni list Republike Slovenije*, št. 28/2018 z dne 20. 4. 2018: 4209-4213. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1243?sop=2018-01-1243>
26. Claeys C, Foulon V, de Winter S, Spinewine A. Initiatives promoting seamless care in medication management: an international review of the grey literature. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(6):1040-52.
27. Pravilnik o kartici zdravstvenega zavarovanja, profesionalni kartici in pooblastilih za branje in zapisovanje podatkov v zalednem sistemu. *Uradni list Republike Slovenije*, št. 12/17 z dne 10. 3. 2017: 1672-1680. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2017-01-0560?sop=2017-01-0560>
28. European Association of Hospital Pharmacists. European Statements of Hospital Pharmacy Survey Results 2016: Statements Sections 1, 3, 4. European Association of Hospital Pharmacists; 2017 [cited 2018 May 14]. Available from: <http://www.eahp.eu/publications/survey/content/2016-eahp-statements-survey>
29. Horák P, Gibbons N, Sýkora J, Batista A, Underhill J. EAHP statements survey 2016: sections 1, 3 and 4 of the European statements of hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24: 258-265.
30. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):128-44.
31. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Kendall MC, McCarthy R. Effectiveness of pharmacist intervention to reduce medication errors and health-care resources utilization after transitions of care: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Patient Saf.* 2017 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed/?pmid=28671909>
32. McNab D, Bowie P, Ross A, MacWalter G, Ryan M, Morrison J. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation in the community after hospital discharge. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(4):308-320.
33. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper J. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1057-69.
34. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158:397-403.
35. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1427-1443.
36. Spinewine A, Claeys C, Foulon V, Chevalier P. Approaches for improving continuity of care in medication management: a systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2013;25(4):403-17.
37. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010003.
38. Spehar AM, Campbell RR, Cherrie C, Palacios P, Scott D, Baker JL, et al. Seamless care: Safe patient transitions from hospital to home. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, et al., editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 1: Research Findings)*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005 [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20459/>
39. Fernandes O, Shojania KG. Medication reconciliation in the hospital: What, why, where, when, who and how? *Healthc Q.* 2012;15 Spec No:42-9.
40. Hammad EA, Bale A, Wright DJ, Bhattacharya D. Pharmacy led medicine reconciliation at hospital: A systematic review of effects and costs. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(2):300-312.

S STARANJEM POVEZANO OKRNJENO DELOVANJE ENDOTELIJA

AGE-RELATED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

AVTOR / AUTHOR:

Petra Novak, dr. med.¹

Martina Turk Veselič, dr.med.²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za žilne bolezni,
Klinični oddelek za anestezijo in intenzivno
terapijo operativnih strok

Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za žilne bolezni,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: martina.turk@kclj.si

1 UVOD

Staranje arterij je naraven proces, ki poteka v okviru staranja celotnega telesa. Pri posameznikih se pojavi in odvija različno hitro. S staranjem povezane spremembe na celični ravni

POVZETEK

Normalno delovanje endotelija je ključnega pomena za ohranjanje ustreznega morfološkega in funkcijskega stanja celotnega arterijskega sistema. Prispevek obravnava s staranjem povezano okrnjeno delovanje endotelija, ki je primarno posledica zgolj starosti in se kot tako pojavlja neodvisno od dejavnikov tveganja za aterosklerozo ali že razvitih srčno-žilnih bolezni. K okrnjenemu delovanju endotelija pomembno prispevajo trije bistveni, s staranjem povezani mehanizmi: zmanjšana razpoložljivost dušikovega oksida, oksidativni stres in kronično nizko stopenjsko vnetje v organizmu. S ciljanim delovanjem na našete mehanizme je okrnjeno delovanje endotelija lahko deloma popravljiv proces, kar upočasni razvoj ateroskleroze. Bistveni pri tem so zdrav življenjski slog z zadostno telesno aktivnostjo, omejitvijo kaloričnega vnosa in ustrezno sestavo prehrane. Možna je uporaba prehranskih dopolnil, pomembna pa so tudi zdravila, ki delujejo na srčno-žilni sistem. Na tem mestu se klinični izsledki s področja sekundarne preventive ateroskleroze prenašajo na primarno tarčno preprečevanje okrnjenega delovanja endotelija pri navidezno zdravih, starajočih se posameznikih.

KLJUČNE BESEDE:

okrnjeno delovanje endotelija, staranje arterij, oksidativni stres, vnetje, ateroskleroz

ABSTRACT

Normal endothelial function is crucial for healthy morphological and functional condition of the entire arterial system. This article describes the age-related endothelial dysfunction which is primarily the consequence of age, and as such appears independently of different cardio-vascular diseases or atherosclerosis risk factors. Endothelial dysfunction is mediated by three main age-dependent mechanisms: reduced bioavailability of nitric oxide, oxidative stress and chronic low-grade inflammation. It could be a partially reversible disorder with potential to be improved by targeted action on the above mentioned mechanisms. Consequently, the process of atherosclerosis can be slowed down successfully. The fundamental intervention strategies include healthy lifestyle with enough physical exercise,



caloric restriction and adequate nutrition. Moreover, food supplements or medications that affect cardio-vascular system can be used. To some extent, clinical findings from secondary prevention of atherosclerosis could be translated to targeted prevention of endothelial dysfunction in healthy middle-aged subjects.

KEY WORDS:

endothelial dysfunction, arterial ageing, oxidative stress, inflammation, atherosclerosis

vodijo do porušanja ugodnega ravnovesja biomolekul v arterijski steni in nato do okvare delovanja njene notranje plasti, endotelija. Ta proces imenujemo okrnjeno delovanje endotelija oziroma »endotelijska disfunkcija«. Delovanje endotelija vpliva na srčno-žilni sistem in ima osrednjo vlogo pri staranju arterij. Čeprav natančen vpliv in pomen staranja arterij v okviru staranja celotnega organizma še nista natančno raziskana, vemo, da je ta pomembnost dovolj velika, da je staranje arterij koristno ciljano preprečevati in upočasniti. Namen slednjega je preložiti srčno-žilne bolezni in dogodke v pozna leta ter tako podaljšati zdravo življenjsko obdobje, v katerem je posameznik avtonomen in vitalen (1-3).

2 FENOTIP STARAJOČE SE ARTERIJE

Arterije so nenehno izpostavljene mehanskemu stresu, ki nastaja zaradi hitrosti toka krvi, krvnega tlaka, povezav z okolnim tkivom in premikanja telesa (1, 2). To pomembno vpliva na celično zgradbo in vse patološke procese, ki se dogajajo v arterijski steni (3). Za normalno delovanje arterij je tako ključno, da njihova stena kljub omenjenim silam ostaja čvrsta in mehansko stabilna, hkrati pa podajna in elastična (4). Arterije se v procesu staranja preoblikujejo. Značilno je, da se notranji plasti arterije, intima in medija, zadebelita (5). V arterijski steni pride do poškodbe elastičnih lamel, poveča se kopičenje kolagena in zmanjša število gladkomišičnih celic. Posledično se svetlina arterije razširi, arterijska stena pa postane manj elastična in bolj toga. Morfološko se s staranjem spremeni tudi oblika same endotelijske celice in njenega jedra (6, 7). Spremenjene endotelijske in gladkomišične celice izločajo več vnetnih citokinov, kar se odraža v kroničnem žilnem vnetju (8).

Dodatno funkcijsko endotelij s staranjem tvori manj dušikovega oksida (NO) in sprošča več endotelina-1 ter adhezivskih molekul. Starajoča endotelijska celica tako postane nagnjena k spodbujanju koagulacije in vnetja. Ostale značilne spremembe, ki jih lahko zasledimo na celični ravni, so še sprememba zmožnosti razraščanja celic, povečana angiogeneza, spremembe v migraciji celic in v celovitosti celičnega skeleta, večja dovzetnost za celično smrt, večja stopnja poškodb DNA ter pomembno krajšanje telomer. Podobne spremembe se dogajajo tudi v drugih celicah arterijske stene (npr. monociti in gladkomišične celice). Ker so to hkrati celice, ki jih najdemo v aterosklerotičnih plakih, to kaže na povezanost razvoja ateroskleroze in staranja arterij (6, 9).

3 MEHANIZMI NASTANKA OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Za normalno delovanje arterij je ključna zadostna razpoložljivost NO. NO se proizvaja ob določenih kemičnih (znotrajcelični porast koncentracije Ca^{2+} ionov) ali mehanskih dražljajih (porast strižne napetosti zaradi toka krvi), ki aktivirajo encim endotelijsko NO-sintazo (eNOS). Slednja iz aminokislina L-arginin tvori NO (10). NO nato preko cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP) povzroča sprostitve žilnih gladkomišičnih celic in posledično razširitev arterij, kar imenujemo od endotelija odvisna dilatacija oziroma razširitvena sposobnost arterij.

Na stopnjo razširitve arterije vplivajo tudi druge spojine, ki arterije širijo (vazodilatatorni prostaglandini, skupina specifičnih endotelijskih dejavnikov, bradikinin, C tip natriuretičnega peptida), ter spojine, ki arterije krčijo (npr. endotelin-1, angiotenzin 2, tromboksan A_2 , vazokonstriktorni prostaglandini in reaktivne kisikove spojine). V zdravih mladih arterijah ravnovesje ustvarjenih in sproščenih biomolekul tako teži k širjenju žile (vazodilataciji) in zaviranju koagulacije, razraščanja ter vnetja. V procesu staranja pa lahko arterijska stena zaradi porušenega omenjenega ravnovesja biomolekul postane nagnjena h krčenju (vazokonstrikciji), koagulaciji, razraščanju in vnetnim procesom (3, 9).

Glavni, med seboj tesno prepleteni mehanizmi, ki prispevajo k okrnjenemu delovanju endotelija v okviru staranja arterij, so zmanjšana razpoložljivost NO, oksidativni stres in kronično nizko stopenjsko vnetje (slika 1A). Kot skupni imenovalec, omenjene mehanizme krepí zmanjšana obramba

arterijske stene pred stresorji (npr. vnetnimi dejavniki in reaktivnimi kisikovimi spojinami) (7, 11).

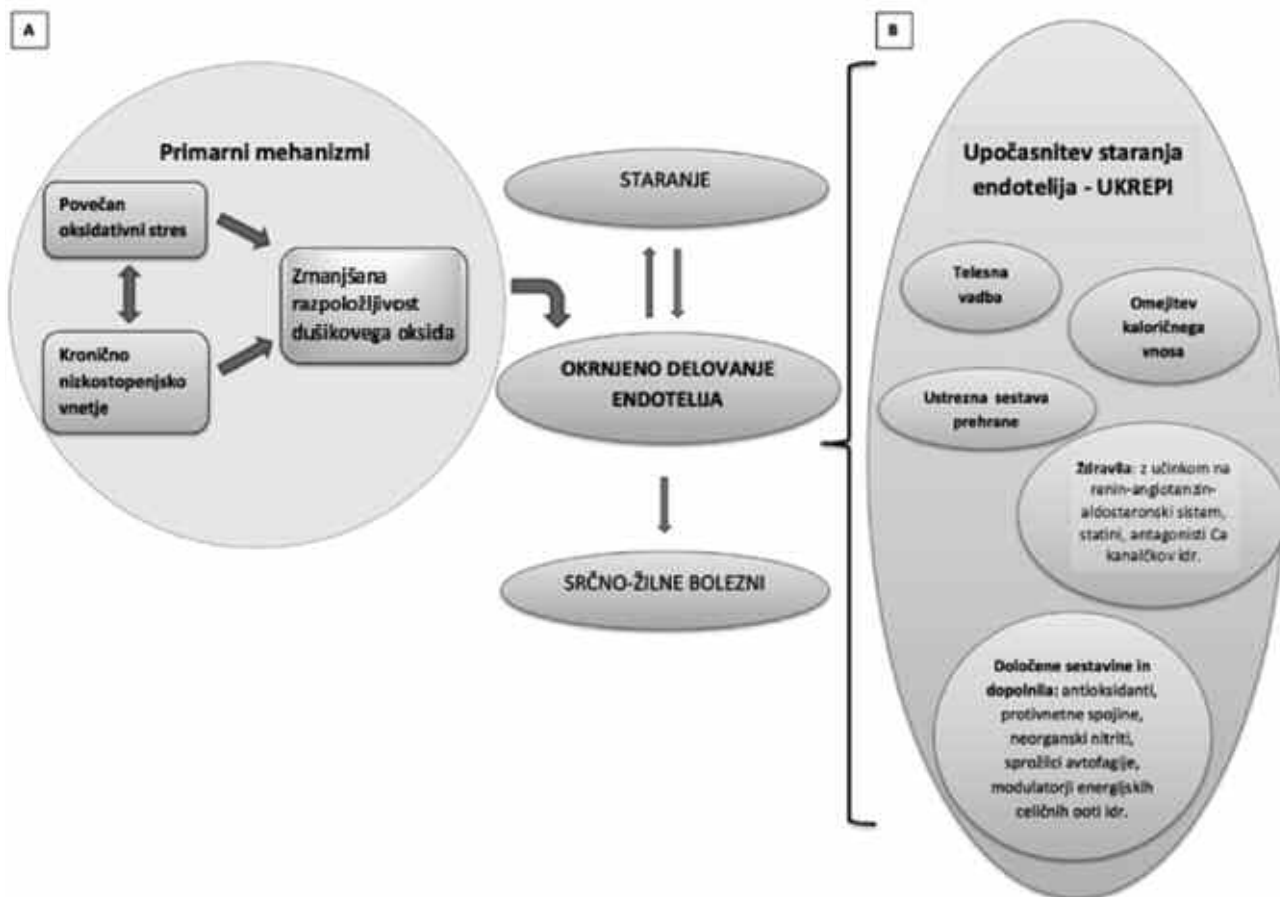
Za zmanjšano razpoložljivost NO je v največji meri odgovoren predvsem oksidativni stres, ostala dejavnika pa sta še pomanjkanje tetrahidriopteterina (BH₄), ki je ključni ko-faktor v procesu tvorbe NO, ter povečana aktivnost (z eNOS) kompetitivnega encima arginaze (12).

Oksidativni stres je posledica prisotnosti škodljivih reaktivnih kisikovih spojin (ROS) v organizmu. Razvije se zaradi povečane proizvodnje superoksidnih anionov, ki so eni od glavnih predstavnikov ROS. Prebitok superoksidnih anionov je običajno posledica povečane aktivnosti encima NADPH-oksidge, okvar v mitohondrijih ter slabljenja mehanizmov z zaščitnimi antioksidativnimi encimi (8, 11). Ob povečani količini superoksidnih anionov prihaja do pogostejših reakcij le-teh z NO, kar dodatno prispeva k zmanjšani količini NO.

Omenjena reakcija vodi tudi do oksidacije in s tem do inaktiviranja BH₄, kar prav tako doprinese k zmanjšani razpoložljivosti NO (3).

Kronično nizko stopenjsko vnetje, ki se pojavlja s staranjem (*inflammaging*), je prav tako tesno povezano z oksidativnim stresom. V procesu staranja ga nenehno spodbuja povečano sproščanje provnetnih citokinov in adhezijskih molekul, predvsem pa je pomemben vpliv provnetnega transkripcijskega jedrnega dejavnika κB (NF-κB) (9).

Velik vpliv na okrnjeno delovanje endotelija med staranjem imajo tudi dodatni mehanizmi, kot so proces avtofagije, energijske celične poti in celični procesi, ki ščitijo pred oksidativnim stresom (antioksidativni obrambni sistemi). Vsi naštetih procesi s staranjem postanejo manj intenzivni, kar pomeni slabšo zaščito in odpornost na celični ravni pred različnimi škodljivimi dejavniki (12).



Slika 1: Prikaz osnovnih mehanizmov, ki povzročajo s staranjem povezano okrnjeno delovanje endotelija (A), in možna klinična prijemališča za preprečevanje slednjega (B).

Figure 1: Basic mechanisms of age-related endothelial dysfunction (A) and possible clinical strategies for its prevention (B).



4 KLINIČNI IN PROGNOŠTIČNI POMEN OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Okrnjeno delovanje endotelija se pojavi pri vsakem starajočem se posamezniku. Je neodvisno od srčno-žilnih dejavnikov tveganja, se pa v njihovi prisotnosti lahko dodatno slabša (12). Okrnjeno delovanje endotelija v povezavi z arterijskim staranjem in biološko starostjo pospešeno privede do razvoja togosti arterij, povišanega krvnega tlaka in intenzivnejšega procesa ateroskleroze. Vpliva ateroskleroze in arterijskega staranja se med seboj močno povezujeta in sestavljata začaran krog, kjer je težko najti prvotni začetni sprožilec. Ateroskleroza namreč pospešuje staranje endotelija, obenem pa staranje endotelija spodbuja napredovanje aterosklerotičnega procesa (13, 14). Vemo, da okrnjeno delovanje endotelija predstavlja sistemsko okvaro obtočil in lahko vpliva na delovanje številnih organov in tkiv (9). Je pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni in akutnih dogodkov, kot sta srčni infarkt in možganska kap. Predpostavljajo tudi, da ima endotelij pomembno vlogo pri razvoju kognitivnih okvar (možgansko staranje), Alzheimerjeve bolezni, motorične disfunkcije, odpornosti na inzulin in sarkopenije (9, 15).

Delovanje endotelija lahko klinično neinvazivno ocenjujemo z ultrazvočno meritvijo od pretoka odvisne razširitvene sposobnosti brahialne arterije (FMD, *flow mediated dilatation*). FMD predstavlja razmerje med bazalnim premerom arterije in njenim doseženim maksimalnim premerom po sprostitvi zažete manšete, ko pride do reaktivne hiperemije. FMD v številnih raziskavah uporabljajo kot kazalec delovanja endotelija (13, 16). Metaanaliza raziskav je pokazala, da obstaja pomembna povezava med sposobnostjo razširitve brahialne arterije in tveganjem za srčno-žilne dogodke, in sicer je za 1 % večja vrednost FMD pomenila za 13 % nižje tveganje za srčno-žilne dogodke (17).

