Farm Vestn 2021; 72: 1–80; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316 marec 2021, letnik 72

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1

OSREDNJA TEMA:
DIGITALNA PREOBRAZBA V FARMACIJI

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1 | marec 2021 | letnik 72

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNIK:
Mitja Kos

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

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

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

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

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

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

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

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

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

Spoštovani,

v preteklem letu smo zaradi nujnosti prilagoditve našega načina delovanja epidemiji videli več prehodov na digitalno poslovanje, kot bi jih brez nje v naslednjih petih in več letih. Izkušnje, ki smo jih pri tem pridobili, nam omogočajo zrelejši vpogled v svet, ki ga prinaša digitalna preobrazba v okviru 4. industrijske revolucije. Pri tem še zdaleč ne gre samo za »vpeljevanje računalnikov v poslovne procese«, temveč za bistveno spreminjanje našega delovanja, komunikacije, načinov, kako se spoprijemamo s težavami in oblikujemo rešitve. Napredne digitalne tehnologije omogočajo spreminjanje obstoječih in oblikovanje novih poslovnih modelov, razvoj novih izdelkov in storitev ter povečujejo učinkovitost in konkurenčnost gospodarstva. Svet zdravstva in farmacije pri tem nista in ne moreta biti nobena izjema.

S prvo številko Farmacevtskega vestnika vam predstavljamo vpogled v stanje in trende digitalne preobrazbe z vidika lekarniške dejavnosti, farmacevtske industrije in znanstvenoraziskovalnega delovanja. Prvi članek prikazuje izzive digitalnega zdravstva v Sloveniji izpod peresa predstavnikov skupnosti deležnikov, ki si v Sloveniji prizadevajo za inovacijam prijaznejše zdravstvo. Sledita članka, ki predstavljata digitalno preobrazbo lekarniške dejavnosti v zunanjih in bolnišničnih lekarnah. S sodelavci Fakultete za farmacijo smo osvetlili priložnosti na področju mobilnega zdravja (mZdravje) ter rešitve, ki jih ponujajo množični podatki (big data) in umetna inteligenca pri razvoju novih zdravil in storitev v zdravstvu. Posebej smo osvetlili digitalno preobrazbo v farmacevtski industriji, ki so nam jo predstavili kolegi na primerih iz domačega okolja. Z zadnjim člankom pa preko rezultatov raziskave dobimo vpogled v upravljanja javnih podob vodilnih farmacevtskih podjetij na spletnih družbenih omrežjih.

Naj bodo vsebine člankov navdih in spodbuda za iskanje digitalnih rešitev na vseh področjih našega delovanja, s katerimi bomo kos bodočim izzivom.

prof. dr. Mitja Kos, mag. farm., gostujoči urednik
prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., odgovorni urednik

VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Gregor Cuzak, Mojca Cvirn
3 Digitalno zdravstvo v Sloveniji
Digital health in Slovenia

Nina Pisk, Jan Rakuša
9 Digitalna preobrazba lekarne na primarni ravni
Digital transformation in a community pharmacy

Tomislav Laptoš
17 Digitalna preobrazba v lekarniški dejavnosti z vidika bolnišničnih lekarn
Digital transformation in hospital pharmacies

Nejc Horvat, Andrej Janžič
24 mZdravje
mHealth

Janja Jazbar, Mitja Kos
31 Množični podatki v farmaciji
Big data in pharmacy

Anna Baťková, Mitja Kos
38 Umetna inteligenca v zdravstvu in farmaciji
Artificial intelligence in healthcare and pharmacy

Žan Toplak, Matic Proj
44 Uporaba umetne inteligence pri odkrivanju novih učinkovin
The use of artificial intelligence in drug discovery

Grega Hudovornik, Klemen Korasa
51 Digitalizacija pri obvladovanju podatkov, procesov in dokumentov v farmacevtskem razvoju generičnih zdravil
Digitalisation for data, process and document managment in pharmaceutical development of generic medicines

Peter Kunej, Nataša Pevec
58 Digitalna transformacija v farmacevtski industriji
Digital transformation in the pharmaceutical industry

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Aljaž Prevolšek, Mitja Kos
65 Upravljanje javnih podob vodilnih farmacevtskih podjetij na spletnih družbenih omrežjih
Management of leading pharmaceutical companies' online social network profiles

75 NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

DIGITALNO ZDRAVSTVO V SLOVENIJI

DIGITAL HEALTH IN SLOVENIA

AVTORJA / AUTHORS:
mag. Gregor Cuzak, MBA, univ. dipl. ing. fizike[1]
mag. Mojca Cvirn, mag. posl. ved[2]

1 HealthDay.si, ECHAlliance, Tehnološki park Ljubljana d.o.o., Tehnološki park 19, 1000 Ljubljana
2 HealthDay.si, SRC Infonet d.o.o., Cesta na Okroglo 7, 4202 Naklo

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: gregor.cuzak@healthday.si

POVZETEK

Digitalizacija zdravstva je velik izziv ne le v Sloveniji in ne le na ravni digitalnih orodij. Digitalna preobrazba je priložnost za povečanje učinkovitosti celotnega zdravstvenega sistema, za boljše izide zdravljenja pacientov, za zagotavljanje dolgoročne finančne vzdržnosti, za ohranjanje dosežene visoke ravni zdravstva in njegove dostopnosti vsem prebivalcem. Vsak deležnik ekosistema mora biti po uspešni digitalni preobrazbi na boljšem. Epidemija Sars-Cov-2 je močno posegla v delovanje zdravstvenega sistema, prvič je večina zdravnikov digitalne rešitve sprejela kot nujne. V celoviti uvedbi telemedicine na nacionalni nivo se ponuja priložnost za pospešek tudi na drugih področjih: personalizirani medicini, plačilu po izidih zdravljenja, umetni inteligenci in drugih. Digitalno preobrazbo lahko vodi le Ministrstvo za zdravje, a so za uspeh nujni vsaj še: sodelovanje vseh deležnikov v zdravstvenem ekosistemu, vključenost pacientov in zdravstvenih delavcev. Digitalna orodja morajo podpirati spremembe celotnega zdravstvenega sistema, čas pilotnih in delnih rešitev se je iztekel.

KLJUČNE BESEDE:
digitalna preobrazba, ekosistem deležnikov, telemedicina, vloga Ministrstva za zdravje, zdravstveni sistem

ABSTRACT

Digitising healthcare is a big challenge not only in Slovenia and not only at the level of digital tools. Digital transformation is an opportunity to increase the efficiency of the entire healthcare system, to improve patient treatment outcomes, to ensure long-term financial sustainability, to maintain the achieved high level of healthcare and its accessibility to all residents. Every stakeholder in the ecosystem needs to be better off after a successful digital transformation. The pandemic has severely affected the functioning of the healthcare system, for the first time most doctors accepted digital solutions as urgent. The comprehensive introduction of telemedicine at the national level offers an opportunity to accelerate in other areas as well: personalised medicine, payment according to the results of treatment, artificial intelligence and others. Digital transformation has to be led by the Ministry of Health, but at least the

1 UVOD

Digitalna preobrazba zdravstva je najzahtevnejša izmed vseh digitalnih preobrazb. Primerjave s katero koli drugo industrijsko ali družbeno panogo kažejo, da sta stopnja digitalizacije ter razmerje med koristmi in vložkom najmanj ugodna prav v zdravstvu. Slovenija ni izjema, prej pomeni potrditev tega, kar opažamo po celem svetu. Zadnji odmeven primer, kako zahtevna je lahko digitalna preobrazba zdravstva, je propad podjetja Haven, ki so ga nekaj let pred tem ustanovili Berkshire Hathaway, Amazon in JPMorgan Chase (1). O izzivih digitalne preobrazbe poročajo Nemci, ki sami zase ugotavljajo, da so na repu Evrope (2), četudi zdaj pospešeno napredujejo. Celo zagonska podjetja (*start-up*), ki znajo sprožiti spremembe v drugih panogah, v zdravstvu propadajo pogosteje, kot je to za takšna podjetja običajno (3).

Kljub temu se digitalna preobrazba zdravstva dogaja, je ireverzibilna in je v letu 2020 dosegla tako velik premik, kot

following are necessary for success: the participation of all stakeholders in the health ecosystem, the involvement of patients and health professionals. Digital tools need to support changes to the entire healthcare system, the time for pilot and partial solutions has expired.

KEY WORDS:
digital transformation, healthcare system, multistakeholder ecosystem, role of the Ministry of health, telemedicine

ga v panogi nihče ni pričakoval. Različni avtorji in strokovnjaki menijo, da smo se v manj kot letu dni v digitalnemu zdravstvu premaknili na nivo, ki bi ga sicer dosegli leta 2025 (4).V nadaljevanju bomo skušali pokazati, kako je do tega prišlo v slovenskem javnem zdravstvu.

2 PREGLED STANJA Z VIDIKA KLJUČNIH AKTERJEV

2.1 PACIENT

V letu 2020 ima povprečen pacient vsaj eno izmed digitalnih orodij in naprav: računalnik ali pametni telefon, uporablja družbena omrežja, brezstično plačilno kartico in m-banko. Redkokateri pacient pa ve, da je na portalu zvem.ezdrav.si njegov elektronski zdravstveni karton, do katerega dostopa z ustreznim digitalnim certifikatom (5), ter da je preko portala Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) na voljo vpogled v njemu predpisana zdravila, medicinske pripomočke in izdatke za zdravljenja. Naj pri tem opozorimo, da starejši občani zgoraj navedena digitalna orodja sicer imajo, a jih pogosto ne znajo uporabljati na zahtevanem nivoju. Zato je nujno zagotavljati digitalni vključenost in pismenost.
Med digitalnimi novostmi, ki je bila od leta 2015 dobro sprejeta med pacienti, je e-recept (6). Postopoma se uporabniki navajajo na e-napotnice in e-naročanje, ki sta še dve storitvi v okviru sistema eZdravja.

2.2 ZDRAVNIK, MEDICINSKA SESTRA, ZDRAVSTVENI DELAVEC

Zdravnik v povprečju dela 230 ur mesečno, kar za 30 % presega osemurni delovnik. Zdravnikov je v Sloveniji premalo, 2,8 zdravnikov na 1000 prebivalcev, medtem ko ima Avstrija 5,1 zdravnika na 1000 prebivalcev (7). Zdravnik se spopada z izrazitim pomanjkanjem časa. Podlaga za digitalno preobrazbo ni umetna inteligenca, strojno učenje, prepoznava govora ali napredni sistemi za odločanje. Vse to so dobrodošle nadgradnje, a najprej je potrebno urediti temelje.
Vidik medicinske sestre je zelo podoben zdravnikovemu; dokler so računalniki pisalni stroji, imajo medicinske sestre vlogo strojepiske. Podobno je z večino preostalih zdravstvenih delavcev. Zdi se, kot da digitalizacija zdravstvu ni prinesla avtomatizacije in optimizacije procesov.

2.3 FARMACEVT

Farmacevt ima vse pomembnejšo vlogo, bodisi kot svetovalec v lekarni ali klinični farmacevt, ki pomaga zdravniku. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) navaja, da bi bilo z ukrepi, ki vključujejo digitalizacijo, mogoče za 50 % znižati število neželenih učinkov zdravil, ki izvirajo iz nepravilne uporabe le teh (8). Projekt Telefarma (9) je dober primer domače digitalne rešitve v korist pacienta.
Farmacevtska podjetja se zavedajo nujnosti digitalne preobrazbe in zagovarjajo uporabo podatkov, personalizacijo zdravljenja in upoštevanje izidov zdravljenja pri plačevanju.