5 MOŽNA TERAPEVTSKA PRIJEMALIŠČA

Zaradi škodljivih sistemskih posledic okrnjenega delovanja endotelija na srčno-žilni sistem je le-to smiselno v čim večji meri preprečevati. Okvaro endotelija lahko zmanjšujemo preko različnih obrambnih mehanizmov. Prvi od njih so na

ravni delovanja encimov. Ob povečanju količine encima eNOS, ki se sprošča ob telesni aktivnosti, se povečuje količina NO v endoteliju, obenem pa se zmanjša aktivnost dveh žilnih oksidaz ter poveča aktivnost encima superoksid-dismutaze (SOD). Ti encimi ugodno sodelujejo v procesu zniževanja oksidativnega stresa, ki ga je tako s telesno aktivnostjo možno v pomembni meri zmanjšati (18, 19). Naslednji način zaščite endotelija je z vplivom na nizko stopenjsko vnetje v žilni steni, na katerega lahko prav tako učinkujemo preko aerobne telesne aktivnosti. Slednja na endotelijske celice deluje protivnetno preko zaviranja nekaterih signalnih poti. Redna, večletna aerobna fizična aktivnost varuje endotelij tudi preko vpliva na raven holesterola LDL in glukoze na tešče, ki sta dejavnika tveganja za aterosklerozo (4, 20).

Poleg telesne aktivnosti je na delovanje endotelija možno zaščitno vplivati s prehrano. Kalorični vnos zaužite hrane pomembno vpliva na povečevanje razpoložljivosti NO. Ob zmanjšanjem kaloričnem vnosu se namreč zmanjša tvorba superoksidnih anionov in s tem sam oksidativni stres. To nadalje vpliva na številne encime stresnih celičnih poti, vse skupaj pa ima ugoden učinek na delovanje endotelija. Na podoben način povečajo razpoložljivost NO tudi neorganski nitriti (21, 22).

Ugoden učinek na delovanje endotelija, povečano količino BH₄ in aktivnost encima SOD ima tudi sestava prehrane. Pri tem je pomemben manjši vnos soli, veliko sadja, zelenjave, vlaknin in izogibanje nasičenim maščobam, čemur se najbolj približata mediteranska prehrana in dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension diet*). Namen slednje je preprečevati arterijsko hipertenzijo in vključuje živila z majhno vsebnostjo natrija, a z ustreznimi vsebnostmi kalija, kalcija in magnezija (23). Dokazali so tudi koristen učinek nekaterih drugih živil, kot so polnovredna žita, stročnice, kakav, oreščki in kava. Določena prehranska dopolnila, kamor prištevamo prehranske nadomestke, kot so različne oblike funkcionalnih in medicinskih hranil, učinkujejo v določeni meri po podobnem principu kot dejavniki zdravega življenjskega sloga, so pa potrebne še natančnejše opredelitve njihovega delovanja (21, 22).

Pri posameznikih, kjer zgolj zdrava prehrana in fizična aktivnost ne zadoščata ali teh niso zmožni, pridejo v poštev zdravila, ki koristno učinkujejo na delovanje endotelija. Pomembna so predvsem tista, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in statini, kot učinkoviti pa so se izkazali še antagonisti kalcijevih kanalčkov, novejši antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in tiazolidindioni. Naštete skupine zdravil zmanjšujejo oksidativni stres in stopnjo

okvare DNA ter posredno zmanjšujejo tveganje za srčno-žilne bolezni (24).

Pomemben vpliv na zmanjševanje okrnjenega delovanja endotelija, obenem pa tudi na zmanjševanje oksidativnega stresa in vnetja, so dokazali pri uživanju antioksidantov naravnega izvora in protivnetnih spojin (acetilsalicilna kislina in drugi salicilati) in sprožilcev avtofagije (npr. farmakološko pripravljene disaharid trehaloze) (25, 26). Na podoben način delujejo tudi spojine, ki jih uvrščamo med modulatorje energijskih celičnih poti (npr. resveratrol) ter eksogene antioksidativne spojine, ki jih najdemo v nekaterih živilih (kurkuma, česen, zeleni čaj, jabolka, ingver, brokoli, izvlečki kave in drugi) (slika 1B) (25, 27).

Za boljše razumevanje in obvladovanje normalnega delovanja endotelija med staranjem je potrebnih še veliko raziskav s področja genetskih in okoljskih vplivov kakor tudi s področja bioloških mehanizmov, ki uravnavajo procese v endoteliju. Treba je poudariti, da v preprečevanju s staranjem povezanega okrnjenega delovanja endotelija največ pripomorejo preventivni ukrepi v smislu zdravega načina življenja, velik vpliv pa pripada tudi genetski zasnovi (28). Pomembno bi bilo podrobneje opredeliti vpliv telesne aktivnosti na delovanje endotelija, namreč v kolikšni meri in na kakšen način je le-ta najugodnejša, ter preveriti učinkovitost, interakcije in natančno delovanje različnih zdravil, drugih farmakoloških pripravkov, modulatorjev in antioksidativnih spojin v živilih (4, 11).

6 SKLEP

Na okrnjeno delovanje endotelija pomembno vpliva proces staranja arterij, vključno z biološkim staranjem telesa. Z dobrim poznavanjem mehanizmov, ki med staranjem vplivajo na biološko ravnovesje v endoteliju, se razvijajo različne strategije preprečevanja in zdravljenja njegovega okrnjenega delovanja. Pomemben poudarek je na zdravem življenjskem slogu, ki vključuje dovolj gibanja in zdravo prehrano, kot farmakološka rešitev pa se ponujajo različna zdravila in prehranska dopolnila, ki specifično delujejo na celične mehanizme, udeležene v procesu staranja arterij. Okrnjeno delovanje endotelija vodi k razvoju ateroskleroze ter posledično srčno-žilnih bolezni in dogodkov. Ker so srčno-žilne bolezni v zahodnem svetu najpogostejši razlog umrljivosti, je ključnega pomena v čim večji meri ciljano preprečevati procese, ki prispevajo k okrnjenemu delovanju endotelija.

7 LITERATURA

1. Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, Pimental D, et al. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med.* 2013 Feb;45(1):17-36.
2. Gao Y. Biology of Vascular Smooth Muscle: Vasoconstriction and Dilatation. In: Gao Y, editor. *Vascular endothelium.* Singapore: Springer Singapore; 2017. p. 27-40.
3. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int.* 2014 Aug;2014:621437.
4. Paneni F, Canestro CD, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system. *J of Amer Coll Cardiol.* 2017 Apr;69(15):1952-67.
5. Wang CJ, Bennett M. Aging and atherosclerosis. *Circul.* 2012 Jul;111(2):245-59.
6. Oakley R, Tharakan B. Vascular hyperpermeability and aging. *Aging Dis.* 2014 Apr;5(2):114-25.
7. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol.* 2012 May;3:132.
8. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Moll Cell Cardiol.* 2015 Dec;89(Pt B):122-35.
9. Seals RD, Kaplon RE, Giosca-Ryan RA, LaRocca TJ. You're Only as Old as Your Arteries: Translational Strategies for Preserving Vascular Endothelial Function with Aging. *Physiol.* 2014 Jul;29(4):250-64.
10. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharm.* 2018 Jan;97:423-8.
11. Vanhoutte PM, Feletou M, Shimokawa H, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta physiologica.* 2017 Jan;219(1): 22-96.
12. Camici CG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2015 Dec;36(48):3392-403.
13. Niemann B, Chen Y, Teschner M. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb;57(5):577-85.
14. Giosca-Ryan RA, LaRocca TJ, Sandler AL, Zigler MC, Murphy MP, Seals DR. Mitochondria targeted antioxidant ameliorates age-related arterial endothelial dysfunction in mice. *J Physiol.* 2014 Jun;592(12):2549-61.
15. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imag.* 2010 Aug;26(6):631-40.
16. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *JACC.* 2009 Jan;53(4):323-30.
17. Ras RT, Streppel MT, Daijier R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Intern Jour of Cardiol.* 2013 Sep;168(1):344-51.
18. Walker AE, Kaplon RE, Pierce GL, Nowlan MJ, Seals DR. Prevention of age-related endothelial dysfunction by habitual



- aerobic exercise in healthy humans: possible role of nuclear factor kappaB. *Clin Sci*. 2014 Dec;127(11):645-54.
19. Pierce GL, Eskurza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clin Sci*. 2011 Jan;120(1): 13-23.
 20. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypert*. 2008 Jul;52(1):72-9.
 21. Marin C, Yubero-Serrano EM, Lopez-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Endothelial aging associated with oxidative stress can be modulated by a healthy mediterranean diet. *Int J Mol Sci*. 2013 May;14(5):8869-89.
 22. Erwin GZ, Hauke S. Endothelial dysfunction: what is the role of the microbiota? *BMJ Jour*. 2018 Feb;67(2):271-83.
 23. Hillmeister P, Buschmann E, Persson PB, Bondke Persson A. Exercise for healthy flow. *Acta Physiol*. 2016 Nov;219(1):3-8.
 24. Gong X, Ma Y, Ruan Y, Fu G, Wu S. Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta. *Exp Gerontol*. 2014 Apr;52:9-17.
 25. Xu S, Yin M, Koroleva M, Mastrangelo MA, Zhang W, Bai P, et al. SIRT6 protects against endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Aging*. 2016 May;8(5):1064-82.
 26. Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. *Lipids Health Dis*. 2017 Jun;16:118.
 27. Lesniewski LA, Durrant JR, Connell ML, Folian BJ, Donato AJ, Seals DR. Salicylate treatment improves age-associated vascular endothelial dysfunction: potential role of nuclear factor kappaB and forkhead Box O phosphorylation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Apr;66(4):409-18.
 28. Brown KA, Didion SP, Andresen JJ, Faraci FM. Effect of aging, MnSOD deficiency, and genetic background on endothelial function: evidence for MnSOD haploinsufficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1941-6.

MAŠČEVJE KOT NOVO NEKLASIČNO STEROIDOGENO TKIVO

ADIPOSE TISSUE – A NEW NON- CLASSICAL STEROIDOGENIC TISSUE

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Tanja Carli, dr. med., uni. dipl. biol.¹
Prof. dr. Tea Lanišnik Rižner, uni.dipl.kem.²
Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med.³

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Inštitut za fiziologijo,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Inštitut za biokemijo,
Vrazov Trg 2, 1000 Ljubljana

³ UKC Ljubljana, KO za abdominalno kirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: carli.tanja@gmail.com

POVZETEK

Maščobno tkivo ima poleg skladiščne, metabolične in endokrine vloge, vlogo tudi pri *de novo* biosintezi steroidov. Živalski modeli in klinične raziskave kažejo na potencialen vpliv lokalne sinteze steroidov na uravnavanje metabolizma maščobnega tkiva. Kljub temu ostajajo domet celotnega steroidogene aparata in njegovi avto-in parakrini vplivi na debelost, zlasti na bolezensko debelost in njej pridružene metabolične zaplete, v veliki meri nepojasnjeni.

KLJUČNE BESEDE:

maščobno tkivo, debelost, steroidogeneza, steroidogeni encimi

ABSTRACT

Adipose tissue has, in addition to its storage, metabolic and endocrine role, also the role in *de novo* steroid biosynthesis from cholesterol. Animal models and clinical studies have demonstrated potential importance of locally produced steroids for the regulation of adipose tissue metabolism. Nevertheless, magnitude of steroidogenic apparatus and its auto- and paracrine effects in obesity, particularly in the morbid obesity and the associated metabolic complications, remain unexplained.

KEY WORDS:

adipose tissue, obesity, steroidogenesis, steroidogenic enzymes

1 UVOD

Debelost je kronična presnovna bolezen, za katero je značilno kopičenje maščevja (1). Kot ključne dejavnike tveganja za razvoj debelosti omenjajo uživanje hrane z veliko energijsko gostoto, povečan volumen obrokov, motnje prehranjevanja, zmanjšanje telesne aktivnosti in sedeč način življenja (2, 3). Ti vedenjski in okoljski dejavniki vodijo v preoblikovanje maščobnega tkiva, tako strukturno kot funkcionalno (4, 5). Pri človeku ločimo dva tipa belega maščobnega tkiva, subkutano in visceralno, ki se med seboj značilno razlikujeta v anatomske lokaciji in na celični, molekularni ter (pato)fiziološki ravni (6).



2 SINTEZA STEROIDOV V BELEM MAŠČEVJU

2.1 VIRI HOLESTEROLA ZA STEROIDOGENEZO

Substrat za *de novo* sintezo steroidov je prosti holesterol v citoplazmi adipocita. Viri znotrajceličnega holesterola so lahko 1) *de novo* sinteza holesterola v gladkem endoplazemskem retikulumu, 2) holesterol iz plazemske membrane, privzet z receptorsko posredovano endocitozo lipoproteina z nizko gostoto (LDL, *low density lipoprotein*) ali SR-B1 (SR-B1, *scavenger receptors class B type I*) ali 3) holesterol iz lipidnih kapljic (slika 1) (7).

2.2 MODELI PRENOSA HOLESTEROLA IZ CITOSOLA V MITOHONDRIJ ADIPOCITA

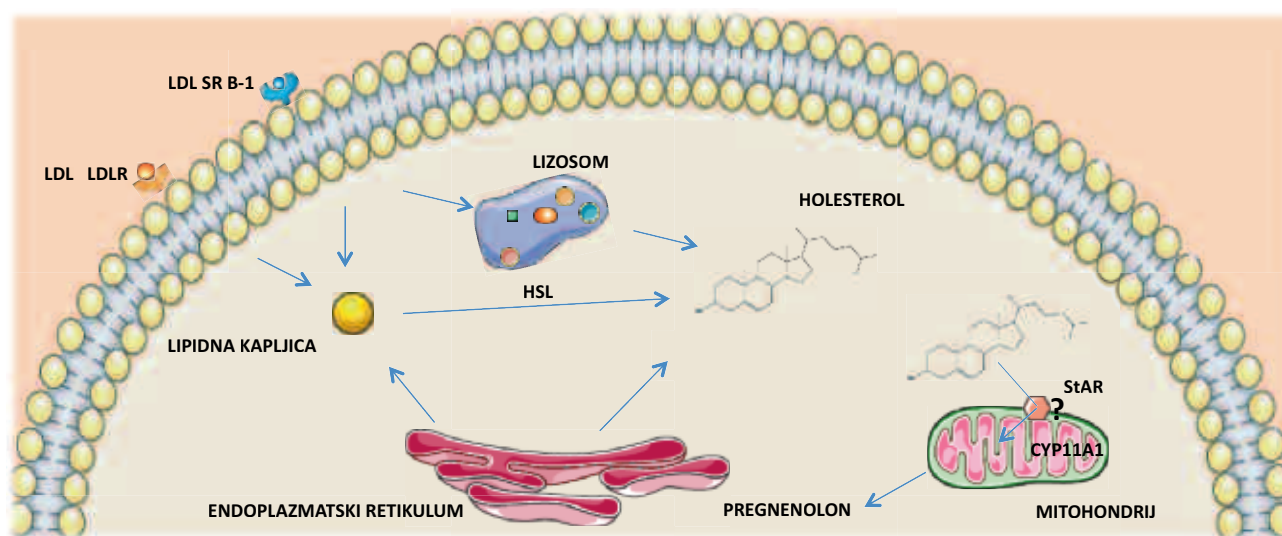
V zadnjih 25 letih so razvili več modelov prenosa holesterola iz citosola v mitohondrij adipocita (slika 2). Prva generacija modelov je izpostavljala vlogo proteina **StAR** (*steroidogenic acute regulatory protein*), sposobnega vezave in prenosa holesterola iz citosola do notranje mitohondrijske membrane adipocita, neodvisno od drugih proteinov (9). Druga generacija modelov je proteinu StAR dodala funkcionalnega

partnerja, tj. **proteinski translokator TSPO**. Pripisovali so mu ključno vlogo vezave in prenosa holesterola v mitohondrij adipocita ter sodelovanje v procesu steroidogeneze (9). Zadnje raziskave na miših so pokazale, da TSPO ne sodeluje v steroidogenezi, saj popolna delecija gena, ki kodira za TSPO (*Tspo^{-/-}*), ni vplivala na njihovo viabilnost, plodnost in sposobnost sinteze steroidnih hormonov (10). To spoznanje je odprlo številna ključna vprašanja prenosa holesterola do prvega tarčnega encima steroidogeneze, CYP11A1 oz. P450_{sc} (*cholesterol side-chain cleavage enzyme*) (11). Model tretje generacije prenosa holesterola v mitohondrij adipocita še ni pojasnen.

2.3 ENCIMI, VKLJUČENI V SINTEZO STEROIDNIH HORMONOV V MAŠČOBNEM TKIVU

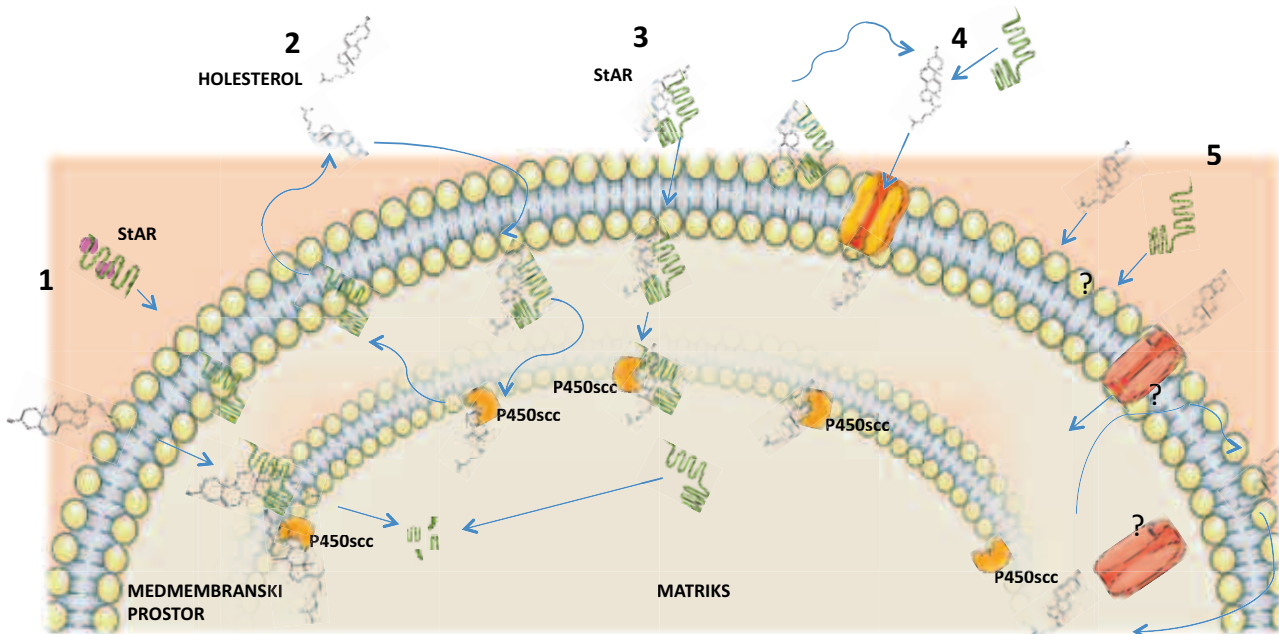
2.3.1 CYP11A1

Po definiciji so steroidogene samo tiste celice, ki izražajo mitohondrijski encim CYP11A1 (13). Le-ta preko treh zaporednih monooksigenacij (hidroksilacija na mestu C22, ki ji sledi hidroksilacija na mestu C20 in cepitev vezi med C22 ter C20) katalizira pretvorbo holesterola v pregnenolon, ki se ob delovanju steroidogenih encimov metabolizira v druge steroidne hormone. Izsledki raziskav pri miših z izbitim genom za CYP11A1 in pri ljudeh z mutiranim genom za CYP11A1 so pokazali, da so imele opazovane celice v celoti zmanjšan steroidogeni potencial in s tem steroidogenezo (13). Kljub



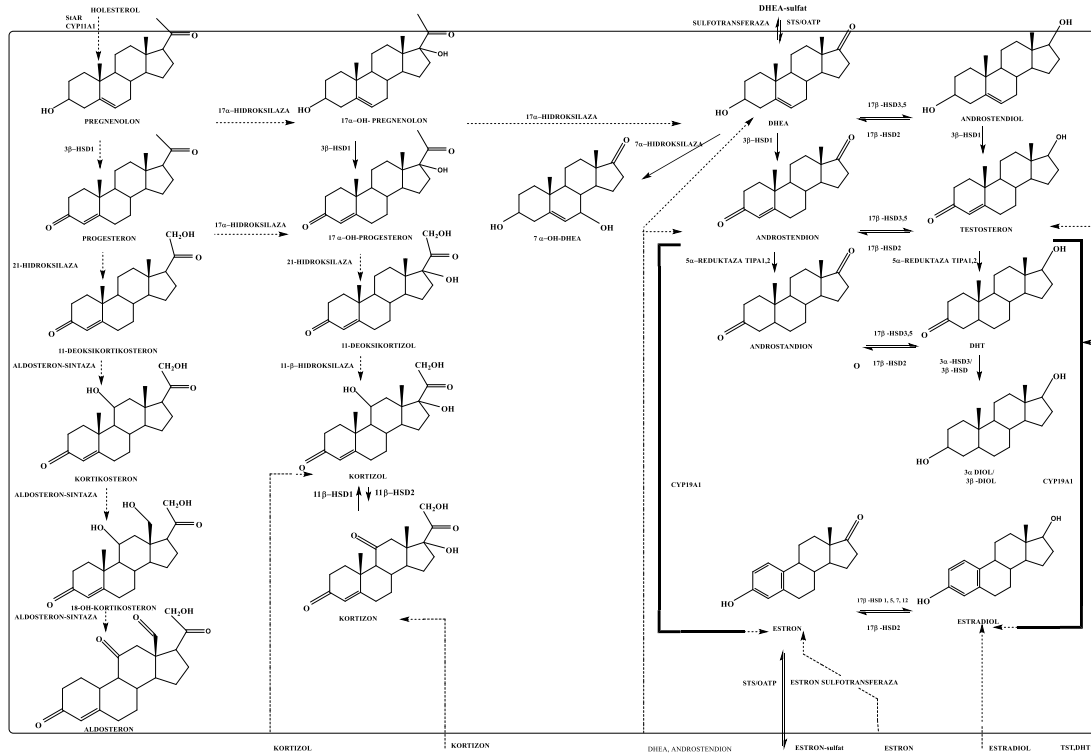
Slika 1: Viri holesterola za steroidogenezo; prirejeno po (8).

Figure 1: Sources of cholesterol for steroidogenesis; adapted from (8).



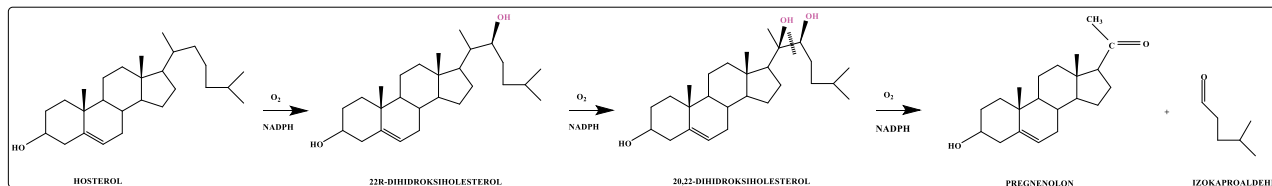
Slika 2: Modeli prenosa holesterola v mitohondrij adipocita. Prva generacija modelov (1–3), druga generacija modelov (4), model tretje generacije (5) transporta holesterola ostaja še nepojasnen; prirejeno po (9).

Figure 2: Evolution of mitochondrial cholesterol import models in adipocyte. First generation of models (1–3), second generation of models (4), third generation of models (5) remains unexplained; adapted from (9).



Slika 3: Metabolizem steroidnih hormonov v maščobnem tkivu; prirejeno po (12).

Figure 3. Pathways of steroid hormone metabolism in adipose tissue; adapted from (12).



Slika 4: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP11A1; prirejeno po (14).
 Figure 4: Enzymatic reaction catalised by CYP11A1; adapted from (14).

temu ostajata aktivnost in fiziološka vloga encimskega sistema v adipocitu v veliki meri še nepojasneni.

2.4 PRETVORBA STEROIDOV V MAŠČOBNEM TKIVU

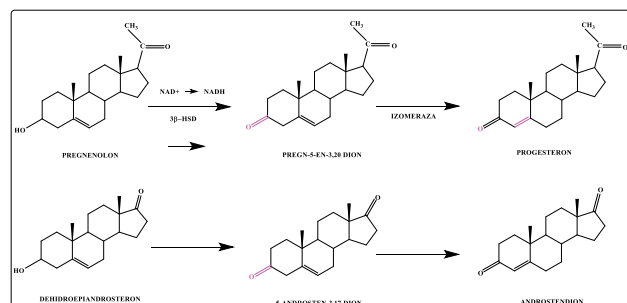
2.4.1 Metabolizem pregnenolona

Pretvorbo pregnenolona v progesteron katalizira predvsem mitohondrijska 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza/izomeraza (3 β -HSD, HSD3B), v manjši meri pa tudi endoplazemske oblike 3 β -HSD (15).

2.4.1.1 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza/izomeraza (3 β -HSD tipa 1 in 2, HSD3B1, HSD3B2)

Encim 3 β -HSD je po svojem delovanju bifunkcionalen, saj katalizira oksidacijo 3 β -hidroksilne skupine v keto skupino in izomerizacijo Δ^5 -steroidnih prekursorjev (pregnenolon, 17- α -hidroksipregnenolon, dehidroepiandrosteron (DHEA) in androstendiol) v Δ^4 -ketosteroide (progesteron, 17 α -hidroksiprogesteron, androstenedion in testosteron).

Znotraj celice se nahaja tako v endoplazemskem retikulumu kot v mitohondriju. Čeprav funkcionalni pomen te dvojne lokacije še ni pojasnjen, se zdi, da je njegova lega v endoplazemskem retikulumu povezana z večjo dostopnostjo do steroidnih prekursorjev v citosolu (npr. DHEA, andro-



Slika 5: Encimska reakcija, ki jo katalizira 3 β -HSD; prirejeno po (14).
 Figure 5: Enzymatic reaction catalised by 3 β -HSD; adapted from (14).

stendiol), za razliko od lege v mitohondriju, ki jo omejuje transport substratov. Pri človeku obstajata dve izoobliki z različno afiniteto do substratov, in sicer 3 β -HSD tipa 1 in 3 β -HSD tipa 2, ki sta produkta dveh različnih genov. V maščobnem tkivu žensk se izražata oba gena (16, 17). Skupno izražanje genov, ki kodirajo za encima obeh tipov 3 β -HSD in 17 β -HSD tipa 5 (encim, ki pretvarja androstendion v testosteron in je bolj znan kot aldo-keto reductaza 1C3 (AKR1C3)) v subkutanem maščevju pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, povezujejo z večjo lokalno sintezo testosterona (18).

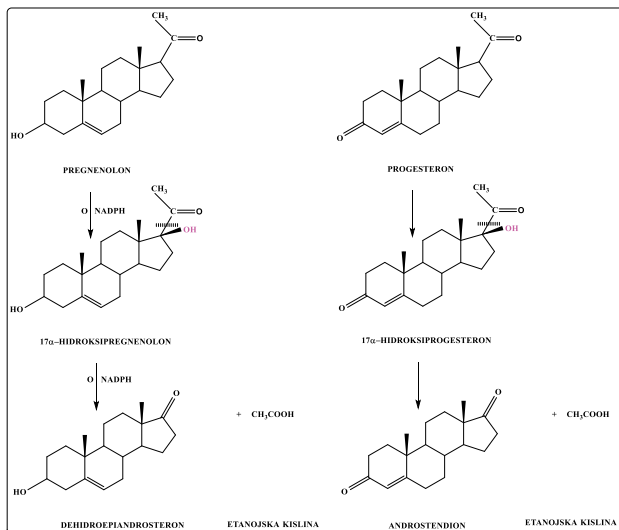
2.4.1.2 Steroid 17 α -hidroksilaza/17,20 liaza (CYP17A1)

CYP17A1 je mikrosomalni encim, ki katalizira pretvorbo pregnenolona v DHEA in progesterona v androstendion (19). S kliničnega vidika so zanimivi izsledki raziskave na bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, pri katerih so v jajčnikih in v subkutanih adipocitih ugotovili nižjo raven zaviralca transkripcije gena *CYP17A1*, transkripcijskega faktorja Fos, v primerjavi s kontrolno skupino (20), in posledično višjo lokalno sintezo androgenov. Obenem je znano, da imajo subkutani adipociti debelih oseb obeh spolov in adipociti bolnic s sindromom policističnih jajčnikov manjšo s kateholamini inducirano lipolizo v primerjavi z visceralnimi (21). Ti podatki kažejo na potencialno vpletenost androgenov v regionalno uravnavanje lipolize in posledično večje kopičenje maščob znotraj subkutanih adipocitov, verjetno preko specifičnega zaviranja izražanja gena *HSL*, ki kodira za hormonsko občutljivo lipazo, in zmanjšanja števila adrenergičnih receptorjev β_2 (21) oz. β_3 - (22).

2.4.2 Metabolizem mineralo- in glukokortikoidov

2.4.2.1 Steroid 21-hidroksilaza (CYP21)

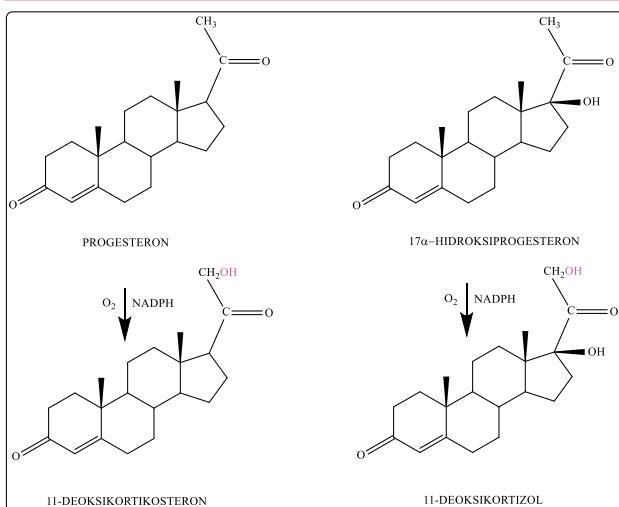
CYP21 je mikrosomalni encim, ki katalizira hidroksilacijo progesterona na mestu 21 v 11-deoksikortikosteron oz. 17 α -hidroksiprogesteron na mestu 21 v 11-deoksikortizol in je tako specifično vključen v nastanek mineralo- in glukokortikoidov v nadledvični žlezi. Leta 2008 so izražanje



Slika 6: Encimske reakcije, ki jih katalizira CYP17A1; prirejeno po (14).

Figure 6: Enzymatic reactions catalysed by CAP17A1; adapted from (14).

gena, ki kodira za CYP21, potrdili tudi v maščobnem tkivu debelih žensk (23). Ob nadledvični žlezi in maščobnem tkivu na prisotnost aktivne oblike 21-hidroksilaze kažejo različna tkiva zarodka in odraslih oseb (24), vendar hidroksilacijo na mestu 21 najverjetneje katalizirajo tudi drugi mikrosomalni encimi P450, kot npr. CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 (25).

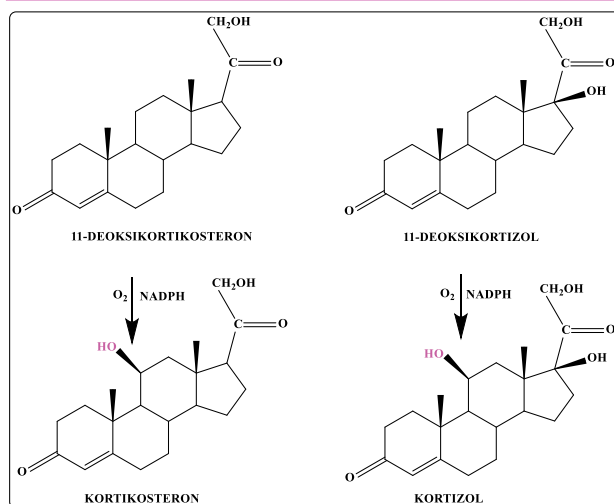


Slika 7: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP21; prirejeno po (14).

Figure 7: Enzymatic reaction catalysed by CYP21; adapted from (14).

2.4.2.2 11 β-hidroksilaza (CYP11B1) in aldosteron-sintaza (CYP11B2)

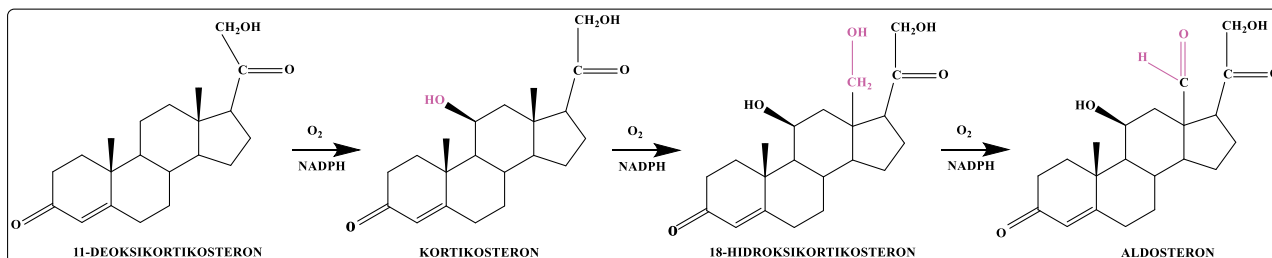
11β-hidroksilaza katalizira hidroksilacijo 11-deoksikortizola v kortizol in 11-deoksikortikosterona v kortikosteron, medtem ko je aldosteron-sintaza edini encim, ki s kombinacijo aktivnosti 11β-hidroksilaze, 18β-hidroksilaze in 18-metiloksidaze, sintetizira aldosteron (14).



Slika 8: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP11B1; prirejeno po (14).

Figure 8: Enzymatic reaction catalyzed by CYP11B1; adapted from (14).

Nedavne raziskave *in vitro* na celični liniji adipocitov 3T3-L1 in zrelih adipocitih, izoliranih iz mišjega (model C57BL/6J z dieto inducirane debelosti) in človeškega maščobnega tkiva so pokazale, da je v adipocitih prisoten celoten renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), in sicer renin, angiotenzinogen, angiotenzin I, angiotenzin-konvertaza (angl. angiotensin I-converting enzyme, ACE) in angiotenzin II (26). Zdi se, da je ta iz adipocitov izvirajoči aldosteron preko avtokrinega mehanizma vpleten v uravnavanje diferenciacije adipocitov in njihovo hipertrofijo. Raziskave *in vitro* so pokazale, da sta se v času diferenciacije celične linije 3T3-L1 povečali tako raven mRNA aldosteron-sintaze kot tudi sinteza aldosterona. Nasprotno je dodajanje specifičnega inhibitorja aldosteron-sintaze FAD286 v celice 3T3-L1 zavrla tako adipogenezo kot tudi kopičenje triacilglicerolov in izražanje gena, ki kodira za marker diferenciacije adipocitov, tj. PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Poleg avtokrinega delovanja ima hormon tudi parakrino delovanje. Slednje je pomembno z vidika razumevanja z debelostjo povezanih srčno-žilnih bolezni,

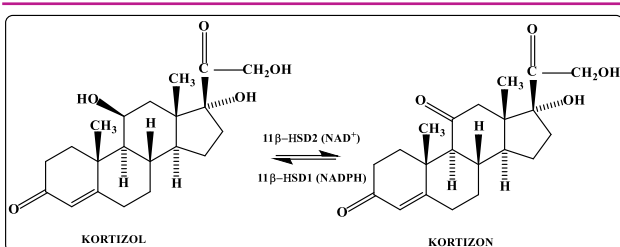


Slika 9: Encimska reakcija, ki jo katalizira CYP11B2; prirejeno po (14).
Figure 9: Enzymatic reaction catalyzed by CYP11B2; adapted from (14).

saj preko aktivacije jedrnih receptorjev za mineralokortikoide (MR) žilnega endotelija (26) in posledičnega oksidativnega stresa (27) vodi v okvaro žilnega endotelija. V nasprotju s CYP11B2 se med adipogenezo raven encima CYP11B1 ni spremenila ne na modelu celične linije adipocitov 3T3-L1 ne na mišjih modelih s sladkorno boleznijo tipa 2 povezane debelosti (miši s sladkorno boleznijo tipa 2, db/db, *diabetic mice*; miši brez sladkorne bolezni tipa 2, db/+, *non-diabetic mice*) (28).