2.4 PONUDNIKI IT-REŠITEV

Imamo kakovostne ponudnike IT-rešitev, o čemer pričajo tudi dodelitev naziva HIMSS EMRAM-6 Pediatrični kliniki UKC Ljubljana v letu 2018 (10). Nagrada za najboljšo digitalno transformacijo v 2019 je pripadla Bolnišnici Topolšica (11). Toda težava niso ponudniki, vsaj ne v pretežni meri. Menimo, da je vprašljiva usklajenost v delovanju deležnikov, nezadostnih spodbudah in zahtevah za povezanost sistema. Ponudniki znajo izdelati programe po funkcionalnih specifikacijah naročnikov, uporabljati ustrezne varnostne standarde (ISO 14001), varovati osebne podatke (GDPR in ZVOP-1), jih izmenjati po standardih (HL7 in openEHR), uporabljati terminološke slovarje (SNOMED, ICD-10, LOINC), rešitve uskladiti z novima uredbama o medicinskih pripomočkih (MDR, IVDR) ter z uvedbo sledenja medicinskim pripomočkom z enotno identifikacijo EU (UDI).

2.5 IZVAJALCI ZDRAVSTVENIH STORITEV

Naročniki IT-storitev so izvajalci zdravstvenih storitev: 26 bolnišnic, 63 zdravstvenih domov in okoli 1000 samostojnih ambulant. Primanjkuje jim sredstev, znanja in kadrov za kakovostno uvedbo IT-rešitev (12), zato primanjkuje rešitev za

učinkovitost zdravljenja in boljše izide. V interoperabilno hrbtenico (IH) in centralni register podatkov o pacientih (CRPP) je posredovan prenizek delež zabeleženih kliničnih podatkov, nihče se ne ukvarja s klinično podatkovno analitiko, sistematičnim preverjanjem kakovosti in izidov zdravljenja. Organizacija dela pri izvajalcih zdravstvenih storitev se ne prilagaja spremembam v družbi, inovacije so omejene na uvajanje novih zdravil. Digitalna preobrazba je za izvajalce lahko grožnja, saj lahko vpliva na nižjo vrednost obračunanih storitev.

2.6 ZZZS IN ZAVAROVALNICE

ZZZS je najzaslužnejši za prvi val informatizacije zdravstva, uvedbo kartice zdravstvenega zavarovanja, natančne statistike porabe in uvedbo večine zdravstveno informacijskih rešitev pri izvajalcih. ZZZS še vedno inovira, z uspešno uvedbo elektronskih bolniških listov eBol v letu 2020. A ZZZS na zdravljenje gleda postopkovno, ne spodbuja dovolj boljših izidov zdravljenja. Preostale zavarovalnice postopkov zdravljenja ne smejo spreminjati, izjema je manjši segment zasebnih zavarovanj in zdravstvenih storitev. ZZZS je kot izrazito najmočnejši deležnik ekosistema tudi najsposobnejši za uvajanje sprememb digitalne preobrazbe. Menimo, da razporejanje sredstev s Splošnim dogovorom (13), ki mu je ZZZS zavezan, ne prispeva k uvajanju sprememb, pač pa ohranja *status quo*.

2.7 MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Ministrstvo za zdravje je odgovorno za digitalno preobrazbo zdravstva, vendar je doslej to odgovornost jemalo necelostno, kot uvajanje IKT-podpore, kot je navedeno v Resoluciji o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2016–2025 (14). Digitalizacijo je prepustilo Centru za informatiko v zdravstvu na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ), operativno izvedbo izvajalcem zdravstvenih storitev, tehnično pa ponudnikom IT-rešitev. Rezultati so fragmentacija, nepovezanost ter veliko delnih in nedokončanih implementacij, ki ne zajamejo celotnega sistema.
Vloga Ministrstva za zdravje je bila doslej pasivna, kar je za vlogo, ki jo mora odigrati v prihodnje nesprejemljivo. Namesto ustvarjanja razvojnih programov gasi nenehne požare: dejanske krizne razmere v bolnišnicah ali medijsko ustvarjene. V 30 letih samostojne države smo ministra za zdravje zamenjali 18-krat (15). Leta 2005 smo sprejeli strategijo eZdravja do leta 2010 (16). Po izteku le-te je na pobudo Slovenskega društva za medicinsko informatiko predlog nove pripravil Drago Rudel s sodelavci (17), a dokument ni dosegel ustrezne politične podpore. Kljub temu naše zdravstvo dosega nekatere velike uspehe: Slovenija je vodilna država na svetu po nizki smrtnosti novorojenčkov, imamo tri izjemne presejalne programe za odkrivanje in preprečevanje raka (Dora, Zora, Svit), javno zdravstvo omogoča visoko dostopnost storitev v mednarodno primerljivem okviru in solidarnost do najbolj ranljivih pacientov je zavidljivo visoka. Civilizacijsko gledano je dosežena raven zdravstva ena ključnih pridobitev naše družbe.
Denar ni glavna ovira ali zadosten vir za izboljšave. Dokaz za to je dvig sredstev za zdravstvo s 3,2 milijarde evrov na 3,8 milijard evrov med leti 2014 in 2018 (18), vendar bistvenih sprememb na bolje v zdravstvu v tem obdobju ni bilo.

2.8 NACIONALNI INŠTITUT ZA JAVNO ZDRAVJE

Skrbnik eZdravja je Center za informatiko pri Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ), ki je naloge v letu 2015 (6) prevzel od Ministrstva za zdravje. Ločitev stroke od politike je smiselna, struktura v Centru za informatiko stabilna, ista (pre)majhna ekipa skrbi za vrsto sistemov, tudi CRPP, ki je še najbližje elektronskemu zdravstvenemu kartonu, kakršnega potrebujemo v sodobnih digitalnih zdravstvenih sistemih.
Izzivov v eZdravju je več, pri čemer poudarjamo, da tehnološko ne zaostajamo za razvitimi državami. Glavnina težav izvira iz nezadostnih virov, premajhne proaktivnosti pri odrejanju zahtev za skladnost ob naročanju novih IT-rešitev, premajhnem stiku z uporabniki rešitev ter njihovemu opolnomočenju.
Zaskrbljujoče je, da vsi izvajalci zdravstvenih storitev niti ne vedo, da imamo v Sloveniji varno omrežje za izmenjavo zdravstvenih podatkov zNet. Izvide še vedno pošiljajo po elektronski pošti, kar se s stališča kibernetske varnosti ni primerno. Ponekod niso vzpostavljene niti varne VPN-povezave med izvajalci in CRPP.
Velika neizkoriščena priložnost je sodelovanje med NIJZ in ZZZS. Klinični podatki in obračunski podatki, za katere ločeno skrbita oba akterja, bi morali biti povezani. To bi pomenilo velik korak v razumevanju stroškov in koristi.

3 LEKCIJA EPIDEMIJE

Prvi val epidemije je bil v Sloveniji razglašen v začetku marca 2020. Reakcija družbe, tudi vlade, je bila izrazito restriktivna,

ustavitev javnega življenja popolna. Za zdravstvo je to pomenilo zaprtje zdravstvenih domov, ustavljeni so bili presejalni programi, onemogočen je bil stik med pacienti in zdravniki. Potreba po stiku je bila tako velika, da je v nekaj tednih večina ponudnikov IT-rešitev v svoje produkte vključila možnost video posveta. ZZZS je že v aprilu omogočil obračun telekonzultacij med zdravnikom in pacientom.

V tujini ni bilo nič drugače. Škotska je ena izmed vodilnih dežel na svetu po razširjenosti uporabe telekonzultacij. Že v letu 2015 so sprejeli nacionalni program, v katerem je vlada vsakemu državljanu zagotovila dostop do vsakega zdravnika z video povezavo. V februarju 2020 so zabeležili 1000 konzultacij. Zaradi epidemije so imeli v zadnjem tednu marca 8000 telekonzultacij. V drugem tednu oktobra je bilo konzultacij že 18.000 (19). Visok faktor povečanja so bile sposobne realizirati države, ki telemedicino vodijo od ministrstva navzdol do vseh izvajalcev. Podobni Škotski sta Danska in Estonija. V Sloveniji so se pojavile številne *ad hoc* rešitve, ki dosežejo le majhne skupine pacientov in zdravnike dodatno obremenijo.

Države po svetu so se na pandemijo odzvale z izrazito različnimi pristopi. O tem je Eva Turk, med drugim članica Think Tanka HealthDay.si, objavila članek v publikaciji The Lancet (20). V primerjavi štirih azijskih in štirih evropskih držav so pokazali, s katerimi ukrepi so vzhodni narodi dosegli bistveno boljšo zajezitev pandemije. Digitalizacija je imela pri tem velik vpliv, za okus Evrope prevelikega, predvsem zaradi izrazito intenzivne uporabe osebnih podatkov. V Južni Koreji so izvedli temeljit način sledenja stikom okuženih pred okužbo ter nato spoštovanje pravil karantene. V Sloveniji je že v prvih tednih epidemije poleg uradne statistike pričela delovati storitev Covid-19 Sledilnik (21), delo interdisciplinarne skupine strokovnjakov prostovoljcev, ki je v marsičem prekašala uradne statistike. Vključitev Sledilnika in dobrih praks zbiranja, analize in vizualizacije podatkov med uradne in tudi financirane storitve v zdravstvu je še neizkoriščena priložnost za naš zdravstveni sistem.

4 DIGITALNA PREOBRAZBA

Digitalna preobrazba zahteva povezanost vseh deležnikov ekosistema. Premiki se morajo zgoditi povsod, obenem morajo biti med seboj usklajeni. Vodilno vlogo pri tem mora prevzeti Ministrstvo za zdravje. Pomembno je določiti prve korake.

Morda največji premik, ki se je že zgodil, je v pripravljenosti zdravstvenih delavcev, med njimi tudi zdravnikov, na spremembe. Pred pandemijo je digitalizacijo kot pomembno smatral le malokateri zdravnik, danes se s trditvijo, da je digitalizacija nujna, strinja večina (22, 23).

4.1 TELEMEDICINA

Telemedicina je lahko priložnost za enega od prvih korakov, saj na kratek rok razreši problem fizičnega stika med pacientom in zdravnikom, ki je v času epidemije okrnjen, na dolgi rok pa prinaša vrsto koristi (24), med drugim znižanje smrtnosti, zmanjšanje ponovnih sprejemov, znižanje stroškov oskrbe, povečanje zadovoljstva pacientov in zdravstvenega osebja, brez povečanja stroškov za plačnike.

Telemedicina je lahko dober prvi veliki nacionalni projekt v digitalni preobrazbi zdravstva. Dobrih praks, podprtih z dokazi o učinkovitosti, je v svetu vse več, samo baza prof. Kidholma beleži več kot 300 primerov iz sveta (25). Morda je lahko priložnost v neonatalni oskrbi nedonošenčkov, kjer je analiza koristi in stroškov potrdila prednosti telemedicinske v primerjavi z bolnišnično oskrbo (26). Ob tem dr. Kidholm svetuje, da cilj uvedbe telemedicinskih rešitev ne sme biti znižanje prihodkov bolnišnic, ampak njihova razbremenitev. S tem tudi pade največja ovira pred agresivnejšo uvedbo digitalne preobrazbe, strah izvajalcev zdravstvenih storitev, da se bodo koristi digitalizacije zanje kvečjemu škodljive. Prof. Kidholm v pogovoru (z avtorjema članka) navaja 80-odstotno zmanjšanje števila kontrolnih obiskov pacientov 3, 6 in 12 mesecev po operaciji prostate, pri čemer se izvajalcem namenoma ohranja enako plačilo, kot če bi se obiski dejansko izvedli.