2.4.2.3 11 β -hidroksisteroid-dehidrogenaza (11 β -HSD)

Encim 11 β -HSD1 v maščobnem tkivu *in vivo* deluje predvsem kot reduktaza (30/58), ki pretvarja neaktivne 11-ketoglukokortikoidne metabolite (kortizon pri ljudeh in 11-dehidrokortikosteron pri glodavcih) v aktivne 11 β -hidroksi metabolite (kortizol pri ljudeh in kortikosteron pri glodavcih) (29).



Slika 10: Encimska reakcija, ki jo katalizira 11 β -HSD; prirejeno po (30).

Figure 10: Enzymatic reaction catalyzed by 11 β -HSD; adapted from (30).

Zaviranje delovanja encima s specifičnimi zaviralci 11 β -HSD1 se je izkazalo za klinično pomembno, saj so se bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 oz. z metaboličnim sindromom, ki so 12 tednov prejeli selektivni zaviralec 11 β -HSD1, izboljšale vrednosti glikiranega hemoglobina, krvnega tlaka in telesne mase (31).

2.4.3 Metabolizem spolnih steroidov

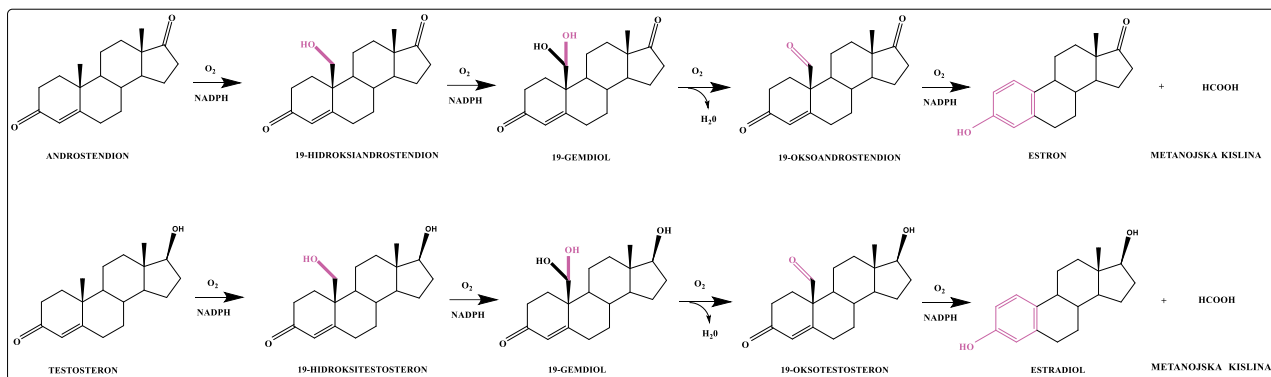
2.4.3.1 Aromataza (CYP19A1)

Encim aromataza katalizira pretvorbo androstendiona v estron in testosterona v estradiol. Estradiol je prevladujoči estrogen pri ženskah pred menopavzo in se izloča v glavnem iz jajčnikov. Po menopavzi glavno vlogo prevzame estron (32), katerega biosinteza poteka le v perifernih tkivih, in sicer po aromatazni poti iz androgenov ali po sulfatazni poti iz neaktivnega estron sulfata (33).

Maščobno tkivo je torej pri ženskah po menopavzi in pri debelih moških pomembno mesto biosinteze estrogenov. V maščevju se v nediferenciranih fibroblastih z aromatazo androstendion pretvarja v estron (34), testosteron pa v estradiol (35). Raziskave so pokazale, da je raven encima v subkutanem maščobnem tkivu bolezensko debelih moških in žensk pred menopavzo višja v primerjavi z visceralnim (36) in da je pri ženskah pretvorba androstendiona v estron v spodnjih delih telesa (zadnjica, stegna) višja v primerjavi s pretvorbo v zgornjem delu telesa (dojka in trebuh) (37). Povečana raven encima je morda povezana s kroničnim vnetjem znotraj maščobnega tkiva, saj je znano, da izražanje gena *CYP19A1* v stromalnih celicah subkutanega maščobnega tkiva uravnavajo številni pro-vnetni citokini, kot npr. IL-6 in TNF- α (37), ki se sicer vpletajo tudi v razvoj z debelostjo povezane odpornosti na inzulin.

2.4.3.2 17 β -hidroksisteroid-dehidrogenaze (17 β -HSD, encimi HSD17B)

Encimi 17 β -HSD pretvarjajo neaktivne 17-ketosteroide v aktivne 17 β -hidroksi oblike, katalizirajo pa tudi pretvorbo aktivnih 17 β -hidroksi steroidov v neaktivne 17-ketosteroide (14). Do danes so opisali 15 izooblik, 14 so jih potrdili tudi pri človeku (38). Vse, z izjemo 17 β -HSD tipa 5, ki je aldo-keto reduktaza, uvrščamo v naddružino kratkoverižnih dehidrogenaz/reduktaz (SDRs, *short-chain dehydrogenases/reductases*). Glede na reakcijo, ki jo katalizirajo *in vivo*, jih delimo na oksidaze (17 β -



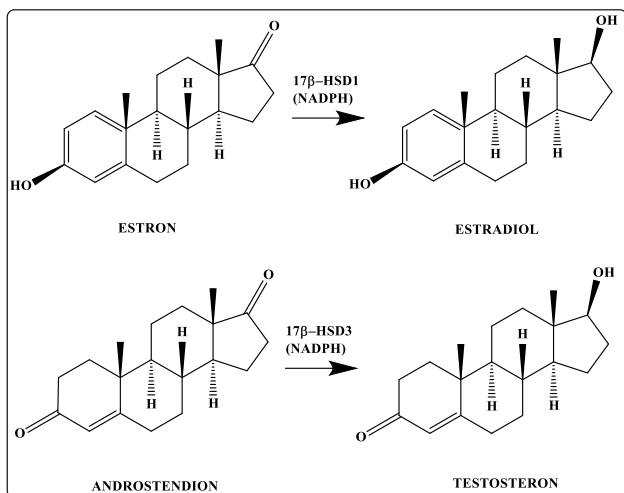
Slika 11: Večstopenjska encimska reakcija, ki jo katalizira CYP19A1; prirejeno po (14).

Figure 11: Multistage enzymatic reaction catalyzed by CYP19A1; adapted from (14).

HSD tipov 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14) in reduktaze (17 β -HSD tipov 1, 3, 5, 7, 12, 15) (39).

V maščobnem tkivu človeka so dokazali izražanje genov za encime 17 β -HSD tipov 1, 2, 3, 5, 7, 8 in 12 (41). Dokazali so tudi njihovo androgeno (pretvorba androstendiona v testosteron) (41) in estrogeno (pretvorba estrona v estradiol) (42, 43) aktivnost.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da izražanje gena za encim AKR1C3 uravnava inzulin (44). Veliki, z lipidi izpolnjeni (hipertrofični) adipociti *per se* so, zaradi okvare aktinske kortikalne mreže, ki je vključena v mehanizem sidranja veziklov GLUT4 s celično membrano adipocita, bolj odporni na inzulin v primerjavi z adipociti normalne velikosti (45). To je



Slika 12: Encimska reakcija, ki jo katalizirajo encimi 17 β -HSD; prirejeno po (40).

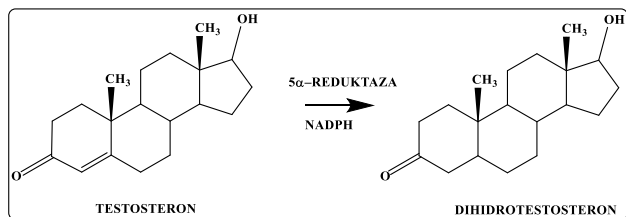
Figure 12: Enzymatic reaction catalyzed by enzymes 17 β -HSD; adapted from (40).

še posebej pomembno za bolnice s sindromom policističnih jajčnikov, saj je odpornost na inzulin srednja metabolična motnja tega sindroma, ki je s kompenzatorno hiperinzulinemijo povezana s povečano sintezo in razpoložljivostjo aktivnih oblik androgenov ter predstavlja prvi korak pozitivne povratne zanke v razvoju in ohranjanju te bolezni. Znano je, da androgeni lahko uravnavajo delovanje adipocitov in vplivajo na velikost ter razporeditev maščobnega tkiva tako v živalskih modelih kot pri človeku (46). Upošteva dejstvo, da je 60–70 % bolnic s sindromom policističnih jajčnikov prekomerno težkih ali debelih (47), da v subkutanem razdelku dosegajo dvakrat višjo raven mRNA AKR1C3 in s tem posledično androgenov v primerjavi s kontrolno skupino (18), bi lokalni presežki androgenov lahko vplivali na spremenjeno topografijo maščobnega tkiva bolnic s sindromom policističnih jajčnikov, in sicer iz perifernega (ginoidnega) kopičenja v centralno (androidno) (48, 49), s tem pa tudi na razvoj z visceralnim maščevjem povezane zvečane ogroženosti za spremljajoče bolezni.

2.4.3.3 5 α -reduktaze (encimi SRD5A1, SRD5A2 in SRD5A3)

Družino 5 α -reduktaz sestavlja pet izoencimov, in sicer SRD5A1, SRD5A2 in SRD5A3 ter proteini GPSN2 (*glycoprotein synaptic 2*) in GPSN2L (*glycoprotein synaptic 2-like*), ki v steroidnem skeletu katalizirajo ireverzibilno redukcijo dvojne vezi med ogljikovima atomoma C4 in C5 (50). 5 α -reduktaza je mikrosomalni encim, ki katalizira sintezo 5 α -dihidrottestosterona (DHT), bodisi preko pretvorbe androstendiona v 5 α -androstendion v povezavi z redukcijo 17-keto skupine z encimi HSD17B bodisi neposredno preko pretvorbe testosterona.





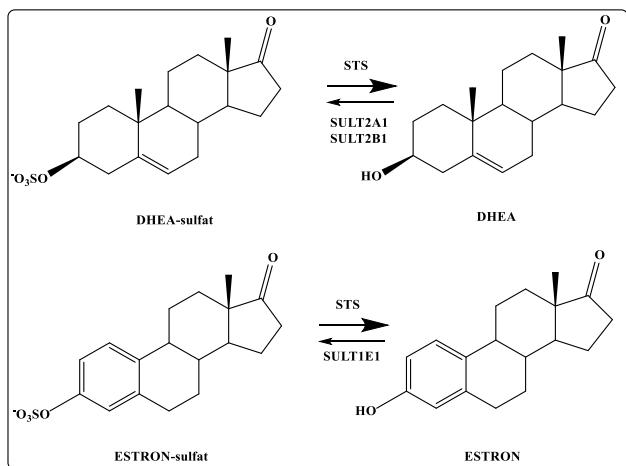
Slika 13: Encimska reakcija, ki jo katalizira 5 α -reduktaza; prirejeno po (51).

Figure 13: Enzymatic reaction catalyzed by 5 α -reductase; adapted from (51).

V maščobnem tkivu človeka so potrdili obstoj vseh treh tipov 5 α -reduktaz (23, 48, 52), pri čemer v trebušnem maščevju prevladuje izražanje gena, ki kodira za tip 3 (53). Pri glodavcih deležja gena *SRD5A1* pospešuje razvoj jetrne steatoze (53). Verjeten mehanizem bi bil lahko povezan z lipogenim učinkom presežka glukokortikoidov (kortizola), ki se ob normalnem delovanju *SRD5A1* in *SRD5A2* v jetrih pretvarjajo v manj aktivno obliko (5-tetrahidrokortizol). Pri moških z benigno hiperplazijo prostate zdravljenje z zaviralcem 5 α -reduktaze tipov 1 in 2 (dutasterid) povezujejo z večjim odlaganjem maščob in zmanjšano občutljivostjo za inzulin v perifernih tkivih v primerjavi z zaviralcem tipa 2 (finasterid) (54), domnevno zaradi potenciranega učinka presežka glukokortikoidov na lipogeno delovanje inzulina.

2.4.3.4 Steroid-sulfataza (STS)

Steroid-sulfataza je membransko vezan mikrosomalni encim, ki katalizira hidrolizo neaktivnih steroidnih sulfatov



Slika 14: Encimska reakcija, ki jo katalizira STS; prirejeno po (56).

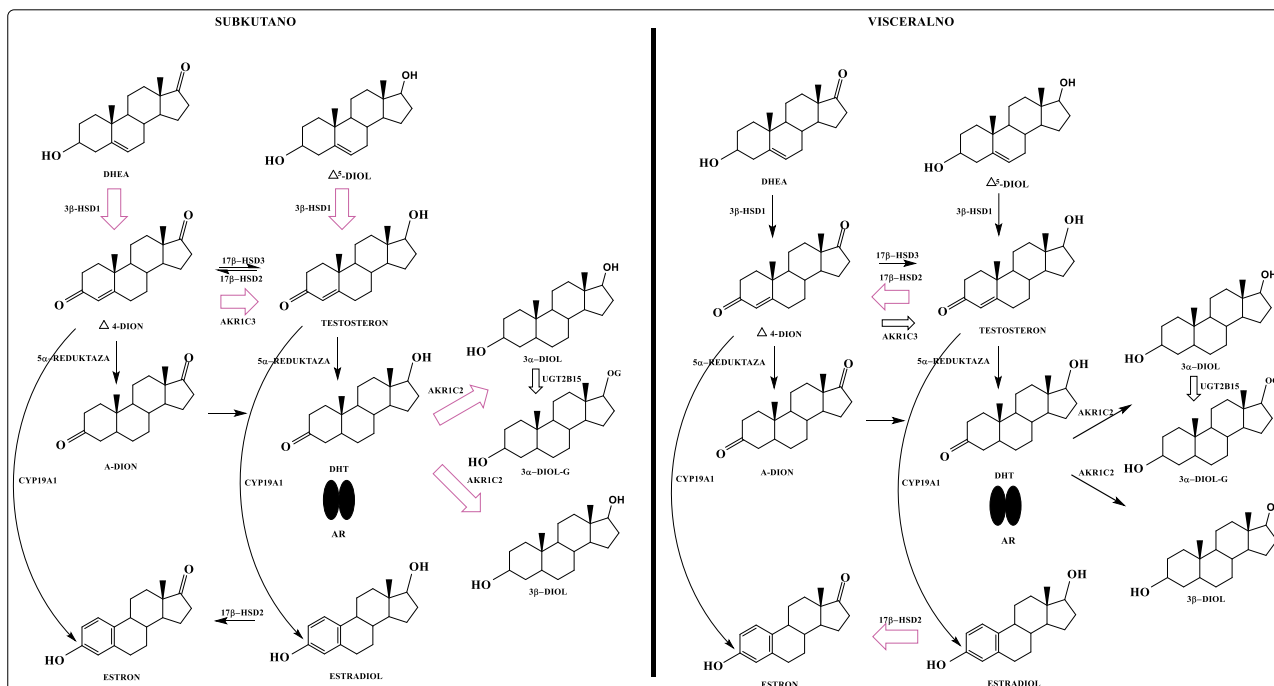
Figure 14: Enzymatic reaction catalyzed by STS; adapted from (56).

(dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S), estron sulfat) v biološko aktivno obliko (DHEA, estron) (55). Raziskave pri debelih moških in ženskah so pokazale statistično značilno višjo raven mRNA STS v subkutanih adipocitih v primerjavi z visceralnimi (36), morda tudi na račun razvoja kroničnega vnetja v maščobnem tkivu, podobno kot v primeru aromataze. V prid temu govorijo podatki raziskave pri debelih ženskah z moteno toleranco na glukozo, ki so imele subkutano višjo raven proteina STS kot tudi 17 β -HSD1, kar je povezano z večjo koncentracijo estradiola v primerjavi z ženskami z normalnimi koncentracijami glukoze (36).

2.4.3.5 Aldo-keto reduktaze: poddružina AKR1C

Maščobno tkivo vsebuje tudi encime, ki katalizirajo metabolizem steroidov in uravnavajo izpostavljenost adipocitov aktivnim steroidom. V te metabolične procese so vključeni encimi naddružine aldo-keto reduktaz (AKR, aldo-keto reductase), ki *in vivo* katalizirajo od NADPH odvisne redukcije 3-keto, 17-keto, 20-keto skupin in C5 steroidnega skeleta (57).

Pri človeku so opisali 15 družin (AKR1–15) (57), devet družin delimo naprej v poddružine. Znotraj družine AKR1 ločimo poddružine AKR1A, AKR1B, AKR1C in AKR1D (58). Poddružina AKR1C pri človeku vključuje štiri encime: AKR1C1 (20 α -HSD), AKR1C2 (3 α -HSD tipa 3), AKR1C3 (17 β -HSD tipa 5) in AKR1C4 (3 α -HSD tip 1, DD4) (58). Raziskave so pokazale, da sta raven omejenih encimov in njihova aktivnost pri obeh spolih povezani z debelostjo (41, 49): 1) centralna debelost z višjo ravno encimov AKR1C1 in AKR1C2 (49, 59) v visceralnih adipocitih, pri čemer je metabolit androstan-3 α ,17 β -diol-17-glukuronid, ki nastane z delovanjem aldo-keto reduktaze tipa 2 (AKR1C2) na DHT in nadaljno konjugacijo z glukuronsko kislino, pozitivno povezan še s kopičenjem maščob v jetrih, motnjami v metabolizmu lipidov in z odpornostjo na inzulin (60); 2) debelost z višjo ravno encima AKR1C3 v subkutanih adipocitih (61), ki se pri ženskah z izgubo telesne mase v predelu zadnjice značilno zmanjša (61). AKR1C3 je povezana tudi z diferenciacijo adipocitov, saj se med adipogenezo raven AKR1C3 povečuje, s tem pa tudi koncentracija testosterona (61). Raziskave *in vitro* so pokazale, da uporaba selektivnega farmakološkega inhibitorja AKR1C3 (3,4-trifluorometilfenilaminobenzojske kisline) vpliva na intrakrino delovanje androgenov in je značilno povezana z zmanjšano pretvorbo androstendiona v testosteron ter z *de novo* lipogenezo. Glede na to, da je za sindrom policističnih jajčnikov značilno suprafiziološko izločanje



Slika 15: Poti sinteze in inaktivacije androgenov v subkutanem in visceralnem maščobnem tkivu. Velike puščice označujejo višje ravni mRNA encimov v primerjavi z manjšimi. DHEA, dehidroepiandrosteron; Δ^5 -diol, androst-5-ene-3 β , 17 β -diol; Δ^4 -Dion, androstendion; A-Dion, androstandion; TESTO, testosteron; G, glukuronid; UGT, UDP-glukuronoziltransferaza; prirejeno po (62).