4.2 OSTALI PREDLOGI

Predlogi za velike nacionalne projekte digitalne preobrazbe, ki lahko pozitivno vplivajo na celoten zdravstveni sistem, so še:

- kompetenčni center: izobraževanje o digitalnih veščinah in validacija vseh IT-rešitev;
- zdravstveni analitski center: uporaba podatkov za povečanje učinkovitosti zdravljenja, omogočanje nadzora nad lastnimi podatki vsakemu pacientu, anonimizacija podatkov za sekundarno rabo, zlasti omogočanje dostopa raziskovalcem za odkrivanje novih metod zdravljenja;
- obračun po izidih zdravljenja: na vrednosti osnovan obračun zdravstvenih storitev, plačilo po učinku in zadovoljstvu uporabnikov, poudarek na skrbi za preventivo in zgodnjo

diagnostiko ter na skrbi za zdravje, dobro počutje, zadovoljstvo z življenjem in zdravljenjem;
- center za napredne oblike zdravljenja: s personaliziranim pristopom, kombinacijo analize velikih količin podatkov iz zdravstvenih in nezdravstvenih virov, genetike, novih zdravil, biotehnologij, umetne inteligence, digitalne terapevtike, protonske terapije, globoke možganske stimulacije, uporabe matičnih celic, genskih terapij CAR-T, CRISPR-CAS in drugih.

Vse pomembnejši je tudi vidik mednarodne povezanosti in izmenjave podatkov, npr. sodelovanje v projektu *European Health Data Space*, ki ga je v času svojega predsedovanja Evropskemu svetu predlagala Nemčija. Portugalska, ki predseduje sedaj, svoj prispevek vidi v telemedicini. Za Slovenijo, ki prevzame predsedovanje v drugi polovici letošnjega leta, je priložnost lahko v nadgradnji obeh navedenih pobud.

5 SKLEP

Vsak sistem, ne le zdravstveni, deluje samoohranitveno. Do sprememb pride šele takrat, ko se okoliščine spremenijo do te mere, da staro stabilno stanje ni več vzdržno. V zdravstvu veliki spremembi nista samo digitalizacija in epidemija, saj živimo v času velikih strukturnih sprememb v družbi: političnih, okoljskih, tehnoloških, demografskih, ekonomskih in vrednotnih. Že samo vpliv staranja prebivalstva bo velik stresni test za vzdržnost sistema. Naj zaključimo tam, kjer smo pričeli. Digitalna preobrazba pomeni priložnost in učinkovito pot za doseganje številnih sprememb, ki jih bomo morali v sistem uvesti, če želimo pacientom dobro. A dobro moramo želeti tudi vsem ostalim deležnikom, saj bo le tako mogoče uvesti spremembe. Povesti pa jih mora Ministrstvo za zdravje.

6 LITERATURA

1. *Martineau P. What's Ailing an Amazon Health Venture. The Information [Internet]. July 2020 [cited: 2021 Jan 26]. Available from: https://www.theinformation.com/articles/whats-ailing-an-amazon-health-venture*
2. *Thiel R, Deimel L, Schmidtmann D, Piesche K, Hüsing T, Rennoch J, et al. Smart health systems: International comparison of digital strategies. Bertelsmann Striftung: Publications [Internet]. Nov 2019 [cited: 2021 Jan 26]. Available from: https://www.bertelsmann-stiftung.de/en/publications/publication/did/smarthealthsystems-1*
3. *Yock P. Why do digital health startups keep failing [Internet]. The Fast Company; 1918 [published 2018 Oct 18; cited: 2021 Jan 26]. Available from: https://www.fastcompany.com/90251795/why-do-digital-health-startups-keep-failing*
4. *Yoo J. Healthcare: The great unlock [video]. Andreessen Horowitz: a16z.com; 2020 Avg 7 [viewed: 2021 Jan 26]. Available from: https://a16z.com/2020/08/07/healthcare-technology-great-unlock/*
5. *Rant Ž, Stanimirović D. Analiza uporabe rešitev eZdravja v Sloveniji: Izzivi in prihodnje usmeritve [Internet]. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru, 39. mednarodna konferenca o razvoju organizacijskih znanosti: Organizacije na krožišču inovativnosti in digitalne transformacije, Konferenčni zbornik; 2020 [updated 2019 Sept 24; cited 2021 Jan 26]. Available from: file:///C:/Users/mcvirn/Downloads/503-Celotna%20knjiga-1098-1-10-20200923.pdf DOI https://doi.org/10.18690/978-961-286-388-3.51*
6. *Marčun T. Zaključki strokovnega srečanja SDMI 2015: Boljše zdravstvo – tudi s sodobno zdravstveno informatiko. Bilten SDMI [Internet]. Informatica Medica Slovenic; Dec 2015 [cited: 2021 Jan 26]; 20 (1-2): 61-62. Available from: http://ims.mf.uni-lj.si/archive/20(1-2)/44.pdf*
7. *OECD/European Observatory on Health Systems and Policies [Internet]. Slovenia: Country Health Profile 2019, State of Health in the EU; 2017 [updated 2019 Nov 28; cited 2021 Jan 26]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/slovenia-country-health-profile-2019_79ba70a2-en DOI: http://dx.doi.org/10.1787/9789264283558-en*
8. *The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm [Internet]. World Health Organisation; 2017 [cited 2021 Feb 3]. Available from: https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/*
9. *Telefarma – Modern communication between physicians and clinical pharmacists [Internet]. SRC Infonet; 2020 [updated 2020 Feb 10; cited 2021 Feb 3]. Available from: https://www.infonet.si/en/blog/telefarma/*
10. *HealthDay.si 2017. Lateralni pristopi k inovacijam v zdravstvu: poročilo o konferenci [Internet]. HealthDay.si; 2017 Dec. [cited 2021 Jan 26]. Available from: http://www.healthday.si/healthdaysi-2017*
11. *CIO leta 2019: vse v digitalno preobrazbo [Internet]. Delo, delo.si; 2017 Sept 26 [updated 2017 Sept 28; cited 2021 Jan 26]. Available from https://www.delo.si/novice/slovenija/cio-leta-2019-vse-v-digitalno-preobrazbo/*
12. *Kocman M. Analiza stanja informatike v zdravstvenih zavodih v letu 2017. Novis - glasilo Združenja zdravstvenih zavodov Slovenije [Internet]. 2018 Nov [cited: 2021 Jan 26]; 12(11):7-12. Available from: https://zdrzz.si/f/docs/Aktualno/Novis_november_2018.pdf*
13. *Poplas Susič T. Splošni dogovor [Internet]. Univerza v Ljubljani Medicinska Fakulteta: Katedra za družinsko medicino; Zdravstveni sistem in sodelovanje med nivoji v zdravstvu; 2021 [update unknown; cited 2021 Jan 26]. Available from: https://www.mf.uni-lj.si/application/files/2915/4134/3082/3_Splosni_dogovor.pdf*
14. *Resolucija o nacionalnem planu zdravstvenega varstva 2016-2025 »Skupaj za družbo zdravja« (ReNPZV16-20) [Internet]. Služba vlade RS za zakonodajo, Pravni informacijski sistem; 2016 [updated 2016 apr 6; cited 2021 Feb 3]. Available from: http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=RESO102#*

15. *Minister za zdravje Republike Slovenije [Internet]. Wikipedia; 2020 [updated 2020 Dec 12; cited 2021 Jan 26]. Available from: https://sl.wikipedia.org/wiki/Minister_za_zdravje_Republike_Slovenije*
16. *Zdravje 2010, Strategija informatizacije slovenskega zdravstvenega sistema 2005-2010 [Internet]. Ministrstvo za zdravje; 2005 [update unknown; cited 2021 Jan 26]. Available from: http://uploadi.www.ris.org/editor/1130935067OsnutekeZdravje2010-01.pdf*
17. *Rudel D, Breskvar M, Gašperšič J, Vidjen T. Izhodišča za pripravo nacionalne strategije zdravja na daljavo. Ljubljana: SDMI; 2013. 72 p.*
18. *Černič I, Jacović A, Simončič M. 9. Izdatki in viri financiranja zdravstvenega sistema. Zdravstveni statisični letopis Slovenije 2018 [Internet]. NIJZ, nijz.si; 2019 [cited: 2021 Jan 26]; 618-628. Available from: https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2018*
19. *Archer H. Near Me: Digital Access Programme Lead at The Scottish Government (Programme for teleconsultations) [Personal contact of author and unofficial interview]. 2018*
20. *Han E, Mei Jin Tan M, Turk E, Sridhar D, Leung MG, Shibuya K, et al. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. The Lancet. Health Policy. 2020 Nov 07; 396(10261):1525-1534.*
21. *COVID-19 Sledilnik [Internet]. Znanstveno društvo Sledilnik; 2020 [updated 2021 Feb 8; cited 2021 Feb 8]. Available from: https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats*
22. *S telemedicino naprej! spletni seminar [video]. HealthDay.si; 2020 Dec 12 [viewed: 2021 Jan 26]. Available from: https://www.youtube.com/channel/UCPy-GZ9rRHCO5l-YTF3UQ3Q*
23. *Telehealth impact study: Physician survey [Internet]. COVID-19 Healthcare Coalition; 2020 Nov. [cited 2021 Jan 26]. Available from: https://telehealth-c19hcc-org-bzh6faksvq-uk.a.run.app/telehealth/physician-survey-analysis/*
24. *Caplan GA, Sulaiman NS, Mangin DA, Aimonino Ricauda N, Wilson AD, Barclay L. A meta-analysis of "hospital in the home". Med J Aust. 2012 Nov 5;197(9):512-9. doi: 10.5694/mja12.10480. PMID: 23121588.*
25. *Primeri dobrih praks telemedicine na Danskem [Internet]. Center for Innovative Medical Technologies, Odense; 2018 [updated 2021 Feb; cited 2021 Feb 8]. Available from: https://cimt.dk/gb/om-cimt/*
26. *Rasmusen KM, Clemensen J, Zachariassen G, Kidholm K, Brødsgaard, Smith CA, et al. Cost analysis of neonatal tele-homecare for preterm infants compared to hospital-based care. Journal of Telemedicine and Telecare. 2020;26(7–8):474–481.*

DIGITALNA PREOBRAZBA LEKARNE NA PRIMARNI RAVNI

DIGITAL TRANSFORMATION IN A COMMUNITY PHARMACY

AVTORJA / AUTHORS:
mag. Nina Pisk, mag. farm., spec.[1]
Jan Rakuša, mag. farm.[2]

[1] *Javni zavod Gorenjske lekarne, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj*
[2] *Javni zavod Lekarna Ljubljana, Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana*

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

POVZETEK

Digitalizacija v lekarniški dejavnosti zajema predvsem področja razvoja informacijsko-komunikacijskih tehnologij, komunikacije z uporabniki in drugimi deležniki v zdravstvu. V preteklosti je bil poudarek predvsem na razvoju lekarniške infrastrukture, lekarniških programov, pridobivanju novih znanj in kompetenc, avtomatizaciji delovnih procesov in vpeljavi številnih rešitev, ki so ob digitalizaciji prenosa podatkov prispevale k varni in pravilni uporabi zdravila pri bolniku in zmanjšale možnost napake ob izdaji zdravila. V prihodnosti bo ključna nadaljnja implementacija naprednih tehnoloških rešitev in umetne inteligence v vsakodnevno delo ob sočasnem razvoju in izobraževanju zaposlenih za njihovo uporabo. Za vse izmed nas bosta v prihodnosti izjemnega pomena obvladovanje in interpretacija ogromne množice podatkov, ki jih bomo prejemali na vsakem koraku. Lekarniški farmacevti bomo z znanjem, kritično presojo in ustrezno digitalno pismenostjo lahko ponudili storitve z dodano vrednostjo in še utrdili svoj položaj v procesu zdravljenja z zdravili.

KLJUČNE BESEDE:
digitalna preobrazba, komunikacija, lekarna na primarni ravni, lekarniški farmacevt, razvoj, vizija, zgodovinski pregled

ABSTRACT

Digitalisation in community pharmacy mainly covers the development of information and communication technologies, communication with users and communication with other healthcare providers in a healthcare system. In the past, the emphasis was mainly on the development of pharmacy infrastructure, pharmacy computer programs, acquiring new competencies, automation of work processes and the introduction of many solutions that contributed to the safe and correct use of the drug by the patient and reduced the possibility of error when dispensing the drug. In the future, further implementation of advanced technological solutions and artificial intelligence into daily work will be crucial, while developing and educating employees for their use. For all of us, mastering and interpreting the vast amount of data will be extremely important in the future. At this point, community pharmacists

1 UVOD

Digitalna preobrazba vključuje večjo uporabo tehnologije za izboljšanje izkušnje zaposlenih, uporabnikov, dobaviteljev, partnerjev in ostalih zainteresiranih deležnikov (1). V preteklosti so ti procesi v lekarni na primarni ravni (v nadaljevanju: lekarna) vključevali zlasti integracijo digitalne tehnologije na področju informatizacije lekarniškega poslovanja

with knowledge, critical judgment and appropriate digital literacy, will be able to offer value-added services and further consolidate their position in the drug treatment process.

KEY WORDS:
communication, community pharmacist, community pharmacy, digital transformation, development, history, vision

ter dostopa do informacij, v sedanjosti in prihodnosti pa se bodo vse bolj vključevali tudi elementi digitalnih, socialnih, mobilnih in ostalih tehnologij, ki bodo v pomoč pri odločanju glede farmakoterapije in bolnikom pri upravljanju s svojim zdravjem in zdravili. Članek predstavlja tako zgodovinski pregled kot možen razvoj v prihodnosti.

2 MEJNIKI DIGITALNE PREOBRAZBE V PRETEKLOSTI

Razvoj oz. informatizacija lekarniških procesov, poslovanja in upravljanja s podatki ter programske opreme, je sledil spremembam na področju informatike, sistema zdravstvenega varstva in zdravstvenega zavarovanja (ZVZZ) ter želji po optimizaciji delovnih procesov (DP). S temi se je optimiziral tudi prenos podatkov, zmanjšal obseg brezpapirnega poslovanja in postopoma vzpostavil tudi elektronski arhiv dokumentov (npr. receptov, dobavnic …).

2.1 RAZVOJ INFORMACIJSKO-KOMUNIKACIJSKE TEHNOLOGIJE

2.1.1 Lekarniški informacijski sistemi (LIS)

Ob uvedbi informacijsko-komunikacijske tehnologije (IKT) so se podatki najprej shranjevali z zapisom na diskete, ki so služile tudi za prenos podatkov. Priprave na uvedbo **integriranega računalniško-informacijskega sistema** so se začele v letih 1987 in 1988 (2). Razvoj je trajal dve leti, primopredaja informacijskih rešitev za področja recepture, proizvodnje galenskega laboratorija, proizvodnje magistralnih zdravil, prenos podatkov s centralnega računalnika na lekarniške enote, prejem in prevzem blaga, interni promet in izdajo na naročilnice pa je bila opravljena leta 1989 (2). Postopoma so se v naslednjih letih lekarne opremljale z IKT ter vpeljevale LIS. V začetku novega tisočletja je bil potreben prehod iz sistema v DOS-u na okolje MS Windows, ki je omogočil kompatibilnost z drugimi aplikacijami (2). Kasneje se je (zlasti v javnih zavodih) pokazala potreba po **centralizaciji podatkov**, z možnostjo vodstvenega nadzora in največjo možno razbremenitvijo posameznih enot z administrativnimi opravili ter časovno in stroškovno optimizacijo procesov. Novejši sistemi IKT omogočajo stalen prenos, shranjevanje in osveževanje podatkov (replikacijo) med enotami in upravo zavoda. To je pomembno za analize podatkov in dela ter sprejemanje odločitev (2).

IKT je bilo potrebno ustrezno programsko nadgraditi tudi z dodatnimi moduli za **e-poslovanje.** Leta 2013 so bili npr. uvedeni t. i. e-izdatki za zahteve do plačnikov, leta 2014 e-račun kot obvezen način za javni sektor in za e-podpise izjav na podpisne tablice ob izdajnih mestih pri izdaji medicinskih pripomočkov na obnovljivo naročilnico in izjav pri izdaji nadstandardnih medicinskih pripomočkov skladno z zahtevo Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), leta 2015 davčne blagajne (2). Leta 2017 se je uveljavila e-knjiga Atestov (analiznih certifikatov) ob prevzemu farmacevtskih surovin (2). Uvedeno je bilo tudi naročanje blaga v elektronski obliki, kar so veledrogerije nadgradile še s spletnimi portali za obveščanje kupcev. V nekatere IKT je vključena tudi možnost neposrednega **poročanja o neželenem učinku zdravila**.

2.1.2 Vključitev v on-line sistem ZVZZ

2.1.2.1 Kartica zdravstvenega zavarovanja (KZZ)

Veliko novost so predstavljale KZZ, uvedene leta 2000. Vsebovale so čipe s podatki o zdravstvenem zavarovanju, ki jih je bilo treba sprva posodabljati vsake tri mesece na terminalih, ki so bili v lasti ZZZS in nameščeni v njihovih poslovalnicah, zdravstvenih domovih in bolnišnicah. Pri izdaji zdravil na recept so KZZ predstavljale kakovostnejši vir podatkov o zdravstvenem zavarovanju, na sam proces izdaje pa niso vplivale. Zaradi zagotovitve ustrezne infrastrukture je bilo treba tudi v lekarnah posodobiti precejšen del IKT. Prenova je vključevala menjavo strojne opreme (delovne postaje na izdajnih mestih v lekarnah), menjavo aktivne mrežne opreme (usmerjevalniki, mrežna stikala), nadgradnjo internetnih povezav, montažo in konfiguracije novih čitalcev KZZ (2).

2.1.2.2 On-line sistem elektronskega poslovanja

On-line sistem elektronskega poslovanja v sistemu ZVZZ so uvedli v začetku leta 2009. Ta omogoča izmenjavo podatkov o zdravstvenem zavarovanju bolnikov neposredno med informacijskim sistemom zdravstvenih izvajalcev in

centralnim strežnikom nosilcev zdravstvenega zavarovanja, obveznega in prostovoljnega. Posodabljanje podatkov na KZZ bolnikov ni bilo več potrebno (2).

Ministrstvo za zdravje je leta 2013 začelo pospešeno uvajati **eRecept** pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti. Gorenjske lekarne so zaradi primernega IT-okolja in ustrezne IT-podpore izbrali za testiranje pilotnega projekta uvedbe eRecept (2). eRecept naj bi lekarniškim farmacevtom odvzel nekaj administrativnega dela (podatki recepta so že v LIS), nudil informacijsko podporo pri izdaji zdravil ter odpravil fizične arhive. Zdravnik predpiše elektronski recept (ali paket receptov), ki se prenese v bazo na zaledni strani sistema eRecept. Pacient nato pride v lekarno, kjer se ob branju KZZ ta elektronski recept prenese v LIS za nadaljnjo obdelavo. Po obdelavi in vnosu recepta gredo podatki recepta na ZZZS (on-line) in v evidence elektronskih receptov. Med obdelavo recepta LIS dostopa še do Centralne baze zdravil in orodja za preverjanje interakcij med zdravili. Sistem eRecept temelji na varni komunikaciji s šifriranjem podatkov po prenosnih kanalih ter avtentikacijo in avtorizacijo podpisnikov (lekarniški farmacevt) s kvalificiranimi digitalnimi potrdili (2). V produkcijsko okolje je bil sistem eRecept implementiran v letu 2015 (3). Uporaba eRecepta se je na primarni ravni v celotni Sloveniji začela 2. 11. 2015 (3). Sistem je izjemno kompleksen, saj v njem poteka veliko različnih operacij, posledično pa nastajajo številna tveganja za težave ali nedelovanje sistema. 90 % vseh dejavnosti ob izdaji zdravil poteka oddaljeno na centralni komponenti eRecept in ne lokalno, zato se čas izdaje zdravil precej podaljša (2).

2.1.3 Digitalizacija delovnih procesov

2.1.3.1 Spremljanje pogojev shranjevanja

Digitalizacijo delovnih procesov v lekarni predstavlja uvedba sistema **elektronskega odčitavanja in spremljanja temperature v hladilnikih ter temperature in vlage v prostorih v realnem času.** Ta sistem nadomešča ročno odčitavanje ter vpisovanje v ustrezne obrazce. Samodejni prenos podatkov v aplikacijo omogoča pregled podatkov v tabelarični ali grafični obliki, analiziranje in pregled zgodovine, spremljanje in alarmiranje odklonov preko alarmov v lekarni in SMS-sporočil. To je predvsem pomembno za zagotavljanje kakovosti izdelkov in v primeru vračila zdravil, ki so v hladni verigi (2).

2.1.3.2 Robotski sistemi

Za optimizacijo dela strokovnih lekarniških delavcev in skladiščnih prostorov se v lekarne postopno nameščajo robotski sistemi (4). Osnovno enoto predstavlja regalno skladišče s po meri nastavljivimi policami na obeh straneh in z vmesnim prostorom, v katerem deluje ena ali več elektronsko vodenih robotskih rok, ki vnašajo, iznašajo ali prelagajo zdravila. Robotski sistem na zahtevo lekarniškega farmacevta dostavi izdelek neposredno na izdajno mesto. Načrtovan je individualno, prilagojen prostoru lekarne in njenim zmogljivostim. Skladiščenje ne poteka po klasičnem abecednem redu, temveč po kaotičnem načelu, pri čemer se pakiranja zlagajo glede na obstoječi prostor in velikost posamezne škatle (2, 4, 5). Dodatni moduli omogočajo tudi popolnoma avtomatiziran vnos zdravil, shranjevanje zdravil hladne verige, čiščenje polic … Prvi robotski sistem so v Sloveniji postavili leta 2007 v zasebni lekarni Špringer in leto kasneje še v javnem zavodu Lekarne Maribor. Po podatkih iz decembra 2019 so robotski sistemi prisotni v približno 11 % lekarn na primarnem nivoju (5).

Robotski sistem se lahko nadgradi tudi z **virtualnimi predstavitvenimi policami.** To so veliki zasloni na dotik, nameščeni v lekarniški oficini. Omogočajo sodobnejšo predstavitev in hitrejšo menjavo (aktualnih) izdelkov, z dostopom do digitaliziranih informacij zagotavljajo tudi podporo pri svetovanju in hkrati dostavijo želen izdelek iz robotskega sistema (2).

Robotski sistemi so avtomatizirali tudi **tehnični del izvedbe inventure**, kar predstavlja dodatno možnost izvajanja inventure poleg uporabe t. i. brezžičnih dlančnikov. Dodatna pridobitev je tudi sinhronizacija podatkov s podatki na centralnih strežnikih (2).

V številnih lekarnah je vpeljan **sistem elektronskega označevanja cen**, ki preko povezave s strežnikom samodejno spremeni podatke o posameznem izdelku (npr. ceno) na polici (2).

2.1.3.3 Preverjanje avtentičnosti zdravil

Na izdajnih mestih in določenih prevzemnih mestih so v letu 2014 v lekarnah zamenjali čitalnike črtne kode s **čitalniki 2D kode** (2). Razlog je bila evropska direktiva o dodatnem označevanju zdravil z 2D kodo, ki predstavlja edinstveno oznako zdravila. Februarja 2019 sta se začeli izvajati Delegirana uredba 2016/161 in Direktiva 2011/62/EU, ki nalagata članicam EU, da vzpostavijo sistem preverjanja avtentičnosti zdravil, ki ga izvedejo končni uporabniki v verigi preskrbe zdravila bolniku (2, 5). Dodeljevanje in označevanje edinstvene številke oz. oznake na posamezno enoto pakiranja izdelka iste vrste – **serializacija –** omogoča sledenje izdelku skozi celotno oskrbno verigo in prepreči, da bi bolniki dobili ponarejeno zdravilo (6). V ta namen ustanovljen Zavod za preverjanje avtentičnosti zdravil (ZAPAZ) skrbi za vzdrževanje sistema za pre-

verjanje avtentičnosti zdravil, informiranje in podporo uporabnikom ter izmenjavo podatkov s širšo evropsko mrežo arhivov oz. sistemov v vozlišču EU (6). Čitalniki 2D kode so vgrajeni tudi v robotski sistem.