Figure 15. Pathways of androgen synthesis and inactivation in subcutaneous and omental adipose tissue. Large black arrows highlight enzymes for which mRNA levels were higher in an adipose tissue depot compared with the other. DHEA, dehydroepiandrosterone; Δ^5 -Diol, androst-5-ene-3 β , 17 β -diol; Δ^4 -Dione, androstenedione; A-Dione, androstandione; TESTO, testosterone; G, glucuronide; UGT, UDP-glucuronosyltransferase; adapted from (62).

androgenov, inhibitorji AKR1C3 predstavljajo obetavno strategijo zdravljenja te bolezni (44).

3 SKLEP

Maščobno tkivo vsebuje vse potrebne encime za lokalno sintezo steroidov in predstavlja novo, neklasično steroidogeno tkivo. Fiziološki pomen encimov, vpletenih v *de novo* sintezo steroidov v maščobnem tkivu, še ni povsem pojasnjen, zato so potrebne dodatne raziskave, ki bodo opredelile natančen mehanizem delovanja in vlogo steroidogenih encimov ter lokalno sintetiziranih steroidov pri razvoju debelosti, bolezenske debelosti in z njo povezanih bolezni.

4 LITERATURA

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015; 8(6): 402–24.
2. James WPT. The epidemiology of obesity: The size of the problem. *J Intern Med*. 2008 Apr; 263(4): 336–52.
3. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. WHO 2007.
4. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic 5/syndrome. *C R Biol*. 2006 Aug; 329(8): 570–7.
5. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct; 6(10): 772–83.
6. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010 Jan; 11(1): 11–8.
7. Fruhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorder. *Methods Mol Biol*. 2008; 456: 1–22.

8. Kraemer FB, Shen WJ, Azhar S. SNAREs and cholesterol movement for steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Feb; 441: 17–21.
9. Selvaraj V, Stocco DM, Tu LN. Minireview: translocator protein (TSPO) and steroidogenesis: a reappraisal. *Mol Endocrinol.* 2015 Apr; 29(4): 490–501.
10. Tu LN, Morohaku K, Manna PR, Pelton SH, Butler WR, Stocco DM, et al. Peripheral benzodiazepine receptor/translocator protein global knock-out mice are viable with no effects on steroid hormone biosynthesis. *J Biol Chem.* 2014 Oct; 289(40): 27444–54.
11. Prasad M, Kaur J, Pawlak KJ, Bose M, Whittall RM, Bose HS. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) regulates steroidogenic activity via steroidogenic acute regulatory protein (StAR)-voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) interaction. *J Biol Chem.* 2015 Jan; 290(5): 2604–16.
12. Tohermof A, Mansour MF, Pelletier M, Boulet MM, Nadeau M, Luu-The V. Updated survey of the steroid converting enzymes in human adipose tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Mar; 147: 56–69.
13. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res.* 2011 Dec; 52(12): 2111–35.
14. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004 Dec; 25(6): 947–70.
15. Li J, Papadopoulos V, Vihma V. Steroid biosynthesis in adipose tissue. *Steroids.* 2015 Nov; 103: 89–104.
16. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2548–56.
17. Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, Daris M, Lebel S, Luu-The V. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis. *AJP Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 296(2): E244–55.
18. Wang L, Li S, Zhao A, Tao T, Mao X, Zhang P, et al. The expression of sex steroid synthesis and inactivation enzymes in subcutaneous adipose tissue of PCOS patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012 Oct; 132(1–2): 120–6.
19. Gilep AA, Sushko TA, Usanov SA. At the crossroads of steroid hormone biosynthesis: The role, substrate specificity and evolutionary development of CYP17. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2011 Jan; 1814(1): 200–9.
20. Jones MR, Chazenbalk G, Xu N, Chua AK, Eigler T, Mengesha E, et al. Steroidogenic regulatory factor FOS is underexpressed in polycystic ovary syndrome (PCOS) adipose tissue and genetically associated with PCOS susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 2012; 97(9): 1750–7.
21. Dicker A, Rydén M, Näslund E, Muehlen IE, Wiren M, Lafontan M, et al. Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia.* 2004 Mar; 47(3): 420–8.
22. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărău A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: Molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50(2): 169–79.
23. MacKenzie SM, Huda SS, Sattar N, Fraser R, Connel JM, Davies E. Depot-specific steroidogenic gene transcription in human adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Dec; 69(6): 848–54.
24. Casey ML, MacDonald PC. Extraadrenal Formation of a Mineralocorticosteroid. *Endocr Rev.* 1982 Oct; 3(4): 396–403.
25. Yamazaki H, Shimada T. Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys.* 1997 Oct; 346(1): 161–9.
26. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: Implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012 May; 59(5): 1069–78.
27. Schafer N, Lohmann C, Winnik S, van Tits LJ, Miranda MX, Vergopoulos A, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor activation mediates endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Eur Heart J.* 2013 Dec; 34(45): 3515–24.
28. Cat AND, Briones AM, Callera GE, Yogi A, He Y, Montezano AC, et al. Adipocyte-derived factors regulate vascular smooth muscle cells through mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Hypertension.* 2011 Sep; 58(3): 479–88.
29. Seckl JR, Walker BR. 11βHSD Type I - A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action *. *Endocrinology.* 2001 Apr; 142(4): 1371–6.
30. Hu G-X, Lin H, Lian QQ, Shu-Hua Z, Jingjing G, Hong-Yu, et al. Curcumin as a Potent and Selective Inhibitor of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1: Improving Lipid Profiles in High-Fat-Diet-Treated Rats. *PLoS One.* 2013 Mar; 8(3): 1–7.
31. Feig PU, Shah S, Hermanowski-Vosatka A, Plotkin D, Springer MS, Donahue S, et al. Effects of an 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes, Obes Metab.* 2011 Jun; 13(6): 498–504.
32. HJ Bennink. Are all estrogens the same? *Maturitas.* 2008 Sep-Oct; 61(1-2): 195-201.
33. Secky L, Svoboda M, Klameth L, Bajna E, Hamilton G, Zeilinger R, et al. The Sulfatase Pathway for Estrogen Formation: Targets for the Treatment and Diagnosis of Hormone-Associated Tumors. *J Drug Deliv.* 2013; 2013: 957605.
34. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids.* 2012 Jan; 77(1–2):27-35.
35. Schmidt M, Löffler G. Induction of aromatase activity in human adipose tissue stromal cells by extracellular nucleotides-evidence for P2-purinoceptors in adipose tissue. *Eur J Biochem.* 1998 Feb; 252(1): 147–54.
36. Wang F, Vihma V, Soronen J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Savolainen-Peltonen H, et al. 17β-estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-Converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 98(12): 4923–31.
37. Killingger DW, Perel E, Danilescu D, Kharlip L, Lindsay WR. Influence of adipose tissue distribution on the biological activity of androgens. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 595: 199–211.
38. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb; 32(1): 81–151.
39. Day JM, Tutill HJ, Purohit A, Purohit A, Reed MJ. Design and validation of specific inhibitors of 17 -hydroxysteroid dehydrogenases for therapeutic application in breast and prostate cancer, and in endometriosis. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Sep; 15(3): 665–92.
40. Ye L, Guo J, Ge RS. Environmental Pollutants and Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Vitam Horm.* 2014; 94: 349–90.
41. Corbould A, Bawden MJ, Lavranos TC, Rodgers RJ, Judd SJ. The effect of obesity on the ratio of type 3 17β-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA to cytochrome P450 aromatase mRNA in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Feb; 26(2): 165–75.
42. Folkerd EJ, James VH. Studies on the activity of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase in human adipose tissue. *J Steroid Biochem.* 1982 Apr; 16(4): 539–43.

43. Corbould AM, Judd SJ, Rodgers RJ. Expression of Types 1, 2, and 3 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase in Subcutaneous Abdominal and IntraAbdominal Adipose Tissue of Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan; 83(1): 187-94.
44. O'Reilly MW, Kempegowda P, Walsh M, Taylor AE, Manolopoulos KN, Allwood JW, et al. AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep; 102(9): 3327-39.
45. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, Choe SS, Lee YS, Lim CY, et al. Lipid-Overloaded Enlarged Adipocytes Provoke Insulin Resistance. *Mol Cell Biol.* 2015 May; 35(10): 1686-99.
46. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar; 301(1-2): 97-103.
47. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Jul; 14(1): 38.
48. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberget G, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Mar; 66(3): 440-6.
49. Blouin K, Blanchette S, Richard C, Dupont P, Luu-The V, Tchernof A. Expression and activity of steroid aldoketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Feb; 288(2): E398-404.
50. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012; 2012: 530121.
51. Aggarwal S, Tharejaa S, Vermaa A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5-reductase inhibitors. *Steroids.* 2010 Feb; 75(2): 109-153.
52. Fouad Mansour M, Pelletier M, Tchernof A. Characterization of 5 α -reductase activity and isoenzymes in human abdominal adipose tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Jul; 161: 45-53.
53. Dowman JK, Hopkins LJ, Reynolds GM, Armstrong MJ, Nasiri M, Nikolau N, et al. Loss of 5 α -Reductase Type 1 accelerates the development of hepatic steatosis but protects against hepatocellular carcinoma in male mice. *Endocrinology.* 2013 Dec; 154(12): 4536-47.
54. Upreti R, Hughes KA, Livingstone DE, Gray CD, Minns FC, Macfarlane DP, et al. 5 α -Reductase Type 1 Modulates Insulin Sensitivity in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug; 99(8): 1397-406.
55. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar; 301(1-2): 97-103.
56. Rižner TL. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front Pharmacol.* 2016; 7:30.
57. Lanišnik Rižner T, Penning TM. Role of Aldo-Keto Reductase Family 1 (AKR1) Enzymes in Human Steroid Metabolism. *Psychophysiology.* 2016 Jan; 52(5): 618-25.
58. Hyndman D, Bauman DR, Heredia VV, Penning TM. The aldo-keto reductase superfamily homepage. *Chem Biol Interact.* 2003 Feb; 143-144: 621-31.
59. Blanchette S, Blouin K, Richard C, Dupont P, Luu-The V, Tchernof A. Expression and activity of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) in abdominal subcutaneous and omental adipose tissue in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan; 90(1): 264-70.
60. Vandenput L, Mellström D, Lorentzon M, Swanson C, Karlsson MK, Brandberg J, et al. Androgens and glucuronidated androgen metabolites are associated with metabolic risk factors in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov; 92(11): 4130-7.
61. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PN, Ait W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity - A site-specific role for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol.* 2004 Nov; 183(2): 331-42.
62. Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, Daris M, Lebel S, Luu-The V, et al. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Nov; 296(2): E244-55.



STABILNOST TERAPEVTSKIH PROTEINOV

STABILITY OF THERAPEUTIC PROTEINS

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Žane Temova Rakuša, mag. farm.
Izr. prof. dr. Robert Roškar, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: robert.roskar@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Biološke učinkovine, med katerimi prevladujejo učinkovine peptidne in proteinske narave, so bistveno spremenile zdravljenje nekaterih resnih akutnih in kroničnih bolezni, kot so rak, avtoimunske, nalezljive in krvne bolezni (1). V primerjavi s tradicionalnimi učinkovinami sinteznega izvora so proteini bistveno večje molekule z značilno zapleteno strukturo, ki zajema več nivojev zgradbe: od primarnega aminokislinskega zaporedja, preko sekundarnih in terciarnih struktur, do kvartarne strukture v primerih proteinov, zgrajenih iz več podenot. Biološka zdravila so nova in zelo aktualna generacija zdravil, ki pa imajo zaradi zapletenosti določene omejitve: nizka biološka uporabnost, fizikalna in kemijska nestabilnost, imunogenost ter kratek plazemski razpolovni čas. Ker je biološka uporabnost proteinov običajno zelo nizka, na tržišču prevladujejo parenteralne farmaceutke oblike (npr. raztopine in suspenzije za injiciranje),

POVZETEK

Sodobna biološka zdravila pokrivajo širok spekter uporabe v terapiji različnih bolezni. V primerjavi s tradicionalnimi učinkovinami sinteznega izvora so učinkovine peptidne in proteinske narave bistveno večje in bolj zapletene molekule. Zaradi številnih funkcionalnih skupin in različnih nivojev strukture so terapevtski proteini izpostavljeni različnim oblikam nestabilnosti, ki jih v splošnem delimo na fizikalne in kemijske. Najpogostejša oblika fizikalne nestabilnosti je denaturacija proteinov s kasnejšo agregacijo, precipitacijo in adsorpcijo na površine. Kemijska nestabilnost proteina pa vključuje oksidacijo, deamidacijo in druge manj pogoste reakcije. Obe obliki nestabilnosti imata lahko za posledico zmanjšanje biološke aktivnosti in/ali povečanje imunogenosti, zato je v okviru zagotavljanja kakovosti potrebno proučiti mehanizme nestabilnosti. V prispevku povzemamo najpogostejše mehanizme nestabilnosti in dejavnike, ki povzročajo nestabilnost, ter predlagamo ustrezne pristope k stabilizaciji proteinov.

KLJUČNE BESEDE:

biološka zdravila, nestabilnost, terapevtski proteini, stabilizacija

ABSTRACT

Biopharmaceuticals represent an important class of pharmaceuticals that are widely used in clinical practice. Compared to traditional synthetic active ingredients, peptide and protein molecules are substantially larger with more complex structure. Because of their unique three dimensional structures and many functional groups, therapeutic proteins are susceptible to various degradation mechanisms, which can be divided in two general classes: chemical and physical instability. The most common form of physical instability is denaturation with subsequent aggregation, precipitation and surface adsorption. Chemical instabilities include oxidation, deamidation and other less frequent reactions. Both types of instability can increase the likelihood of adverse immunogenic effects and/or result in a decreased biological activity. Therefore, characterization of instability mechanisms is a critical part of quality assurance process. The article summarizes the most common degradation mechanisms and

factors, which affect proteins stability and also discusses appropriate approaches towards protein stabilization.

KEY WORDS:

biopharmaceuticals, instability, therapeutic proteins, stabilization

kjer so procesi nestabilnosti proteinov še bolj izraziti. Mehanizme nestabilnosti te skupine učinkovin v splošnem delimo na fizikalne in kemijske. Pri fizikalni nestabilnosti primarna struktura proteina ostane nespremenjena, spremeni se fizikalno stanje oz. višji nivoji strukture proteina. Najpogostejši proces fizikalne nestabilnosti je denaturacija proteinov s kasnejšo agregacijo, precipitacijo in adsorpcijo na površine. Možne posledice fizikalne nestabilnosti so zmanjšanje koncentracije proteina, znižanje ali izguba biološke aktivnosti in povečana imunogenost terapevtskega proteina. Kemijska nestabilnost vključuje procese, v katerih zaradi tvorbe ali cepitve kovalentne vezi prihaja do spremembe primarne strukture proteina, posledično pa lahko spremeni tudi njegove višje strukturne nivoje. Spremenjena primarna struktura proteina lahko povzroči fizikalne spremembe proteina in pogosto vpliva tudi na učinkovitost in/ali imunogenost proteina. Kemijska nestabilnost proteina vključuje oksidacijo, deamidacijo in/ali druge manj pogoste reakcije. Neredko se oblike nestabilnosti prepletajo: kemijske spremembe lahko sprožijo fizikalno nestabilnost, oksidaciji npr. pogosto sledi agregacija ali obratno, denaturacija proteinov lahko poveča njihovo kemijsko reaktivnost (2).

Zaradi številnih funkcionalnih skupin in različnih nivojev strukture so terapevtski proteini dovzetni za spremembe, ki potekajo že pod milimi pogoji. Številni fizikalni in kemijski dejavniki lahko vplivajo na kakovost in stabilnost biopharmaceutskih izdelkov, zlasti pri dolgoročnem shranjevanju, saj bodo verjetno izpostavljeni temperaturnim spremembam, svetlobi in mehanskemu stresu zaradi dostave in shranjevanja. Zaradi tega predstavlja nestabilnost terapevtskih proteinov problem, ki se kaže v celotnem času od proizvodnje do uporabe, saj morajo terapevtski proteini ustrezati definiranim kakovostnim zahtevam do navedenega roka uporabnosti, da zagotovimo ustrezno varnost in učinkovitost zdravila.

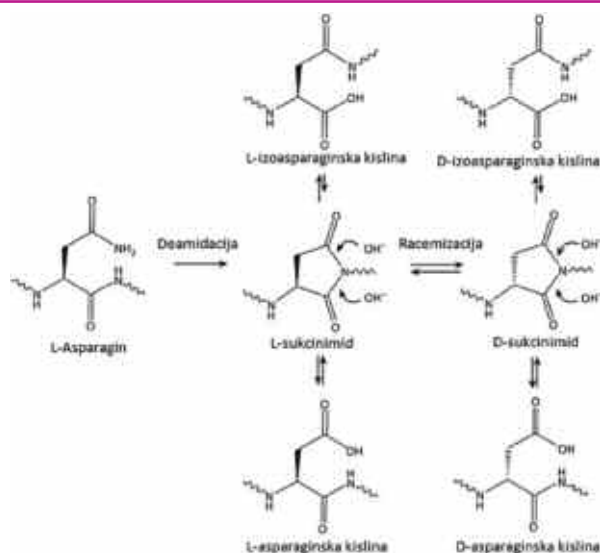
Vrednotenje stabilnosti bioloških zdravil zahteva uporabo zapletenih analiznih tehnik. Splošna načela testiranja stabilnosti biotehnoških izdelkov so navedena v okviru smernic Q5C Mednarodne konference o harmonizaciji (ICH).

Pristopi za proučevanje mehanizmov nestabilnosti kakor tudi dejavnikov, ki vplivajo na nestabilnost proteinov, so zaradi raznolikosti teh učinkovin posebej prilagojeni za posamezne proteine in temeljijo na kombinaciji ustreznih separacijskih, spektroskopskih in imunokemijskih metod (3).

2 KEMIJSKA NESTABILNOST PROTEINOV

2.1 DEAMIDACIJA

Deamidacija je ena glavnih kemijskih pretvorb peptidov in proteinov, pri kateri stranska veriga asparagina, redkeje tudi glutamina, hidrolizira do asparaginske oz. glutaminske kisline, kar povzroči dodaten negativen naboj na makromolekuli (slika 1). Posledice te spremembe so lahko denaturacija, spremenjena funkcija in možna encimska deaktivacija proteinov kakor tudi zmanjšana biološka aktivnost ter morebitna imunogenost proteina (2). Deamidacija poteka z neposredno hidrolizo ($\text{pH} < 3$) ali preko ciklične imidne oblike ($\text{pH} > 5$) (4). Stopnja deamidacije proteina je zelo odvisna od primarne strukture in položaja asparagina oz. glutamina znotraj tridimenzionalne strukture proteina kakor tudi od lastnosti raztopine (pH , temperatura, ionska moč) (5).