2.1.4 Urejenost in dostop do internih podatkov

Zlasti v lekarnah, ki so združene v obliko javnega zavoda, se je pokazala potreba po vzpostavitvi **digitalnega dokumentacijskega središča – intranet.** Portali se med lekarnami in zavodi razlikujejo. Namen vseh pa je vzpostavitev sistema vodenja kakovosti z dostopom do internih informacij oz. navodil, ki nadomeščajo papirnate obrazce in racionalizirajo postopke (npr. odpoklici zdravil in ostalega blaga), omogočajo izmenjavo in shranjevanje podatkov v obliki poročil, zagotavljajo komunikacijo določenim skupinam ter omogočajo dostop do drugih informacij, ki so pomembne za delo v lekarni (npr. navodila za delo s programi in izmenjava izkušenj pri primerih bolnikov) (2, 7).

2.2 KOMUNIKACIJA Z UPORABNIKI

2.2.1 Digitalni dostop do informacij o lekarni ter do strokovnih nasvetov

Prve **spletne strani lekarn** oz. javnega zavoda so objavili konec prejšnjega tisočletja. Te omogočajo uporabniku lekarniških storitev digitalen dostop do osnovnih podatkov o lekarni (npr. poslovni čas in informacije o dežurni službi). Hkrati nekatere spletne strani **predstavljajo izdelke**, ki so dostopni brez recepta. Praviloma te spletne strani omogočajo tudi **dostop do strokovnih nasvetov**, kar lahko opredelimo kot digitalizacijo informacij na informativnih lističih in drugih gradivih, ki so bili in so v določeni meri še vedno na voljo obiskovalcem lekarn. Tudi na splošno informativne in promocijske vsebine v lekarnah vse pogosteje predstavljajo digitalno, na **digitalnih prikazovalnikih**. Tak način omogoča centralno vodenje informacij in hkrati prilagoditve posamezni enoti. Spletne strani lekarne praviloma omogočajo tudi **zastavljanje vprašanj preko posebnega spletnega obrazca**, ki je dodatna možnost dostopa do strokovnih in drugih informacij ter predstavlja prve začetke telefarmacije (8). V letu 2020 so v zavodu Lekarna Ljubljana kot prvi ponudili tudi možnost vzpostavitve **videokonferenčne povezave** z uporabnikom oz. bolnikom (9). To lahko označimo kot del telefarmacije, kot jo opredeljuje tudi Zakon o lekarniški dejavnosti iz leta 2016.

2.2.2 Digitalni dostop do izdelkov

Kasneje so kot del spletnih strani lekarn oz. javnih zavodov organizirali še **spletne lekarne.** Omogočajo prodajo zdravil z režimom izdaje brez recepta in drugih izdelkov preko medmrežja. Gre za uradne spletne lekarne, ki dobijo odločbo s strani Ministrstva za zdravje in morajo izpolnjevati pogoje, predpisane v Zakonu o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14) in Pravilniku o izdaji zdravil prek medmrežja (Uradni list RS, št. 87/15). Prva spletna lekarna v Sloveniji, Lekarna Nove poljane, je začela delovati decembra leta 2004.

2.2.3 Digitalizacija lekarniških svetovalnih storitev

V številnih lekarnah je svetovalni lekarniški storitvi, kot sta **osebna kartica zdravil** in **pregled uporabe zdravil**, mogoče izvesti s podporo dodatnih računalniških modulov, ki jih od leta 2011 razvijamo lekarniški farmacevti sami v sodelovanju s ponudniki IKT. V nekaterih lekarnah uporabljajo tudi dodaten računalniški modul za storitev **farmakoterapijski pregled.** Načrtujemo tudi razvoj digitalnega dostopa uporabnika in med zdravstvenimi delavci.

2.3 PRIDOBITEV INFORMACIJ, ZNANJA IN KOMPETENC

Delo v lekarni in spremembe na področju zdravljenja z zdravili ter uporabe izdelkov za podporo zdravljenja in ohranitev zdravja, nenazadnje tudi Kodeks lekarniške deontologije, zahtevajo od farmacevtskih strokovnih delavcev dober dostop do informacij o zdravilih in drugih izdelkov, smernic in drugih novosti na področju zdravljenja z zdravili.

2.3.1 Digitalizacija podatkov o zdravilih

V veliko pomoč pri iskanju informacij predstavlja digitalizacija podatkov o zdravilih, najprej na CD-nosilcih in kasneje kot on-line podatkovne baze. Slovenska uradna **podatkovna baza zdravil** je že od vsega začetka prosto dostopna. Najprej kot Baza podatkov o zdravilih (www.bpz.si), od 2012 pa kot Centralna baza zdravil (www. cbz.si), Omogoča elektronski dostop do dveh glavnih dokumentov o zdravilih v slovenskem jeziku: Temeljne značilnosti zdravila in Navodilo za uporabo zdravila, kar je bilo v preteklosti v lekarnah na voljo kot k zdravilu priloženo navodilo za uporabo in v obliki t. i. kartic zdravil. V zadnjem desetletju vključuje tudi številne vnaprej pripravljene sezname, integrirane v LIS. Podobno je organizirana tudi Evropska baza o zdravilih (www.ema.europa.eu).

Spletna orodja za pomoč pri strokovnem odločanju

V veliko pomoč je dostop do **spletnih orodij za pregled in oceno interakcij** (npr. Lexicomp.com in Drugs.com)

ter drugih spletnih pripomočkov. Spletna orodja, vključena tudi v LIS, omogočajo oceno interakcije in svetovanje že ob sami izdaji zdravil. Z uporabo in pridobivanjem izkušenj smo lekarniški farmacevti začeli v začetku tega tisočletja. Kmalu smo ugotovili, da se je potrebno zavedati dejstva, da ta orodja ne nadomestijo človeških odločitev ter da je potrebno kritično ovrednotiti ugotovitev orodja pred končno odločitvijo o intervenciji pri posameznem bolniku (10). Podobno kot v drugih državah se uporaba teh orodij v praksi celo zmanjšuje zaradi preštevilnih opozoril, ki jih je pri izdaji zdravil težko klinično ovrednotiti (11).

2.3.2 Digitalni dostop do strokovnih vsebin

Pri iskanju informacij o zdravilih in novostih na področju zdravljenja so v lekarni v veliko pomoč tudi smernice in priporočila, objavljeni na spletnih straneh domačih in tujih stanovskih in drugih združenj (Lekarniška zbornica Slovenije, Slovensko farmacevtsko društvo), podatkovne baze z dostopom do znanstvenih in strokovnih člankov (npr. PubMed), tuje podatkovne baze o zdravilih, ki so bile v preteklosti na voljo najprej v obliki tiskanih knjig, kasneje digitalizirane v CD-obliki, danes pa tudi v obliki podatkovne baze, praviloma s plačljivim dostopom (npr. Martindale in UpToDate).

Poleg klasičnih izobraževanj v obliki srečanj in simpozijev so v zadnjih letih na voljo tudi spletni portali za izobraževanje (npr. Farmapro in Doctrina) ter številna druga spletna izobraževanja, ki jih organizirajo strokovna združenja in tudi proizvajalci izdelkov.

2.4 KOMUNIKACIJA MED ZDRAVSTVENIMI DELAVCI

Klasični komunikaciji lekarniških farmacevtov z drugimi farmacevti (iz bolnišnic, agencije za zdravila, farmacevtske industrije …) in drugimi zdravstvenimi delavci, zlasti z zdravniki, preko telefona se je pridružila še **digitalna komunikacija z uporabo elektronskih sporočil.**

Pomemben kanal obojestranskega komuniciranja med lekarniškimi farmacevti in zdravniki predstavlja **neposredna povezava med LIS za izdajo in zdravnikovim programom za predpis zdravila**. Omogoča prenos informacij o posameznem bolniku, a je še premalo izkoriščen.

Posebnost v digitalni komunikaciji predstavlja prenos neodvisnih strokovnih informacij med lekarniškimi farmacevti in zdravniki v obliki obvestila Farmacevt zdravniku, ki ga periodično pripravljajo v Gorenjskih lekarnah in predstavlja nadgradnjo zaščitenih spletnih strani za strokovno javnost, ki so na njihovi spletni strani postavljene že od postavitve prve spletne strani v letu 1999 (12). Novo možnost digitalnega sodelovanja med zdravnikom in lekarniškim farmacevtom predstavljajo različne **spletne platforme** (npr. SRC InfonetTelepharma in Juliet-rose), ki nudijo tudi varen kanal za prenos informacij o bolniku in bodo v uporabi zlasti v prihodnosti.

3 DIGITALNA PREOBRAZBA V PRIHODNOSTI

Prihodnost lekarniške dejavnosti je težko napovedati. Evropsko združenje lekarniških farmacevtov (PGEU), kraljevo farmacevtsko društvo Velike Britanije (RPS) in ameriško združenje farmacevtov zdravstvenega sistema (ASHP) v vizijah prihodnosti poudarjajo pomen k bolniku/uporabniku usmerjene medicine, aktivnejšo vključitev lekarniških farmacevtov v zdravstvene time, aktivno sodelovanje pri zagotavljanju brezšivne skrbi ob prehajanju med različnimi nivoji zdravstva … Pomemben del vizij in načrtov se nanaša na nadaljnjo integracijo naprednih IKT in digitalnih zdravstvenih rešitev v naše delo, predvsem na področju svetovanja in izvajanja (farmacevtske) skrbi za bolnika, promocije (javnega) zdravja in interpretacije podatkov, pridobljenih s strani pametnih telefonov ter drugih pametnih naprav (13, 14, 15). Rdeča nit je optimizacija obstoječih delovnih procesov s pomočjo naprednih tehnoloških rešitev, umetne inteligence in pretvorbe ogromne količine podatkov v »smart data«. Pridobljeni čas lekarniški farmacevti namenimo razvoju storitev, ki uporabniku nudijo dodano vrednost in lahko pomembno vplivajo na zdravstvene izide in kakovost življenja. Stremimo k viziji, kjer digitalne rešitve dopolnjujejo in nadgrajujejo, vsekakor pa ne zamenjujejo naše vloge (16). Lekarništvo se kot celotna krovna panoga razvija hitreje kot kadar koli prej, sledi toku in novim odkritjem znanosti ter se prilagaja vedno večjim pričakovanjem, zahtevam in željam naših uporabnikov. Implementacija novih tehnologij, lekarniških storitev, digitalizacija delovnih procesov in drugih aspektov našega dela je ključna, da so in bodo lekarne in lekarniški farmacevti na visokem nivoju in nudijo širok nabor storitev svojim uporabnikom (2).

Digitalizacija bo v prihodnosti vpeta v celoten razvoj in evolucijo lekarn, pri čemer pa bodo ključna sledeča področja:

- razvoj IKT-lekarn;
- komunikacija z uporabniki (pacienti in laična javnost);
- komunikacija med zdravstvenimi delavci;
- pridobitev novih kompetenc zaposlenih.

Vsa ta področja se med seboj prepletajo in prekrivajo, tudi na splošno z razvojem digitalizacije zdravstva (17), zato je potrebno poskrbeti, da se bodo vsa ustrezno razvijala in nadgrajevala.

3.1 RAZVOJ INFORMACIJO-KOMUNIKACIJSKE TEHNOLOGIJE LEKARN

Na tem področju je izrednega pomena usklajen razvoj IKT in znanja zaposlenih za uporabo novih tehnologij. Zaradi proaktivnega pristopa lekarn do IKT v preteklosti in sedanjosti so lekarne na primarni ravni odlično umeščene za razvoj, testiranje in implementacijo novih tehnologij v prakso (16). Lekarne prihodnosti bodo drugačne kot danes, digitalna preobrazba bo za seboj potegnila tudi **vizualno preobrazbo lekarne**, ki bo najverjetneje postala bolj futuristična, odprta in udobna. Pečat novih IKT bo povsod, veliki ekrani za prikaz in svetovanje, tablice za osebno svetovanje na izdajnem mestu, samostojni terminali oz. ločeni separeji, kjer si bodo lahko uporabniki s pomočjo umetne inteligence odgovorili na vprašanja, pregledali podatke o izdelkih in storitvah v aplikacijah za ohranjevanje zdravja … Ločen prostor za svetovanje bo udoben, prijeten in bo omogočal optimalno izvedbo svetovanj ob ustrezni digitalni podpori.

Robotski sistemi v lekarnah bodo skrbeli za shranjevanje in prinos zdravil na izdajno mesto in omogočili, da bodo farmacevtski strokovni delavci več časa posvetili svetovanju. Tudi **priprava individualiziranih terapij** bo najverjetneje avtomatizirana in robotizirana. Izjemen preboj na tem področju bi lahko prinesla implementacija 3D tiskalnikov v delo lekarne. 3D tiskanje zdravil bi lahko postalo izjemno pomembno pri pripravi individualnih odmerkov za male otroke in pri polifarmakoterapiji bolnikov, kjer je sodelovanje pri zdravljenju z zdravili slabo (16). LIS bo visoko dovršen in sofisticiran IT-sistem z visoko razvito umetno inteligenco in številnimi vgrajenimi komponentami, ki bodo zaposlenim omogočili učinkovito, hitro in kvalitetno opravljanje delovnih procesov. Klasična lekarniška dokumentacija se bo prenesla v digitalno obliko in pripomogla k boljši skrbi za okolje, dostopu do podatkov ter nenazadnje k boljši izkoriščenosti prostora. Lekarne bodo povečale vložek v znanje in izobraževanje zaposlenih, saj uvedba novih tehnologij in ogromna količina zbranih podatkov s strani pametnih naprav brez pretvorbe tega v informacije z dodano vrednostjo za pacienta ne pomeni ničesar. V primeru dodelitve novih kompetenc lekarniškim farmacevtom s strani pristojnih inštitucij, bo potreben tudi večji dostop do elektronske zdravstvene kartoteke bolnika za namene izvajanja našega dela. Pri tem bo izjemnega pomena ustrezna **informacijska varnost** ter skrb za kakovostno zaščito podatkov. Pri tem bi lahko pomembno vlogo odigrala tehnologija veriženja blokov, če bo to mogoče glede na razvoj in prilagoditev tehnologije in zakonodajne zahteve (13, 14, 16).

3.2 KOMUNIKACIJA Z UPORABNIKI

Danes sta medicina in farmacija osredotočeni na končnega uporabnika, govorimo o t. i. »k bolniku usmerjeni medicini«. Bolnik je v središču in je skupaj z zdravstvenimi delavci soodgovoren za svoje zdravje. Komunikacija z bolniki in drugimi uporabniki naših storitev je izjemnega pomena, pri čemer imamo že danes ogromno možnosti kakšen komunikacijski kanal izbrati. Velika prednost lekarniških farmacevtov je dostopnost, saj smo najlažje dostopni strokovnjaki na področju zdravstva. Dostopnost lahko ohranimo in še nadgradimo tako, da ponudimo način komunikacije, prilagojen uporabnikom. To pa bomo dosegli z nadaljnjo digitalizacijo lekarniških storitev.

Digitalizacija na področju ponudbe zajema področje spletnih lekarn, promocije in aktivnosti lekarn na spletnih mestih preko **digitalnega marketinga**, novih komunikacijskih kanalov in novih načinov dostave izbranih produktov in storitev. Ljudje so vedno bolj ozaveščeni in se želijo o zdravilih in prehranskih dopolnilih podučiti in jih proučiti, zato jim je potrebno ponuditi več možnosti na tem področju. Ključno za uporabnika bo to, da bodo klasični opisi in informacije nadgrajeni z **vizualnimi prikazi in hologrami.** Na spletni strani lekarne in/ali v spletni lekarni bo uporabniku pomagal virtualni osebni asistent »farmbot« oz. lekarniški »chat bot«, ki bo odgovarjal na enostavna vprašanja in mu bo pomagal pri reševanju lažjih zdravstvenih težav, pravilnem jemanju zdravil, izbiri primernih izdelkov pri samozdravljenju oz. izdelkih za dobro počutje ... Dostopen bo 24 ur na dan in sedem dni v tednu in bo lahko opravil osnovno zdravstveno triažo in uporabniku priporočil nadaljnje ukrepanje (16). V kolikor bo uporabnik želel, bo lahko preko »farmbota« vzpostavil stik z izbrano lekarno in se dogovoril za video posvet z lekarniškim farmacevtom ali obisk lekarne.

Leto 2020 je jasno pokazalo, kako pomembno je, da se v različnih primerih, ki onemogočajo ali otežujejo osebne stike, vzpostavijo alternativne možnosti obiska lekarne in posveta v živo. **Telefarmacija** bo glede na hiter razvoj in dostopnost opreme za izvedbo ter vedno boljše informa-

cijske pismenosti ljudi, zagotovo postala pomemben del našega dela. Ključna prednost telefarmacije in telemedicine je možnost dostopa do kakovostnih zdravstvenih in farmacevtskih storitev ne glede na lokacijo, stanje pacienta, razmere in druge dejavnike, ki lahko onemogočijo obisk lekarne in posvet v živo. Trenutno obsega videokonferenčni pogovor lekarniškega farmacevta s pacientom preko ene izmed za to namenjenih aplikacij (9). Že čez nekaj let bo mogoče sliko zamenjal hologram lekarniškega farmacevta, ki bo s pomočjo drugih orodij uporabniku razložil uporabo zdravil, pomagal pri interpretaciji neželenih učinkov zdravil in odgovarjal na vprašanja uporabnikov.

3.3 PRIDOBITEV INFORMACIJ, ZNANJA IN KOMPETENC

Kompetence zaposlenih se bodo zaradi digitalizacije in avtomatizacije delovnih procesov spremenile in prilagodile. Poudarek bo na individualnem razvoju in karierni poti posameznika, kar bo omogočilo optimalen osebnostni in profesionalni razvoj, obenem pa celostno izvajanje farmacevtske skrbi in oskrbe uporabnika. Ena izmed novih kompetenc, ki jo bo potrebno razviti, je **digitalna farmacevtska pismenost** in pomeni strokovno odličnost lekarniškega farmacevta na področju **digitalnih zdravstvenih tehnologij** ter njihovo uporabo za doseganje izboljšanja izidov zdravljenja bolnika in izvajanja farmacevtskih intervencij. Zajema razvoj, oceno, presojo in uporabo digitalnih zdravstvenih tehnologij in preko njih zbranih podatkov za optimizacijo terapije, svetovanje uporabniku glede uporabe teh tehnologij in interpretacije njihovih podatkov, analizo pridobljenih podatkov pri bolniku in širši populaciji ter uporabo teh podatkov za optimiziranje farmacevtske skrbi oz. storitev za paciente (16).

Smernice oz. viziji PGEU in *Practice Advancement Initiative* (PAI) za leto 2030 poudarjajo pomen **dostopa lekarniškega farmacevta do celotne elektronske zdravstvene dokumentacije bolnika.** To bi lekarniškemu farmacevtu omogočilo izvajanje celostnega pregleda zdravljenja bolnika in priprave predlogov za optimizacijo/individualizacijo terapije bolnika. Lekarniški farmacevti smo na podlagi znanja o zdravilih in dobrega splošnega poznavanja medicine odlično umeščeni, da poskrbimo za optimizacijo zdravljenja z zdravili, kar bo vodilo do boljših kliničnih izidov in privedlo do znižanja stroškov zdravstva zaradi neželenih učinkov zdravil (13, 14).

3.4 KOMUNIKACIJA MED ZDRAVSTVENIMI DELAVCI

Sodelovanje in komunikacija med vsemi člani zdravstvenega tima sta izjemnega pomena za dobro in učinkovito izvajanje k bolniku usmerjene medicine, s ciljem doseganja optimalnih terapevtskih izidov in opolnomočenja bolnika v skrbi za svoje zdravje. Sodelovanje se spreminja v koraku s časom in novimi možnostmi, ki jih prinaša digitalizacija (13, 14). V prihodnosti bo videokonferenca nadomestila telefonski klic ali obisk, ko bo potreben celovitejši posvet oz. obravnava. Če pogledamo še naprej, nas mogoče čaka obdobje, ko bodo zdravnik, lekarniški farmacevt in bolnik vstopili v **virtualno sobo** s svojimi avatarji in ob pomoči naprednih tehnologij in programov skupaj optimizirali terapijo, reševali bolnikove težave in ga opolnomočili v skrbi za lastno zdravje. Glavno priložnost na tem področju predstavlja povezovanje s primarnim zdravstvom, saj je na tem nivoju največ priložnosti za vključitev lekarniškega farmacevta v zdravstveni tim in je potencial za naš doprinos največji. Številne raziskave kažejo, da je glavna vloga farmacevta v timu predvsem pri izboljšanju sodelovanja pri zdravljenju z zdravili in posledično tudi kliničnih izidov zdravljenja (13).

Veliko možnosti se ponuja tudi na področju **medsebojnega izobraževanja**, ki bi omogočalo boljši prenos znanja med strokovnjaki in njihovo močnejše povezovanje. Ob pomenu komunikacije z drugimi ne smemo pozabiti na nas, farmacevte. Klinični in bolnišnični farmacevti so izjemen vir znanja na svojih področjih, izkušeni v komunikaciji z zdravniki in dostopanju ter selekcioniranju relevantnih podatkov iz zdravstvene kartoteke. Če se bodo spremenili kompetence lekarniškega farmacevta in dostop do elektronske medicinske dokumentacije bolnika za lekarniškega farmacevta, so klinični in bolnišnični farmacevti prvi, ki nam lahko priskočijo na pomoč s svojim znanjem in izkušnjami. Novi zakon o lekarniški dejavnosti je leta 2016 definiral tudi področje **zagotavljanja brezšivne skrbi** na področju preskrbe z zdravili ob prehajanju bolnikov med različnimi nivoji zdravstva. Zakon izvajalce lekarniške dejavnosti na vseh nivojih obvezuje, da zagotovijo ustrezno izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri bolniku, kar omogoča učinkovito usklajevanje zdravljenja z zdravili in varno zdravljenje bolnika ob sprejemih in po odpustih iz bolnišnice. Naš skupni cilj je nadgradnja izvajanja farmacevtske skrbi na vseh nivojih zdravstvene dejavnosti in implementacija brezšivne skrbi v prakso.

Tudi lekarniški farmacevti bomo imeli možnost izboljšati medsebojno sodelovanje. Prenos znanja, izkušenj in težav,

s katerimi se srečujemo ob delu, bo pomemben dejavnik tudi na področju digitalizacije.