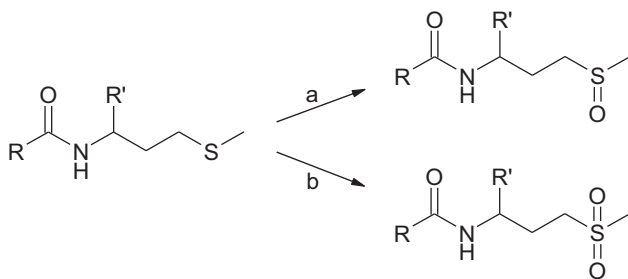


Slika 1: Mehanizem deamidacije asparagina ter racemizacije in izomerizacije asparaginske kisline v izoasparaginsko kislino, prevzeto po (6).
Figure 1: Mechanism of asparagine deamidation and racemization and isomerization of aspartic acid into isoaspartic acid (6).



2.2 OKSIDACIJA

Oksidacija je zelo pogosta reakcija nestabilnosti za peptidne in proteinske učinkovine, pri kateri se v molekulo vključujejo bolj elektronegativni atomi (predvsem kisik) oz. pride do tvorbe intra- ali intermolekulske disulfidne vezi med dvema cisteinskima ostankoma. Aminokislina metionin in cistein (zaradi vsebujočega žvepla) ter histidin, tirozin in triptofan (zaradi aromatskega obroča) so najbolj dovzetne za oksidacijo (7). Na sliki 2 je prikazana oksidacija metionina, kjer pri milejših pogojih pride do reverzibilne pretvorbe tioetrne skupine v sulfoksid, pri ostrejših pogojih pa nastane sulfon – ta del reakcije je ireverzibilen. Oba produkta kažeta večjo hidrofilnost in polarnost lokalne strukture (8). Oksidacijo proteinov lahko sprožijo različni dejavniki: prisotnost kisika, peroksidov, radikalov, kovinskih ionov ali svetlobe. Oksidirani proteini imajo spremenjeno konformacijo in fizikalno-kemijske lastnosti, kar ima za posledico zmanjšano biološko aktivnost, spremenjeno farmakokinetiko in biološki razpolovni čas in potencialno imunogenost.



Slika 2: Oksidacija metionina pod milejšimi (a) in ostrejšimi pogoji (b), prevzeto po (8).

Figure 2: Methionine oxidation under milder conditions (a) and more rigorous conditions (b) (8).

2.2.1 Fotooksidacija

Izpostavljenost svetlobi lahko povzroči oksidacijo fotolabilnih aminokislin: triptofan, tirozin, fenilalanin in cistein. Razgradnja se začne z absorpcijo fotona, kar povzroči prehod elektrona v vzbujeno stanje in vodi v neposredno cepitev molekule ali v posredno oksidacijo preko kisika (9). Komponente zdravila lahko v nekaterih primerih vplivajo na fotooksidacijo; npr. fosfatni pufer pospeši oksidacijo metionina v primerjavi z drugimi pufrskimi sistemi (10).

2.4 RACEMIZACIJA IN β -ELIMINACIJA

Ti dve obliki nestabilnosti sta medsebojno povezani, saj je začetna stopnja enaka pri obeh: bazično katalizirano de-

protoniranje α -C atoma aminokislina, za katerega je potreben povišan pH. V nadaljnjem koraku se pri racemizaciji na nastali karboanion ponovno veže proton in nastane racemna zmes. Vse aminokislina razen glicina so lahko izpostavljene racemizaciji. Asparaginska kislina je v odvisnosti od svojega položaja in mobilnosti v proteinu najbolj dovzetna za racemizacijo (slika 1). Pri β -eliminaciji pa pride do preurejanja karboaniona in izstopa skupine iz β -C atoma, pri čemer se tvori dvojna vez med α - in β -C atomom. Med aminokislinami je cistein najbolj podvržen β -eliminaciji (11).

2.5 IZMENJAVA DISULFIDNE VEZI

Preurejanje obstoječih disulfidnih vezi znotraj molekule lahko vpliva na celotno konformacijo in posledično biološko aktivnost proteina, čeprav se število in tip kemijskih vezi ne spremenita. Pri reakciji izmenjave disulfidne vezi sodelujeta disulfidna vez in ionizirana tiolna skupina cisteina, pri čemer je potreben višji pH. Prosti cisteinski ostanki (po redukciji disulfidov ali β -eliminaciji pri cisteinu) so osnova za tovrstne reakcije (12).

2.6 DRUGE REAKCIJE

Druge pomembne, manj pogoste poti razgradnje proteinov *in vitro* so: hidroliza peptidne vezi, encimsko katalizirana razgradnja proteinov in deglikozilacija proteinov (2).

3 FIZIKALNA NESTABILNOST PROTEINOV

3.1 DENATURACIJA

Denaturacijo proteinov definiramo kot porušenje tridimenzionalne native strukture proteina, kar posledično vodi v zmanjšanje ali izgubo biološke aktivnosti in večje tveganje za pojav imunogenosti. Zaradi denaturacije se lahko izpostavijo hidrofobne skupine iz notranjosti, kar vodi v nastanek drugih oblik fizikalne in kemijske nestabilnosti.

3.2 AGREGACIJA

Agregacija proteinov je najpogostejša oblika fizikalne nestabilnosti, ki se lahko pojavi v skoraj vseh stopnjah razvoja zdravila. Osnova za agregacijo je najpogosteje denaturacija

oz. razvitje molekule proteina. Mehanizmi agregacije so različni: združevanje nativnih monomerov, agregacija konformacijsko spremenjenih monomerov, agregacija kemijsko spremenjenih monomerov ali površinsko povzročena agregacija. Do agregacije lahko pride zaradi nekovalentnih ali kovalentnih povezav (na primer disulfidnih), kar vpliva tudi na reverzibilnost agregacije. Agregati terapevtskih proteinov so potencialno imunogeni, manj učinkoviti zaradi manjše vsebnosti nativnih topnih in aktivnih monomerov ter lahko spremenijo videz farmacevtskega izdelka (13, 14).

3.3 PRECIPITACIJA

Precipitacija je makroskopsko vidna agregacija, ki se kaže kot zamotnitev ali sedimentacija biofarmacevtskega pripravka. Zaradi delnega ali celotnega razvitja proteina se hidrofobne skupine izpostavijo na površino in povežejo med seboj preko hidrofobnih interakcij; nastali agregati so ireverzibilni (15).

3.4 ADSORPCIJA NA POVRŠINE

Proteini se lahko v vodnih raztopinah zaradi svoje amfifilne narave adsorbirajo na različne površine (steklo, plastika, filtri ...). Adsorpcija proteinov zmanjša koncentracijo terapevtsko uporabnega proteina, kar je še posebej pomembno pri zdravilih z majhnimi odmerki. Ta interakcija je energijsko ugodnejša, če je molekula proteina delno razvita in se njena hidrofobnost poveča. Na adsorpcijo poleg konformacije proteina vplivajo tudi narava in razpoložljivost površine in lastnosti raztopine (pH, ionska moč). (16).

4 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA KEMIJSKO IN FIZIKALNO NESTABILNOST PROTEINOV

Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na kemijsko nestabilnost proteinov so: struktura proteina, pH, temperatura in svetloba. Na fizikalno nestabilnost proteina bistveno vplivajo struktura proteina, temperatura, pH in koncentracija proteina.

Prostorska razporeditev aminokislinskih stranskih verig vpliva na vse kemijske pretvorbe proteinov. Npr. aminokislini glicin ali serin ob asparaginskem ostanku močno povečata reaktivnost asparagina zaradi manjšega steričnega oviranja imidne strukture, medtem ko aminokislina z velikimi stranskimi verigami (na primer prolin) na teh mestih zmanjšajo

dovzetnost asparagina za deamidacijo (17). Podobno je pri racemizaciji: tvorba izoasparaginske kisline je bolj verjetna, če ima asparaginska kislina na sosednjem mestu ostanke z majhnimi stranskimi verigami (18). Izpostavljene oksidativno nestabilne aminokislina (metionin, cistein, histidin, tirozin in triptofan) so v splošnem bolj dovzetne za oksidacijo.

V splošnem se pri povišanem **pH** poveča težnja za reakcije oksidacije zaradi povečanega oksidativnega potenciala sistema. Prav tako se poveča ionizacija aminokislinskih ostankov (npr. cistein in histidin), kar tudi poveča obseg izmenjave disulfidnih vezi. Za reakcije racemizacije in β -eliminacije je ravno tako potreben bazičen pH medija. V splošnem je deamidacija najmanj izrazita pri pH od 3 do 5. Pri zelo nizkih vrednostih pH (< 3) lahko pride do izomerizacije in neposredne hidrolize stranskih verig asparagina in glutamina (17). Vzrok za fizikalno nestabilnost proteinov pri ekstremnih vrednostih pH je ionizacija in posledično povečan elektrostatski odboj med enako nabitimi stranskimi verigami posameznih aminokislinskih. Povečana elektrostatska prosta energija povzroči proces denaturacije proteina, ki deluje v smeri zmanjšanja energije (19, 20). Proteini so fizikalno najbolj stabilni v ozkih območjih pH, najpogosteje pri pH 7 (21).

Pri **višjih temperaturah** so v splošnem kemijske reakcije izrazitejše, vendar je tukaj pomembnejša fizikalna destabilizacija proteinov. Povišana temperatura je najpogostejši razlog za denaturacijo, ki je največkrat ireverzibilna. **Nizka temperatura** lahko v nekaterih primerih tudi povzroči denaturacijo proteinov. Ta proces je znan kot *hladna denaturacija proteinov* in je večinoma reverzibilen. **Zamrzovanje** proteinov, še posebej pa cikli zamrzovanja in odtajevanja, lahko vodi v agregacijo in precipitacijo proteinov zaradi strukturnih sprememb na površini kristalov ledu ali ostalih pomožnih snovi. Tovrstne spremembe se lahko pojavijo tudi pri procesu liofilizacije (22).

Učinek **sol** je zelo raznolik in odvisen od narave in koncentracije soli, od narave ionskih interakcij ter od naboja stranskih verig aminokislinskih ostankov. Različne soli lahko stabilizirajo, destabilizirajo (povzročijo denaturacijo) ali pa ne vplivajo na stabilnost proteinov (2). Goveji serumski albumin je npr. stabiliziran v prisotnosti natrijevega tiocianata in natrijevega perklorata, destabilizirata pa ga gvanidinijev klorid in litijev perklorat (23).

Kovinski ioni, predvsem ioni prehodnih elementov (npr. železa ali bakra) destabilizirajo proteine. Pogosto delujejo kot katalizatorji oksidacij, tako da omogočajo odcep elektrona iz molekule in s tem nastanek radikala. Nastali radikali reagirajo s kisikom, lahko pa tudi neposredno s stransko verigo določenega aminokislinskega ostanka (npr. s tiolno

skupino cisteina), da nastane radikal, ki kasneje vodi v različne produkte oksidacije (24). Nekateri izmed njih (kalcij, cink in kobalt) pa lahko v ozkem koncentracijskem območju tudi stabilizirajo proteine (2).

Svetloba lahko povzroči notranje in zunanje spremembe proteinov. Med notranje sodijo neposredne spremembe strukture proteinov zaradi oksidacije nekaterih aminokislinskih ostankov (najpogosteje na metioninu), kar lahko vodi v deaktivacijo, denaturacijo in agregacijo proteinov. Do zunanjih sprememb prihaja zaradi vpliva svetlobe na raztopino: spremembe v topilu ali pomožnih snoveh. Nekateri pomožni snovi, kot so kovinski ioni, makrogoli, polisorbati, askorbinska kislina in lipidi, lahko pod vplivom svetlobe tvorijo reaktivne vrste, ki povzročajo oksidativne spremembe proteinov (19).

Mehanske sile, kot so stresanje, strižne sile in visoki pritiski, lahko sprožijo denaturacijo in kasnejšo agregacijo proteinov (2).

5 PRISTOPI K STABILIZACIJI PROTEINOV

Zaradi raznolikosti molekul proteinov je pri pristopih za stabilizacijo potrebna individualna obravnava. V splošnem poznamo tri pristope za stabilizacijo proteinov: notranja in zunanja stabilizacija ter stabilizacija z liofilizacijo. Za zagotavljanje stabilnosti je seveda pomembna tudi izbira ustrezne ovojnine, ki mora biti inertna in zagotavljati ustrezno zaščito pred zunanjimi dejavniki (svetloba, kisik).

5.1 NOTRANJA STABILIZACIJA

Tehnologija rekombinantne DNA nam omogoča, da naredimo spremembe na nivoju aminokislinskega zaporedja proteinov, z namenom povečanja njihove fizikalne in kemijske stabilnosti.

Pegilacija

Najbolj znan pristop za povečanje tako kemijske kot fizikalne stabilnosti je pegilacija proteina (kovalentno pripenjanje verig polietilenglikola na proteinsko molekulo), kar spremeni njegove fizikalno-kemijske lastnosti (konformacija, elektrostatične interakcije, hidrofobnost). V prvi vrsti je pegilacija proteinov namenjena izboljšanju farmakokinetike (daljši razpolovni čas, manjši volumen porazdelitve in manjši očistek), kar omogoča manj pogosto aplikacijo in boljši farmakodinamični učinek zdravila. Vendar pegilacija prinaša

tudi številne prednosti v smislu priprave stabilne končne farmacevtske oblike, saj imajo pegilirani proteini boljšo *in vitro* stabilnost in topnost, kar je še posebej pomembno pri hidrofobnih proteinih, ki so nagnjeni k agregaciji in adsorpciji na površine (22, 25).

Glikozilacija

Konjugacija proteinov s sladkorji lahko poveča njihovo stabilnost, vendar imajo lahko glikoproteini drugačne fizikalno-kemijske lastnosti, kar vpliva tudi na biološko aktivnost (26). Tako npr. odstranitev N-vezanih polisaharidov s koagulacijskega faktorja VIII, ki ga uporabljamo za zdravljenje hemofilije A, vodi v več kot 30-odstotno izgubo aktivnosti in znatno poveča nagnjenost k agregaciji (27).

Zamenjava aminokislin

Eden od pristopov za zmanjšanje oksidativne pretvorbe proteinov je zamenjava aminokislin, dovzetnih za oksidacijo, z aminokisljinami, odpornimi na oksidacijo, če to narava proteina dopušča. Zamenjava cisteina s serinom na mestu 17 v terapevtskem interferonu beta tako npr. poveča njegovo stabilnost ob primerljivi učinkovitosti (28).

Tvorba disulfidnih vezi

Medsebojno povezovanje prostih tiolnih skupin cisteina poveča stabilnost proteinov tako, da preprečuje oz. otežuje razvitje polipeptidne verige in posledično porušenje terciarne strukture in nadaljnjo agregacijo. Poleg tega tudi zmanjša možnosti za reakcije kemijske nestabilnosti (izmenjava disulfidne vezi in oksidacije) (29).

5.2 ZUNANJA STABILIZACIJA

Eden od najenostavnejših pristopov za stabilizacijo je shranjevanje raztopljenih proteinov pri nizkih temperaturah, večinoma pri 2–8 °C, kar v splošnem podaljša njihov rok uporabnosti. Proteini so občutljivi na temperaturne spremembe in lahko pri nizkih temperaturah denaturirajo, vendar je denaturacija v tem primeru reverzibilna, za razliko od denaturacije pri povišani temperaturi. Z zamrzovanjem lahko dosežemo še nižje temperature, vendar lahko večkratno zamrzovanje in odtajevanje močno spodbudi agregacijo proteinov. Reakcije oksidacije in drugih sprememb proteinov lahko omejimo z ustrezno izbiro in nadzorovanjem različnih dejavnikov: pH, koncentracija proteina, temperatura in sestava pufru. V splošnem, pH vrednost raztopine med 3 in 5 zmanjša deamidacijo in oksidacijo proteinov, vendar je za izbiro optimalne vrednosti pH potreben individualen pristop glede na stabilnost posameznega proteina. Pufrne raztopine lahko stabilizirajo proteine po različnih mehanizmih. Poleg tega da vzdržujejo ustrezen pH raztopine, posamezne komponente pufrrov delujejo kot lovilci

radikalov, kelatorji kovinskih ionov ali se neposredno vežejo na proteine ter tako povečajo stabilnost konformacije (2). Dodatek stabilizatorjev je široko uporabljan pristop za preprečevanje različnih oblik nestabilnosti pri terapevtskih proteinih. Najpogosteje uporabljane stabilizatorje in njihove mehanizme delovanja opisujemo v nadaljevanju:

Aminokislina: stabilizirajo s preferenčno interakcijo (glicin), z antioksidativnim delovanjem (metionin in cistein), s kelacijo kovinskih ionov (asparaginska in glutaminska kislina) in s preprečevanjem agregacije (arginin) (19, 22).

Antioksidanti: glutation, askorbinska kislina, kelatorji kovinskih ionov (EDTA, citronska kislina) in sladkorji ali poliolli preprečujejo oksidativno nestabilnost proteinov (2).

Humani serumski albumin kot inertni protein, ki zasede površino vsebnika, dodajamo v prebitku za omejevanje adsorpcije proteinov na površine (18).

Kovinski ioni: ione kalcija, magnezija in cinka lahko uporabimo kot proteinske stabilizatorje, saj se vežejo na protein in tako naredijo strukturo proteina bolj togo, kompaktno in stabilno (30).

Organska sotpila: npr. glicerol in etanol. V majhnih koncentracijah zmanjšajo dielektrično konstanto raztopine in posledično omejujejo reakcije deamidacije in izomerizacije, vendar je pri njihovi uporabi potrebna previdnost, saj lahko v primerih dvofaznega organsko-vodnega sistema pride do denaturacije proteinov na meji faz (30).

Polimeri: makrogole uporabljamo kot krioprotektante ter za zaščito pred adsorpcijo in obarjanjem proteinov. Ciklodekstrini izboljšajo topnost in povečajo fizikalno stabilnost proteinov (2, 30).