4 SKLEP

Lekarniški farmacevti imamo številne izkušnje z digitalizacijo, v preteklosti največ na področju informatizacije poslovnih procesov, v današnjem času pa tudi že s področji našega delovanja na daljavo. Nove tehnologije na področju IKT in robotike omogočajo številne možnosti nadaljnjega razvoja tako za optimizacijo dela v lekarni kot za pomoč bolnikom pri upravljanju s svojim zdravjem in zdravili. Velik izziv pri tem je vzpostavljanje »varnih poti« z zagotavljanjem varovanja občutljivih osebnih podatkov. Sistemi morajo biti razviti tako, da olajšajo delo zlasti pri izdaji zdravil in svetovanju o njihovi pravilni in ravni uporabi. Pri razvoju tehnoloških rešitev za uporabnika moramo imeti v mislih tudi najranljivejše skupine, ki morda ne bodo mogle slediti razvoju tehnologije.

V prihodnosti nas čakajo številni izzivi pri našem delu, nove digitalne zdravstvene tehnologije bodo spremenile naše delo in nam ponudile nadaljnje možnosti razvoja stroke. Implementacija bo pogosto težka, vendar lahko s premišljenimi koraki, veliko volje in sodelovanja ter kančkom drznosti prevzamemo še pomembnejšo vlogo v zdravstvenem sistemu ter s skupnimi močmi zagotovimo ljudem boljši jutri.

5 LITERATURA

1. *Gaber N. Proces digitalizacije v podjetju, Diplomsko delo, 2018*
2. *Škerjanc Kosirnik B., Rakovec R. 70 let Gorenjskih lekarn, 2018: 81-95*
3. *eRecept. https://www.nijz.si/sl/erecept-0. Dostop: januar 2021*
4. *Rakuša J. Robotizacija v javnih lekarnah. Farm Vestn 2014; 65: 198–199.*
5. *Pustoslemšek P. Izkušnje z robotskim pristopom pri izdaji zdravil. 100 let bolnišnične lekarne UKC Maribor: 1919-2019. Zbornik.*
6. *Nacionalni sistem za zagotavljanje avtentičnosti in varnosti zdravil (NMVS). https://www.zapaz.si/nacionalni-sistem-za-verifikacijo/nmvs/ Dostop: januar 2021*
7. *Pisk N. Primeri bolnikov – dejavnost farmakoinformativne službe v Gorenjskih lekarnah. Lekarništvo 3/2014: 5-7.*
8. *Pisk N. e-posvet s farmacevtom. Lekarništvo 1-2012: 45-46.*
9. *Balaban M. Telefarmacija, Lekarništvo 4-2020: 67–68.*
10. *Vasle A., Landekar N., Mrhar A. Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili, Farm. Vestn. 2014, 65: 240-246.*
11. *Phansalkar S, Zachariah M, Seidling HM, et al. Evaluation of medication alerts in electronic health records for compliance with human factors principles. J Am Med Inform Assoc 2014; 21: e332–e340*
12. *Koder B., Pisk N. , Rakovec R. Farmacevt zdravniku – predstavitev projekta Gorenjskih lekarn. Farm vestn 2012; 63, 255–258.*
13. *PGEU (Pharmacetutical Group of EU): Pharmacy 2030: A Vision for Community Pharmacy in Europe, 2019 (povezava https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/04/Pharmacy-2030_-A-Vision-for-Community-Pharmacy-in-Europe.pdf. Dostop: januar 2021.*
14. *ASHP (American society for health-system pharmacists): ASHP Practice Advancement Initiative 2030: New recommendations for advancing pharmacy practice in health systems, Am Jour Health-Syst pharm, vol 77 (113-121), 2020.*
15. *RPS (Royal Pharmaceutical society): Now or never: Shaping pharmacy for the future: The Report of the Commission on future models of care delivered through pharmacy; November 2013. https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Publications/Now%20or%20Never%20-%20Report.pdf. Dostop: januar 2021.*
16. *Rijcken ed: Pharmaceutical care in digital revolution:Insights towards circular innovation; Academic press, 2019: 44-54, 67-74,121-146,157-164,181-191,229-237, 259-271.*
17. *WHO Classification of Digital Health Interventions. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260480/WHO-RHR-18.06-eng.pdf. Dostop: januar 2021.*

DIGITALNA PREOBRAZBA V LEKARNIŠKI DEJAVNOSTI Z VIDIKA BOLNIŠNIČNIH LEKARN

DIGITAL TRANSFORMATION IN HOSPITAL PHARMACIES

AVTOR / AUTHOR:
Tomislav Laptoš, mag. farm., spec.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tomi.laptos@kclj.si

POVZETEK

Delo bolnišničnih farmacevtov je v skladu s celotno obravnavo vedno bolj usmerjeno k bolniku. Za ustrezno izvedbo kognitivnih storitev je zato ključno, da so farmacevtu na voljo ustrezni podatki, vključno s predpisano terapijo, laboratorijskimi izvidi in medicinsko dokumentacijo znotraj in izven bolnišnice. Slednje omogoča sodobna informacijska tehnologija, predvsem z ustreznimi šifranti podprt sistem za elektronsko bolnišnično predpisovanje zdravil. Informacijska tehnologija omogoča, da določene procese, tako administrativne kot tehnološke, kot je npr. priprava parenteralnih zdravil, izvajamo brez potrebnega časovnega vložka bolnišničnih farmacevtov. Podobno velja za vidike racionalnega poslovanja, beleženja porabe specifičnih zdravil ali pripravo javnih razpisov. Čeprav digitalizacija terja velike finančne vložke, je pravi korak na poti do racionalnega poslovanja in vitkih procesov v bolnišnicah. Kljub temu, da bodo slovenske bolnišnice leta 2023 zakonsko zavezane izvajati kognitivne storitve in brezšivno skrb, kar terja informacijsko podporo, trenutno stanje kaže slabo informacijsko opremljenost.

KLJUČNE BESEDE:
avtomatizacija, brezšivna skrb, digitalizacija, klinični informacijski sistemi, šifrant zdravil

ABSTRACT

The work of a hospital pharmacist has become even more focused on the patient. Therefore, hospital pharmacists require relevant data, including prescribed medications, laboratory results and medical documentation within or outside the hospital to perform cognitive services. That can be achieved using up-to-date medical information technology, including electronic prescribing systems based on appropriate medicines repositories. Information technology enables certain administrative and technological tasks, including preparation of parenteral medications, to be automised and hence doesn't require additional attention of hospital pharmacists. The same is applicable for stock management and billing or preparation of tenders. Even though digitalisation requires substantial initial financial investments it is most likely a steppingstone to sound fi-

1 UVOD

Delo v bolnišničnih lekarnah sledi trendu digitalizacije in informatizacije celotne družbe. Sodoben način dela zahteva, da so procesi podprti z ustreznimi vhodnimi in izhodnimi podatki, v veljavi so tudi vedno strožje regulatorne zahteve, ki za določena zdravila že terjajo sledljivost po seriji pri aplikaciji bolniku (1). Dodatne zahteve postavljajo tudi plačniki, kot to velja za draga bolnišnična zdravila (2). Področje preskrbe z zdravili, kjer je poudarek na sledljivosti, so kot

nancial management and lean processes in hospitals. Unfortunately, current situation in Slovenian hospitals that in 2023 will be required to provide seamless care, is far from optimal in the field of medical informatics.

KEY WORDS:
automatization, clinical information system, digital transformation, medication repository, seamless care

ključno navedle tudi zunanje akreditacijske skupine, ki so v preteklih letih izvajale presoje slovenskih bolnišnic (3).
Delovni procesi, kjer je ključna uporaba informacijskih tehnologij (IT), vključujejo med drugim procese preskrbe z zdravili in medicinskimi pripomočki, vodenje priprave magistralnih in galenskih zdravil, beleženje porabe posebnih skupin zdravil (npr. draga bolnišnična zdravila in protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem), farmakovigilanco, dostop do podatkovnih baz in bolnikovih podatkov v kliničnih informacijskih sistemih. Poleg tega obstajajo za posamično bolnišnico specifični procesi, ki bi jih bilo smiselno podpreti z ustrezno IT, kot sta npr. upravljanje z zdravili iz interventnega uvoza (4) in vodenje dokumentacije (standardni operativni postopki, interna navodila, klinične poti in podobno). Nenazadnje ustrezna IT, ki omogoča, da je farmacevtu vedno na voljo ustrezen in ažuren podatek o bolnikovem stanju ali predpisani farmakoterapiji, omogoča tudi kakovostno in vitko izvajanje kognitivnih storitev (5, 6). Tako zagotovimo, da farmacevt opravlja svoje primarno strokovno delo brez nepotrebnih motenj.
V prihodnosti bo verjetno nujna širša uporaba bolnišničnega elektronskega predpisovanja zdravil, kar bo glede na izkušnje obstoječih uporabnikov pomenilo potrebo po uvedbi bolnišnični uporabi prilagojenega šifranta zdravil, najverjetneje na nacionalnem nivoju.

2 TRENUTNO STANJE INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE V SLOVENSKIH BOLNIŠNIČNIH LEKARNAH

V januarju 2021 smo izvedli anketo med vodji slovenskih bolnišničnih lekarn. Vabila smo poslali vsem 26 bolnišničnim lekarnam. V roku se jih je odzvalo 16, razlog za slabši odziv pa verjetno lahko pripišemo povečani obremenitvi zaradi epidemije, kjer bolnišnice prevzemajo dodatne naloge, povezane tako z oskrbo bolnikov kot izvedbo cepljenja.
Večina slovenskih bolnišničnih lekarn, ki so se odzvale, uporablja vsaj en klinični informacijski sistem (za dostop do bolnikove dokumentacije, laboratorijskih izvidov ali predpisane terapije) in sistem za materialno poslovanje (14 od 16 bolnišnic). 11 bolnišnic uporablja sistem za vodenje priprave magistralnih in galenskih zdravil, sistem za poročanje zapletov, povezanih z zdravili, in interni dokumentacijski sistem. Sistema za izdajo zdravil iz interventnega uvoza in beleženje porabe dragih bolnišničnih zdravil uporabljajo v devetih bolnišnicah, medtem ko imajo sistem za beleženje porabe protimikrobnih zdravil in podporo terapevtskemu spremljanju koncentracij učinkovin v manj kot polovici bolnišnic, ki so odgovorile. Ena bolnišnica uporablja celostno rešitev, ki zajema vse funkcionalnosti, navedene zgoraj. Dostop do kliničnih podatkovnih baz imajo v 13 bolnišnicah, ki so odgovorile.
Zanimivo je, da ena bolnišnica uporablja dva klinična informacijska sistema, kar tri pa tri ali več, 11 bolnišnic uporablja samo en KIS. Težave, ki lahko nastanejo pri uporabi več informacijskih rešitev za isti namen, so dodatne potrebe po prenosu podatkov, obremenitev kadra, ki se mora naučiti uporabljati več rešitev, in kompleksnejše vzdrževanje (6).
Slovenske bolnišnice v prihodnosti sicer ne predvidevajo večjih nakupov ali posodobitev informacijskih rešitev. Največ investicij je predvidenih pri sistemih za materialno poslovanje ter beleženju porabe protimikrobnih zdravil z omejenim režimom predpisovanja in dragih bolnišničnih zdravil.

2.1 ELEKTRONSKO BOLNIŠNIČNO PREDPISOVANJE ZDRAVIL

Elektronsko bolnišnično predpisovanje zdravil je podprto v osmih od 14 bolnišnic, ki so odgovorile, pri treh nameravajo rešitev pridobiti v kratkem, v ostalih treh pa nakup omenjene rešitve ni predviden v bližnji prihodnosti. Med osmimi bolnišnicami, kjer imajo podprto elektronsko predpisovanje, le to na vseh kliničnih oddelkih uporabljajo samo pri četrtini, pri ostalih pa elektronsko bolnišnično predpisovanje uporablja zgolj del oddelkov.
V bolnišnicah, kjer elektronsko bolnišnično predpisovanje že uporabljajo, največje prednosti vidijo v večji preglednosti in čitljivosti, sledljivosti podatkov, varnosti za bolnika, lažjemu dostopu do informacij, ki so dostopne istočasno različnim profilom ter zaradi odsotnosti papirne dokumentacije manjši možnosti prenosa okužb. Med slabostmi pa navajajo (vsaj na začetku) podaljšan čas za predpis zdravil, zahteve po zmogljivejši strojni opremi, tveganje za izpad

sistema, zahtevno vzdrževanje šifrantov, nerealna pričakovanja uporabnikov, kaj sistem dejansko omogoča, in odpor zaposlenih do uporabe.