Površinsko aktivne snovi: najpogosteje uporabljamo Tween 20, Tween 80 in Brij 35, vendar je njihovo kakovost zaradi možnega onečiščenja s peroksidi potrebno nadzorovati. Adsorbirajo se na mejne površine in preprečujejo adsorpcijo proteinov na površine ter njihovo medfazno denaturacijo in agregacijo (30).

Sladkorji in poliolli: glukoza, saharoza, trehaloza, sorbitol, manitol, glicerol, etilenglikol. Mehanizem njihovega delovanja je stabilizacija native strukture proteina zaradi preferenčne interakcije in antioksidativnega delovanja (22).

Soli: stabilizirajo ali destabilizirajo protein. Za stabilizacijo največkrat uporabljamo NaCl in KCl, ki stabilizirata proteine na osnovi elektrostatskih interakcij in tvorbe ionskih mostov (31).

5.3 LIOFILIZACIJA

Naslednji pristop pri stabilizaciji je izbira trdne farmacevtske oblike oz. omejitev mobilnosti molekul proteina z liofilizacijo

oz. sušenjem z zamrzovanjem, kar ugodno vpliva na dolgoročno stabilnost proteina in njegovo odpornost pri transportu in proti temperaturnim spremembam. Ta postopek je s stabilnostnega stališča prav tako problematičen, saj lahko tako sušenje kot zamrzovanje povzročita spremembe proteina in zahtevata dodatne pristope k stabilizaciji. Kot stabilizatorje uporabljamo krioprotektante (sladkorji, poliolli, aminokislina), ki ščitijo pred zamrzovanjem, in lioprotektante (sladkorji), ki ščitijo pred dehidracijo (2, 30).

6 SKLEP

Razvoj stabilnih terapevtskih proteinov je aktualno področje farmacevtske industrije, hkrati pa tudi zelo zahtevno, saj so proteini zaradi svoje zapletene strukture in številnih funkcionalnih skupin tako kemijsko kot fizikalno nestabilne molekule. Najpogostejša oblika fizikalne nestabilnosti je denaturacija proteinov s kasnejšimi agregacijo, precipitacijo in adsorpcijo na površine, kar lahko posledično zmanjša koncentracijo ali biološko aktivnost terapevtsko uporabnega proteina ali celo poveča njegovo imunogenost. Pri kemijskih reakcijah (najpogosteje deamidacija in oksidacija) se spremeni primarna struktura, posledično tudi višji strukturni nivoji in fizikalne lastnosti proteina, kar vpliva na učinkovitost in/ali imunogenost proteina. Z vidika zagotavljanja kakovosti posebno pozornost posvečamo nestabilnosti oz. stabilizaciji proteinov, kjer je zaradi raznovrstnosti in zapletenosti potrebna individualna obravnava posameznega proteina. Izmed številnih pristopov za stabilizacijo proteinov najpogosteje uporabljamo pegilacijo, ki izboljša njihove *in vitro* in *in vivo* lastnosti.

7 LITERATURA

1. Lagassé HAD, Alexaki A, Simhadri VL, Katagiri NH, Jankowski W, Sauna ZE, et al. Recent advances in (therapeutic protein) drug development. *F1000Research*. 2017 Feb;6:113.
2. Manning MC, Chou DK, Murphy BM, Payne RW, Katayama DS. Stability of protein pharmaceuticals: an update. *Pharm Res*. 2010 Apr;27(4):544-75.
3. ICH International Conference on Harmonization . Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products Q5C. 1995.



- https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf
4. Robinson NE. Protein deamidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5283-8.
 5. Robinson NE, Robinson AB. Prediction of protein deamidation rates from primary and three-dimensional structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 Apr;98(8):4367-72.
 6. Takahashi O, Kirikoshi R, Manabe N. Racemization of the Succinimide Intermediate Formed in Proteins and Peptides: A Computational Study of the Mechanism Catalyzed by Dihydrogen Phosphate Ion. *Int J Mol Sci*. 2016 Okt;17(10).
 7. Li S, Schoneich C, Borchardt RT. Chemical instability of protein pharmaceuticals: Mechanisms of oxidation and strategies for stabilization. *Biotechnol Bioeng*. 1995 Dec 5;48(5):490-500.
 8. Drazic A, Winter J. The physiological role of reversible methionine oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2014 2014/08/01;1844(8):1367-82.
 9. Kerwin BA, Remmele RL, Jr. Protect from light: photodegradation and protein biologics. *J Pharm Sci*. 2007 Jun;96(6):1468-79.
 10. Fransson J, Hagman A. Oxidation of human insulin-like growth factor I in formulation studies, II. Effects of oxygen, visible light, and phosphate on methionine oxidation in aqueous solution and evaluation of possible mechanisms. *Pharm Res*. 1996 Oct;13(10):1476-81.
 11. Cohen SL, Price C, Vlasak J. Beta-elimination and peptide bond hydrolysis: two distinct mechanisms of human IgG1 hinge fragmentation upon storage. *J Am Chem Soc*. 2007 Jun 6;129(22):6976-7.
 12. Wang Y, Lu Q, Wu SL, Karger BL, Hancock WS. Characterization and comparison of disulfide linkages and scrambling patterns in therapeutic monoclonal antibodies: using LC-MS with electron transfer dissociation. *Anal Chem*. 2011 Apr 15;83(8):3133-40.
 13. Hermeling S, Crommelin DJ, Schellekens H, Jiskoot W. Structure-immunogenicity relationships of therapeutic proteins. *Pharm Res*. 2004 Jun;21(6):897-903.
 14. Bratkovič T. Imunogenost Bioloških zdravil. *Farmaceutski vestnik*. 2017 Dec;68(5):345-54.
 15. Trevino SR, Scholtz JM, Pace CN. Measuring and increasing protein solubility. *J Pharm Sci*. 2008 Oct;97(10):4155-66.
 16. Hlady VV, Buijs J. Protein adsorption on solid surfaces. *Curr Opin Biotechnol*. 1996 Feb 1;7(1):72-7.
 17. Tyler-Cross R, Schirch V. Effects of amino acid sequence, buffers, and ionic strength on the rate and mechanism of deamidation of asparagine residues in small peptides. *J Biol Chem*. 1991 Nov 25;266(33):22549-56.
 18. Fujii N, Momose Y, Ishii N, Takita M, Akaboshi M, Kodama M. The mechanisms of simultaneous stereoinversion, racemization, and isomerization at specific aspartyl residues of aged lens proteins. *Mech Ageing Dev*. 1999 Mar 15;107(3):347-58.
 19. Jalpa Patel RK, Rashbehari Tunga, Nadine M. Ritter, Binita S. Tunga. *Stability Considerations for Biopharmaceuticals, Part 1: Overview of Protein and Peptide Degradation Pathways*. *BioProcess Int*. 2011 Jan;9:20-31.
 20. Yang Z-c, Yang L, Zhang Y-x, Yu H-f, An W. Effect of Heat and pH Denaturation on the Structure and Conformation of Recombinant Human Hepatic Stimulator Substance. *Protein J*. 2007 Aug;26(5):303-13.
 21. Talley K, Alexov E. On the pH-optimum of activity and stability of proteins. *Proteins*. 2010 Sep;78(12):2699-706.
 22. Frokjaer S, Otzen DE. Protein drug stability: a formulation challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Apr;4(4):298-306.
 23. Chi EY, Krishnan S, Randolph TW, Carpenter JF. Physical Stability of Proteins in Aqueous Solution: Mechanism and Driving Forces in Nonnative Protein Aggregation. *Pharm Res*. 2003 Sep;20(9):1325-36.
 24. Roškar R, Kmetec V. Preučevanje oksidativne stabilnosti izbranih aminokislin in manjših peptidov ter načrtovanje njihove stabilizacije: doktorska disertacija. 2005 Nov.
 25. Dozier JK, Distefano MD. Site-Specific PEGylation of Therapeutic Proteins. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 28;16(10):25831-64.
 26. Solá RJ, Griebenow K. Effects of glycosylation on the stability of protein pharmaceuticals. *J Pharm Sci. Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009 Apr;98(4):1223-45.
 27. Pisal DS, Kosloski MP, Balu-Iyer SV. Delivery of therapeutic proteins. *J Pharm Sci*. 2010 Jun;99(6):2557-75.
 28. Mark DF, Lu SD, Creasey AA, Yamamoto R, Lin LS. Site-specific mutagenesis of the human fibroblast interferon gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984 Sep;81(18):5662-6.
 29. Maulik VT, Jennifer SL, Teruna JS. The Role of Thiols and Disulfides on Protein Stability. *Current Protein & Peptide Science*. 2009 Dec;10(6):614-25.
 30. Wang W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 2000 Aug;203(1-2):1-60.
 31. Bosshard HR, Marti DN, Jelesarov I. Protein stabilization by salt bridges: concepts, experimental approaches and clarification of some misunderstandings. *J Mol Recognit*. 2004 Jan-Feb;17(1):1-16.

DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

43. SKUPŠČINA SFD

Jelka Dolinar

43. skupščina SFD je potekala 12. maja 2018 v kongresnem centru Bernardin v Portorožu.

Delegati so potrdili poročilo o delu in poslovanju SFD, poročilo nadzornega odbora ter finančni plan za leto 2018 in članarino za leto 2019:

Farmacevti – zaposleni 35 € • Tehniki 25 €
Seniorji 20 € • Študenti 15 €

PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2018



Slovesna podelitev društvenih priznanj je potekala v Tartini-jevem gledališču v Piranu 10. maja 2018 ob zanimivem glasbenem programu, ki ga je izvajal basist Luka Ortar. Prireditve je povezovala Ana Pirkovič Tavčar. Priznanja sta podelila **predsednik SFD mag. Matjaž Tuš** in **predsednica Odbora za podeljevanje društvenih priznanj prof. dr. Julijana Kristl**, ki je udeležence prireditve nagovorila z besedami: »Dobra medsebojna podpora sodelavcev je temelj razvoja v vsakem farmacevtskem okolju, bodisi z znanstvenega, strokovnega ali medčloveškega vidika. Veseli nas, da sekcije in podružnice vsako leto prepoznajo izjemne sodelavce in izpostavijo njihove dosežke v strokovni javnosti.

SFD z veseljem objavlja prejemnike Minařikovih priznanj in Minařikovega odličja za izjemne dosežke in odličnost za leto 2018, kot so jih izbrali člani Odbora za podeljevanje društvenih priznanj po pregledu predlogov podružnic in sekcij. Prejemniki priznanj prejmejo listino SFD, prejemnik odličja pa tudi stekleno skulpturo kot zahvalo za njegov prispevek k razvoju slovenske farmacevtske stroke in za pomoč pri zagotavljanju visoke kakovosti lekarniške dejavnosti. Priznanja potrjujejo, da je njihovo delo cenjeno, tako med sodelavci kot člani Slovenskega farmacevtskega društva.«

Minařikovo odličje je prejel **Ivan Zajc**, mag. farm.

Minařikova priznanja so prejeli:
Magda Bačovnik Zimic, mag. farm.
Ana Banović, mag. farm., spec.
 izr. prof. dr. **Rok Dreu**, mag. farm.
Vesna Farič Tuš, mag. farm., spec.
Tina Morgan, mag. farm., spec.

Prejemniki pohval, ki so jih podelile podružnice in sekcije za leto 2018

Mariborska podružnica
 mag. Maja Petre, mag. farm., spec.

Celjska podružnica
 Mateja Kadilnik, mag. farm. • Slavko Rataj, mag. farm., spec.
 Damjana Hrastel Veler, mag.farm. • Teja Glavnik, mag.farm.

Posavska podružnica
 Tadeja Pavlin, mag. farm.

Sekcija za zgodovino farmacije
 Breda Kosirnik, mag. farm., spec. • prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.
 Nada Irgolič, mag. farm., spec. • Irena Debeljak, mag. farm.
 mag. Karlina Turk, mag. farm., spec. • Lovro Dermota, mag. farm. • doc. dr. Andrej Umek, mag. farm.

Sekcija kliničnih farmacevtov
 prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Sekcija bolnišničnih farmacevtov
 Mojca Kraševc, mag. farm., spec. • Demetrij Petrica, mag. farm., spec.
 Maja Jošt, mag. farm. spec. • Vesna Bizjak, mag. farm., spec.

Sekcije seniorjev
 Marija Brenčič, mag.farm., spec.

Sekcija farmacevtskih tehnikov
 Klemenčič Erna

UTEMELJITEV ZA PODELITEV MINAŘIKOVEGA ODLIČJA



Magister Ivan Zajc – predlog Pomurske podružnice
Gospod magister Ivan Zajc je v domačem in širšem okolju spoštovan in cenjen lekarniški farmacevt, ki je svojo poklicno pot začel in jo nadaljuje v Pomurskih lekarnah. Izkušnje je pridobival kot farmacevt receptar, vodja lekarne, organizator lekarniškega informacijskega sistema, od leta 1997 pa kot direktor Javnega zavoda Pomurske lekarne. Zaslužen je za ustanovitev osmih novih lekarn v Pomurju in za prenavo vseh starejših lekarn.

V desetletjih dela v lekarništvu je dejavnost spoznal na vseh nivojih, zato zna tudi danes prepoznati potrebe lekarniškega farmacevta. Ves čas zagovarja stališče, da so lekarniški farmacevti neodvisni strokovnjaki, ki morajo pri svojem delu ohranjati visok nivo strokovnosti in nepristransko svetovati vsem bolnikom, ki obiščejo lekarno.

Vrata njegove pisarne so vedno odprta za sodelavce, s katerimi ustvarja nove projekte in išče rešitve, bodisi ko gre za probleme ali uvajanje sprememb.

S članki, predavanji za laično in strokovno javnost, nastopi v lokalnih medijih so sodelavci Pomurskih lekarn s podporo magistra Zajca veliko naredili za promocijo lekarništvu v lokalnem okolju. Ivan Zajc je kot vodja informacijskega sistema v Pomurskih lekarnah že leta 1992, ko je bilo računalništvo tudi v svetu še v povojih, začel uvajati informacijski sistem in računalniško podporo pri delu. Pomurske lekarne tudi danes učinkovito izkoriščajo prednosti uporabe novih E-tehnologij v komunikaciji z javnostjo in pri spletnem informiranju javnosti. Pred desetimi leti je s skupino sodelavcev začel projekt *Lepo pozdravljeni* z namenom ozaveščanja laične javnosti na vseh koncih Pomurja o pravilnem in varnem jemanju zdravil in drugih izdelkih za ohranjanje zdravja. Projekt *Lepo pozdravljeni* so Pomurske lekarne nadaljevale v letih 2015–2016 in ga nadgradile z uvajanjem novih kognitivnih storitev v lekarne.

Širše v farmaciji je Ivan Zajc postal prepoznaven v letih 1996–2000, ko je bil izvoljen za predsednika Lekarniške



zbornice Slovenije. V času vodenja zbornice je znal uravnotežiti odnose in zmanjšati notranja trenja med članicami. Odločilno je prispeval k sprejemu pravno-formalnih rešitev, ki so bile sprejemljive tako za javne zavode kot tudi za zasebne in bolnišnične lekarne. Sodeloval je pri pripravi Nacionalnega programa zdravstvenega varstva do leta 2004. Bil je uspešen pogajalec pri dogovarjanju z zavarovalnico za vsakoletni splošni in področni dogovor, pa tudi za sklenitev prve pogodbe med lekarnami in Vzajemno zdravstveno zavarovalnico. S svojim mirnim pristopom je omogočil, da so se rešili mnogi veliki problemi med zbornico in zunanjimi dejavniki ter izboljšali odnosi znotraj zbornice. Sodelovanje z zbornico je nadaljeval tudi po izteku predsedniškega mandata, bodisi kot član v organih zbornice, kot predstavnik zbornice v pogajanjih z državnimi ustanovami

o financiranju lekarniških storitev, pri sprejemanju zakonodaje s področja lekarništva. O lekarniški dejavnosti v Sloveniji je predaval na strokovnih srečanjih farmacevtom doma in v tujini, zdravnikom in ekonomistom. Lekarniška zbornica Slovenije mu je za zasluge pri doseganju ciljev v slovenskem lekarništvu podelila dve priznanji, v letih 2002 in 2012.

Ivan Zajc je vedno podpiral Slovensko farmacevtsko društvo in matično podružnico ter spodbujal zaposlene Pomurskih lekarn k sodelovanju.

S svojim delom umirjeno, vestno, modro in vizionarsko izpolnjuje svoje poslanstvo lekarniškega farmacevta v dobrobit soljudi, ki potrebujejo lekarniške storitev. Ivan Zajc je pomembno prispeval k oblikovanju lekarniške dejavnosti v Pomurju in v Sloveniji, zato mu izvršni odbor SFD podeljuje najvišje društveno priznanje Minaříkovo odličje za leto 2018.



UTEMELJITEV ZA PODELITEV MINAŘIKOVIH PRIZNANJ

Magda Bačovnik Zimic, mag. farm. – predlog Celjske podružnice

Magda Bačovnik Zimic je bila vseskozi pripravljena aktivno predajati znanje s področja farmacije strokovni in laični javnosti. Dolga leta je sodelovala z mladimi raziskovalci Šaleške doline, z osnovnimi šolami in vrtci. S predstavitvijo novih zdravil sodeluje na kolegijih zdravnikov Zdravstvenega doma Velenje in vodi interna predavanja na temo najnovejših dognanj v stroki. Znanj o zdravilih in njihovi pravilni uporabi ni posredovala pacientom samo med rednim delom, ampak tudi s predavanji v okviru društev bolnikov. Praktična znanja uspešno povezuje s teoretičnimi kot dolgoletna mentorica preko 60 pripravnikom. Posebej pozitiven pečat je mag. Bačovnik Zimic v širšem okolju pustila z odgovori v oddajah v živo na lokalni radijski postaji.

Na ta način je nedvomno veliko prispevala k prepoznavnosti in ugledu farmacevtske stroke, zato ji izvršni odbor SFD podeljuje Minařikovo priznanje.



Ana Banovič, mag. farm., spec. – predlog Sekcije farmacevtov javnih lekarn

Ana Banovič že vrsto let, poleg svojega rednega dela, aktivno deluje tudi izven delovnega okolja. Pogosto predava društvom bolnikov, nastopa po šolah, v letih 2007–2012 je sodelovala pri izvedbi farmacevtske skrbi za bolnike z osteoporozo. V zadnjih petih letih je večkrat predavala na strokovnih srečanjih SFD, sekcij in Primorske podružnice. Dvakrat je vodila raziskavo, ki jo Sekcija farmacevtov javnih lekarn pripravi vsako leto ob Dnevu slovenskih lekarn, in rezultate predstavila na simpoziju, s članki v Farmaceutskem vestniku in medijem.