Podobna pričakovanja so navedli v bolnišnicah, ki bodo sistem v kratkem uvedle, in sicer: večja dostopnost podatkov, zmanjšanje napak zaradi uporabe strukturiranih podatkov ter sledljivost. Opozorili pa so na visoke zagonske stroške, tveganje, da se napake pojavijo v drugih korakih, in potrebo po izobraževanju kadra.

Bolnišnice, ki elektronskega sistema ne uporabljajo in ga verjetno tudi v prihodnosti ne bodo, vidijo največ prednosti v sledljivosti uporabe zdravil, preprečevanju napak pri odmerjanju, hitrejših procesih naročanja z manj administrativnega dela in boljšem usmerjanju predpisovalcev, katera zdravila so dejansko na voljo v bolnišnici. Med slabostmi naštevajo preveliko zanašanje na protokole brez dodatne ocene, slabo informacijsko pismenost, strojne zahteve in neurejene šifrante.

Rezultati ankete se skladajo z izkušnjami, ki jih imamo z uporabo elektronskega bolnišničnega predpisovanja v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC Ljubljana). Uvedba pomeni dodatno varnost, dostopnost in sledljivost podatkov, vendar zahteva velike začetne stroške in za vitko delovanje povezovanje z ustreznimi podatkovnimi bazami.

Med slednjimi so uporabniki največkrat izpostavili prav šifrant zdravil. Samo povezanost rešitev z ažurnim šifrantom zdravil in poslovnim informacijskim sistemom lahko prepreči nejevoljo zaradi včasih nerealnih pričakovanj, kaj sistem omogoča. Predpisovalec ima recimo ob ustrezni povezanosti na voljo za predpis samo tista zdravila, ki so trenutno na voljo v bolnišnici ali celo na oddelku.

2.2 POVEZANOST INFORMACIJSKIH REŠITEV

Anketiranci so ocenjevali tudi povezanost informacijskih rešitev med sabo. Procesi, ki so vezani na bolnika (izdaja ali priprava zdravila), pogosto vključujejo različne informacijske rešitve, ki vsebujejo tej rešitvi lastne podatke (recimo rok in serija zdravila iz sistema za materialno poslovanje, črtna koda iz šifranta zdravil, laboratorijske vrednosti iz laboratorijskega informacijskega sistema in podobno).

Kot ustrezna povezanost z vidika toka dela je bila definirana tista, kjer je število ročnih vnosov za dokončanje procesa takšno, da ne moti toka dela, kot deloma ustrezno tista, kjer ročni vnosi deloma motijo tok dela, kot neustrezna pa tista, kjer je večino podatkov potrebno vnesti ročno. Rezultati so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Ocena povezanosti informacijskih sistemov.
Table 1: Evaluation of connectivity between various hospital IT solutions.

	Število bolnišnic			
	Ustrezna	Deloma ustrezna	Neustrezna	Bolnišnica rešitve ne uporablja
Klinični informacijski sistem	5	6	1	0
Sistem za materialno poslovanje	4	7	1	0
Sistem za vodenje priprave magistralnih in galenskih zdravil	4	5	1	2
Sistem za beleženje porabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem	1	2	5	4
Sistem za beleženje porabe posebnih skupin zdravil	2	3	4	3
Sistem za poročanje zapletov, povezanih z zdravili	3	6	2	1
Podpora terapevtskega spremljanja koncentracij učinkovin (TDM)	2	2	2	6
Interni dokumentacijski sistem z iskalnikom	4	3	4	1

2.3 IZBOLJŠAVE NA PODROČJU INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE ZA PODPORO DELA BOLNIŠNIČNIH FARMACEVTOV

Anketiranci so ocenili prednostne izboljšave na področju informacijskega sistema v bolnišnici in na nacionalnem nivoju. Med nujnimi izboljšavami na nivoju bolnišnice so ocenili prenovo informacijskega sistema lekarne z vidika poslovanja in poročanja, sledljivost in poročanje po posamičnem bolniku (vključno z elektronskim predpisovanjem), vodenje zalog po oddelkih in uvedbo popolnega brezpapirnega poslovanja.

Na nacionalnem nivoju bolnišnice, ki so se odzvale, pričakujejo poenotenje informacijskega sistema, kar bo omogočalo tudi pripravo analiz na nivoju države, posodobitev poslovanja z uporabo avtomatiziranih rešitev in uvedbo nacionalnega šifranta za potrebe elektronskega predpisovanja v bolnišnicah.

3 IZZIVI ZA PRIHODNOST

Storitve, ki jih izvajamo farmacevti v bolnišničnih lekarnah, zahtevajo uporabo različnih informacijskih sistemov za zagotavljanje učinkovite, kakovostne in varne uporabe zdravil pri hospitaliziranih bolnikih. V skladu s Pravilnikom o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni, ki za navedeno področje stopi v veljavo s 1. januarjem 2023, bomo morali v večji meri izvajati tudi storitve brezšivne skrbi ob sprejemu pacienta v obravnavo na sekundarni ali terciarni ravni zdravstvene dejavnosti. Ta se izvaja s pregledom terapije z zdravili in drugimi izdelki za podporo zdravljenja in ohranitev zdravja, ki jih je pacient prejemal pred sprejemom v bolnišnico. Pravilnik definira tudi dejavnost klinične farmacije, ki jo na sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti izvajamo ob sprejemu pacienta v bolnišnico, v času zdravstvene obravnave pacienta na oddelku bolnišnice in ob zaključku bolnišnične obravnave pacienta z namenom zagotavljanja ustreznega zdravljenja z zdravili (7).

Za kakovostno oskrbo bolnika je potrebna ustrezna informacijska podpora, ki zagotavlja vitke procese dela, dostop do ustreznih podatkov, povezanost s podatkovnimi bazami na nacionalnem nivoju (kot je npr. dokumentacija v okviru eZdravja) in tujimi strokovnimi bazami znanja ter glede na usmeritve prej navedenega pravilnika ustrezno obravnavo bolnika ob odpustu iz bolnišnice. Glede na izkušnje iz slovenskih bolnišnic stanje informacijske tehnologije ni optimalno in terja korenito posodobitev. V slovenskih bolnišnicah je informacijska podpora procesom, ki odpravljajo časovno zamudno pridobivanje podatkov, še toliko bolj pomembna, saj je glede na raziskavo EAHP (podatki veljajo za 2010) v bolnišnicah povprečno zaposlen manj kot en magister farmacije na 100 bolnišničnih postelj, medtem kot je v zdravstveno razvitejših državah, kot je Velika Britanija, to število več kot 4 (8). Ključna področja, kjer bolnišnični farmacevti prepoznamo možnosti poenostavitve in digitalizacije delovnih procesov, vključujejo procese preskrbe z zdravili, kakovostno predpisovanje posebnih skupin zdravil in uporabo kliničnega informacijskega sistema s podporo elektronskemu predpisovanju zdravil. Predvsem pa je pomembno, da navedene informacijske rešitve komunicirajo med sabo in omogočajo prenos strukturiranih podatkov.

Zaradi obsežnosti tematike bomo v nadaljevanju predstavili zgolj nekatere vidike, kjer lahko digitalizacija in avtomatizacija spremenita način dela v bolnišničnih lekarnah. Katere rešitve bo določena bolnišnica uvedla prej, je odvisno tudi od specifike dela in razpoložljivosti sredstev.

3.1 KLINIČNI INFORMACIJSKI SISTEMI S PODPORO ELEKTRONSKEMU PREDPISOVANJU ZDRAVIL

Sodoben način bolnišnične obravnave, tudi z vidika uporabe zdravil, v ospredje postavlja bolnika. IT bo tako v prihodnosti morala poleg dostopa do relevantnih bolnikovih podatkov (pretekla in aktualna bolnikova dokumentacija, opazovanja, rezultati laboratorijskih in ostalih diagnostičnih preiskav) omogočati strukturiran popis bolnikove terapije ob sprejemu, usklajevanje in potencialne spremembe glede na specifike stanja, zaradi katerega je bolnik hospitaliziran, elektronsko predpisovanje med bolnišnično oskrbo, izvedbo farmacevtskih intervencij, sledljivost dani terapiji s strani medicinskih sester in usklajevanje farmakoterapije ob odpustu z izdelavo strukturiranega farmakoterapijskega poročila. Slednje vključuje uskladitev zdravljenja s predhodno predpisanimi zdravili, navedenimi v osebni kartici zdravil, informacije o vrsti in količini zdravil, ki jih je pacient prejel ob odpustu iz bolnišnice v okviru brezšivne skrbi, ter informacije o postopku zagotavljanja oskrbe z zdravili, ki jih lekarna na primarni ravni ne zagotavlja (7). To so predvsem zdravila iz t. i. interventnega uvoza, ki ga izvaja po-

samična bolnišnica, oz. galenska ali magistralna zdravila, ki jih zaradi specifike ni možno izdelati izven bolnišnice.
Uvedba in pravilno delovanje poleg kadrovskih zahtev terjata tudi visoka finančna sredstva. Velika Britanija je tako za potrebe »Dolgoročnega načrta NHS« (*NHS Long Term Plan*), ki predvideva celostno podporo elektronskemu sistemu predpisovanja in administracije zdravil (*electronic prescriptions and medicines administration, ePMA*) do leta 2024, namenila 78 milijonov funtov, od tega od leta 2018 do 2020 za implementacijo sistema v 16 bolnišničnih skladih (*trusts*) 16 milijonov. Ravno britanski model, kjer več bolnišnic na ožjem geografskem področju uporablja isto informacijsko rešitev, nakazuje smiselnost uporabe manjšega števila programskih rešitev, ki podpirajo elektronsko predpisovanje oz. ustrezno povezljivost med njimi. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije v sklopu projekta eZdravje podpira uporabo platforme openEHR (9, 10), ki temelji na strukturiranih predlogah podatkov in prenosljivosti med različnimi informacijskimi rešitvami. Zato je smiselno, da bodoče rešitve omogočajo izmenjavo podatkov preko tega standarda.

3.2 NACIONALNI ŠIFRANT ZDRAVIL ZA POTREBE ELEKTRONSKEGA PREDPISOVANJA

Izkušnje v UKC Ljubljana in podatki ankete, izvedene med vodji slovenskih bolnišničnih lekarn, kažejo, da je z vidika bolnišničnih farmacevtov eden največjih izzivov uvedbe elektronskega predpisovanja pridobitev in vzdrževanje šifranta zdravil. Trenutno je v Sloveniji edina prosto dostopna baza zdravil, ki vsebuje vsaj določene podatke za potrebe elektronskega predpisovanja, Centralna baza zdravil (11). Baza nudi določene strukturirane podatke, ki so primerni za predpisovanje peroralnih farmacevtskih oblik, kjer je sestava definirana na farmacevtsko obliko (npr. 10 mg učinkovine na tableto), manj pa je primerna za predpis parenteralnih zdravil, kjer je za predpisovalca in medicinsko sestro (ali v primeru centralizirane priprave bolnišnično lekarno), ki zdravila pripravi, pomembno, kakšna je koncentracija zdravila. Idealno bi bilo, da bi šifrant definiral tudi kompatibilne nosilne raztopine. Parenteralna zdravila imajo pogosto omejene koncentracijske intervale, v