Bila je med redkimi farmacevti iz javnih lekarn, ki so sodelovali v razvojni nalogi *Kakovostno predpisovanje zdravil, kot farmacevt svetovalca v ambulantih*, sedaj pa vodi projekte izvajanja farmacevtskih kognitivnih storitev v Goriški lekarni in pripravlja interna predavanja za sodelavce in kolege.

Ana Banovič prejme Minaříkovo priznanje za svoj prispevek pri promociji lekarniške stroke in za zasluge pri prenosu novosti in dobrih praks v delovno okolje.



Prof. dr. Rok Dreu, mag. farm. – predlog Sekcije farmacevtskih tehnologov

Rok Dreu izkazuje izjemno raziskovalno uspešnost in mednarodno odmevnost svojih dosežkov. Bogati ga samoiniciativnost, prodornost in doslednost. S svojimi raziskavami največ deluje na področju farmacevtskega inženirstva. Intenzivno in uspešno sodeluje s farmacevtsko industrijo, s katero je izpeljal številne skupne projekte, kar potrjuje tudi 5 podeljenih mednarodnih patentov. Svoje organizacijske sposobnosti in občutek za skupinsko delo je udeležil preko dela v različnih odborih in komisijah na Univerzi v Ljubljani, na Fakulteti za farmacijo in v Sekciji farmacevtskih tehnologov pri SFD, ki jo je dva mandata tudi vodil. Sodeloval je pri organizaciji tehnoloških simpozijev doma in v tujini. Trenutno je prodekan za znanstveno-raziskovalno delo na Fakulteti za farmacijo. Rok Dreu prejme Minařikovo priznanje za znanstvene, strokovne in organizacijske prispevke na področju farmacije in za trud, ki ga namenja razvoju farmacevtske tehnologije.



Vesna Farič Tuš, mag. farm., spec. - predlog Mariborske podružnice

Vesna Farič Tuš prejme Minaříkovo priznanje za velik prispevek na področju lekarniške farmacije. Kot glavna mentorica je postavila in udejanila model praktičnega usposabljanja farmacevtov na primeru učnega zavoda Lekarne Maribor in s tem postavila temelje za izvajanje praktičnega usposabljanja bodočih kolegov, kot poteka danes na nacionalni ravni. Svoje delo je dodatno nadgradila po pridobitvi kompetence za izvajanje storitev *pregled uporabe zdravil* in imenovanju za regijsko mentorico. Pridobljeno znanje prenaša tudi na sodelavce v obliki internih izobraževanj. Bogate izkušnje in znanje je predstavila na izobraževanjih Lekarniške zbornice Slovenije za mentorje, na strokovnem izpopolnjevanju za magistre farmacije in za farmacevtske tehnike, večkrat je sodelovala s predavanji in članki tudi na strokovnih srečanjih SFD in kot avtorica dveh poglavij v priročniku Samozdravljenje.

Vesna Farič Tuš je vnesla mnoge pozitivne spremembe v svojem delovnem okolju in širše, zato ji SFD podeljuje Minaříkovo priznanje.



Tina Morgan, mag. farm., spec. – predlog Sekcije kliničnih farmacevtov

Tina Morgan je uveljavljena in upoštevana sodelavka v zdravstvenem timu v Bolnici Golnik. Zavzetost za stroko je dokazala tudi z odlično specialistično nalogo »cum laude«, s katero je utemeljevala vključenost farmacevta v delo na oddelku pri bolnikih z visokim tveganjem. Bila je med prvimi petimi v Sloveniji, ki so sodelovali v razvojni nalogi ambulant *Farmaceutskega svetovalca*. Njeno vodilo je, da morajo farmacevti svoje znanje oblikovati tako, da nudijo bolnikom in sodelavcem v zdravstvenem timu konkretne in uporabne podatke, vezane na pravilno uporabo zdravil.

Številna vabljenja predavanja, obsežna bibliografija ter smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo, ki jih je pomagala oblikovati, kažejo na ugled, ki ga ima Tina Morgan v stroki in širše. Sodeluje tudi v pedagoškem procesu študija farmacije na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani. Tina Morgan prejme Minařikovo priznanje za prispevek na področju klinične farmacije in za podporo pri uveljavitvi novih kognitivnih storitev.



ZAHVALA PREJEMNIKA MINAŘIKOVEGA ODLIČJA



Spoštovani predsednik SFD, magister Matjaž Tuš, spoštovana predsednica Odbora za podeljevanje društvenih priznanj, profesorica dr. Julijana Kristl, kolegice in kolegi, gospe in gospodje, cenjeni gostje!

Veseli me, da lahko ob podelitvi priznanj in odličja kot lekarniški farmacevt spregovorim pred tako eminentnim zborom ter se zahvalim v svojem imenu in imenu drugih prejemnikov. Ob današnji slovesnosti mi misli bežijo v preteklost. Spominjam se mladosti in svojih staršev, ki so me navdušili za študij farmacije. Spominjam se tudi svojih profesorjev s fakultete: Dušana Karbe, Pavleta Bohinca, Aleša Krbavčiča, Slavka Pečarja, Aleša Mrharja, Jelke Šmid-Korbar in drugih, ki so usmerjali mojo življenjsko pot v lekarništvo. Misli mi uhajajo k mojim vzornikom in učiteljem, magistru Milanu Benkiču in njegovim sodelavcem, ki

so zaslužni, da sem pristal na čelu Pomurskih lekarn, za katere delam in živim že več kot tri desetletja. Tudi kolegi iz LZS so usmerjali mojo življenjsko pot, predvsem naj omenim gospoda Ivana Remškarja. Na tem mestu ne morem naštetih vseh, ki so sooblikovali mojo poklicno pot, zato naj mi ti tega ne zamerijo. Seveda ne bi zmozel brez svoje družine in sodelavcev, ki so me vedno podpirali in znali prisluhniti mojim idejam.

Prihajam iz lekarniške dejavnosti, zato se večkrat sprašujem, kje smo danes v lekarniški farmaciji. Ali uresničujemo vizijo svojih predhodnikov, na primer magistra Franca Minařika, Štefana Predina, Lovra Dermote, Fernande Burdych, Brede Kosirnik, Tatjane Kogovšek Vidmar in drugih, ali se izgubljam v svetu in nam, lekarniškim farmacevtom, stvari uhajajo iz rok in jih upravljajo in vodijo drugi.

V Sloveniji so že v 16. stoletju poznali lekarnarski red z 18 točkami, ki je zadeval lekarnarjeve dolžnosti in lastnosti, torej kako naj se obnaša, kaj naj stori in kaj naj opusti. Toda zdaj poleg tega potrebujemo tudi komunikacijske sposobnosti, potrpežljivost, pozornost za podrobnosti, empatijo, odgovornost, ukaželjnost, harmonijo ter voljo do dela in uspehov. Pred pol stoletja so bila v lekarniški dejavnosti v ospredju zdravila, danes pa je v središču bolnik. Pozornost je usmerjena od zdravila k bolniku s povečano dostopnostjo lekarniških kognitivnih storitev, programov farmacevtske skrbi, vzdrževanjem evidenc, stalnim strokovnim razvojem lekarniških farmacevtov ter spodbujanjem razumne in pravilne uporabe zdravil.

Lekarniški farmacevti smo zdravstveni delavci, ki smo za bolnika dostopni tako rekoč 24 ur brez predhodne najave, zato je naša vloga pri zdravljenju izredno pomembna. Smo zdravstveni strokovnjaki z visoko stopnjo znanja in veščin, še vedno zelo visoko uvrščeni med poklici, ki jim ljudje najbolj zaupajo. To je neprecenljiva vrednost, zato jo moramo ohraniti.

V prihodnje bodo lekarništvo presojali po storitvah, ki jih bo sposobno zagotoviti pri odkrivanju potencialno škodljivih zdravil in njihove nepravilne uporabe. Te storitve se bodo razvijale tako, da se bomo odzivali na nove potrebe bolnika in družbe kot celote. Lekarniški farmacevt ima podatke o vseh zdravilih, zaradi česar lahko ugotavlja interakcije, različno svetuje in se pogovori z bolnikom.

Zahtevnejši uporabniki bodo od lekarniških farmacevtov pričakovali, da dokažemo vrednost naših storitev. Te pa moramo še nadgrajevati, če želimo še bolje izpolniti potrebe. Vsaka oblast želi zmanjšati izdatke za zdravila in plačila lekarnam, zato bo tudi zaradi tega čedalje pomembnejše, da bomo znali prikazati vrednost naših storitev. Področja, ki so močno regulirana, postajajo predmet obsežnih reform, ki velikokrat

vodijo v deregulacijo in liberalizacijo. To so grožnje neodvisnim lekarnam in če ne bomo znali pokazati, da naše storitve nimajo le določene vrednosti, ampak lahko prispevajo tudi k znižanju skupnih stroškov v zdravstvu, bo šel denar drugam.

Tudi nove tehnologije bodo pomembno vplivale na dejavnost. V prihodnosti bomo pričali napredku, ki si ga pred časom nismo mogli niti predstavljati. Zaradi neskončnih količin informacij, ki so na voljo na medomrežju, naše stranke čedalje več sprašujejo o varovanju svojega zdravja. Lekarniški farmacevti jim moramo pomagati ločiti dobre informacije od slabih, s svojo dosegljivostjo in tako, da se spoznajo tudi na informacijsko tehnologijo. Lahko verjamemo, da bodo potrebe po strokovnem znanju, ki ga imajo lekarniški farmacevti, čedalje večje, seveda pod pogojem, da bomo spremenili, prilagodili svojo vlogo za potrebe družbe in razvili nov odnos z bolnikom.

Poleg težav in dilem poklicne narave se farmacevti v lekarnah srečujemo tudi s problematiko, ki je posledica pomanjkljive zakonodaje in nadzora ter nedorečene zdravstvene politike. Potrebna je okrepitev stroke in njenih uradnih predstavnikov kot jamstvo za visoko kakovost. Stroka mora podpirati potrebne zakonske spremembe, ki lekarniškemu farmacevtu dovoljujejo, da svoje delovanje usmeri v potrebe prebivalstva. Prepričan sem, da se bomo z vztrajnostjo sposobni dogovoriti o tem, v katero smer bomo šli, in nato delali tako, da nas bodo spremembe odnesle tja, kamor si želimo. Pomembna je pravilna usmeritev lekarniške farmacije in lekarniškega farmacevta kot zdravstvenega delavca v slovenski zdravstveni sistem. Za uspeh je pomembno usklajeno sodelovanje vseh odločilnih institucij in kolegov, tudi z drugih področij naše stroke. Izziv je namreč ohraniti in razvijati mrežo javnih lekarn, v kateri bo le farmacevt strokovnjak, odgovoren za strokovno dejavnost in za to, da bo mreža še naprej zagotavljala visoko kakovost storitev.



Pred Tartinijevim gledališčem v Piranu



Lekarne smo v Sloveniji v primerjavi z Evropo v strokovnem vrhu, saj sta naša strokovnost in znanje na zelo visoki ravni. Slovenske lekarne so dokazale in dokazujejo, da so lahko med najboljšimi in da lahko ob pomoči celotne slovenske farmacije, fakultete, proizvajalcev, dobaviteljev, zbornice in društva ponosno gledajo v oči vsem obiskovalcem, ki so deležni pravilne, varne, kakovostne in učinkovite oskrbe z zdravili in drugimi pripomočki za nego in varovanje zdravja.

Ponosen sem na slovensko farmacijo, na slovensko lekarniško farmacijo in na vse, ki s svojim delom dokazujejo, da so naši pacienti in njihovo zdravje naša največja skrb. Zavedam se, da je v današnjih časih kapital tisti, ki velikokrat vodi dogajanje, a kljub temu naj ima zadnjo besedo stroka. Naj končam s sloganom Pomurskih lekarn – Lepo pozdravljeni in hvala.

Ivan Zajc



V dvorani gledališča med podelitvijo društvenih priznanj



Čestitke prejemnikom društvenih priznanj v letu 2018

MILENI LEŠNJAK OB VISOKEM ŽIVLJENJSKEM JUBILEJU

Čeprav oba Ljubljana, ista generacija in sva v gimnazijo hodila le dobrih sto metrov narazen, sva se spoznala šele na študiju farmacije. In še tu se nisva veliko družila. Kot pridna študentka je Milena ves prosti čas izkoristila za učenje in je farmacijo končala prva v naši generaciji. Po diplomi je hitela v Ljubljano, kjer jo je v Lekarni Tabor čakala pripravniška doba, ne pa tudi delovno mesto. Zaposlila se je v lekarni na Jesenicah, kjer je odslužila svojo štipendijo, in se leta 1963 vrnila v Ljubljano. V Farmisu, združenju slovenske farmacevtske industrije, je pričela svojo dolgoletno in uspešno kariero.

Sprva ji ni bilo lahko. V Ljubljani so farmacevtsko industrijo vodili predvsem moški in kemiki. Zato je bila kot ženska in farmacevtka v podrejenem položaju. Samo njena vztrajnost, pogum in znanje so ji omogočili, da je iz raziskovalke tržišča napredovala v vodjo kontrolno analitskega sektorja in nato farmacevtske proizvodnje v Lekovem novozgrajenem obratu proizvodnje zdravil. Vendar lepi obrati in moderna tehnična oprema niso bili dovolj za uspeh Lekove najpomembnejše dejavnosti. Potrebni so bili farmacevtski kadri. In tu je Milena odigrala pomembno vlogo, ko je v teh prvih letih približevanja Lekove proizvodnje evropskim in svetovnim merilom zagotovila uspešne farmacevtske strokovnjake in jim omogočila izpopolnjevanje in napredovanje. Zato ni čudno, da so jo že po dveh letih vodenja proizvodnje imenovali za direktorico največjega in najuspešnejšega dela Leka TOZD Farmacija. Tu je ostala kar 9 let in s svojo strokovnostjo, voditeljskimi sposobnostmi, pa tudi znanjem tujih jezikov, je veliko pripomogla k prepoznavnosti Slovenije kot pomembne proizvajalke zdravil, ki zagotavlja mednarodne standarde pri proizvodnji in registraciji zdravil na svetovnih trgih.

Našla je čas tudi za svoje izobraževanje in družbeno delo. Opravila je specialistični izpit iz preizkušanja zdravil in magistrirala farmaceutskih znanosti. Kot vodilni farmacevt v Leku je morala s svojim delom in zgledom dokazati, da farmacevti s svojim znanjem in zavzetostjo pomembno prispevajo k razvoju farmacevtske industrije. Kot članica strokovne komisije VTO Farmacija se je zavzemala za ustrezno šolanje farmacevtov za delo v farmacevtski industriji. Tudi po njeni zaslugi so v Leku pričeli farmacevti zavzemati pomembna mesta v raziskavah, analitiki, proizvodnji in trženju.

Svojo profesionalno kariero je uspešno zaključila kot direktorica Lekovega predstavništva v ZDA. Tu se je borila z vsemi težavami uveljavljanja neameriške proizvajalke zdravil na ameriškem trgu. Zaradi svoje nepopustljivosti, odločnosti

in predvsem strokovnosti je uspela uveljaviti Lekovo blagovno znamko na ameriškem trgu.

Družbeno aktivnost je magistrica Lešnjakova usmerila predvsem v delo v Slovenskem farmacevtskem društvu. Tu smo lahko spoznali vso njeno predanost farmacevtski stroki in ji zaupali pomembne funkcije, med drugim je bila predsednica Društva, kasneje tudi predsednica Zveze farmacevtskih društev Jugoslavije. V tem času je uspela prepričati vodstvo tovarne Lek, da je kupilo in v prelepi galeriji predstavilo farmacevtsko zapuščino magistra Lavičke. Na to je zelo ponosna, vendar tudi žalostna, da zbirke pred svojo prodajo Lek ni podaril Sloveniji.

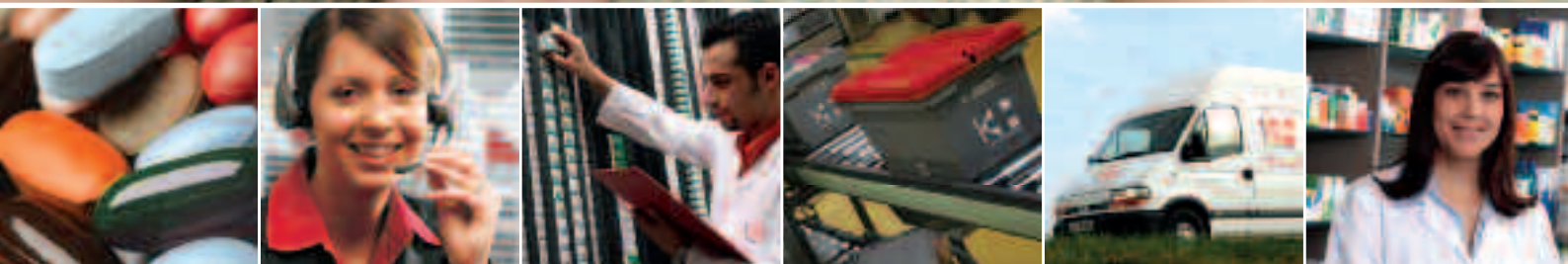
Tudi po odhodu v zasluženi pokoj ni mirovala. Znanja s področja regulative ter dobre proizvodne in skladiščne prakse je prenašala v različna farmacevtska okolja. S tem je veliko prispevala k uveljavitvi novih pravil v zagotavljanju kakovosti domačih in tujih zdravil na slovenskem tržišču. Nas starejše, upokojene farmacevtske delavce pa je znala razveseliti s predavanji, izleti in pogostitvami kot predsednica Sekcije seniorjev pri Slovenskem farmacevtskem društvu.

Milena, to in še več si storila za farmacevtsko stroko. Zato si želimo, da še naprej ostaneš aktivna pobudnica napredka farmacije v Sloveniji.

Franc Kozjek







Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si





SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

Izdelki iz zdravilnih rastlin

Zdravilo je učinkovito in varno le, če ga pravilno uporabite.
Posvetujte se s svojim farmacevtom v lekarni, če želite storiti več za svoje zdravje.



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE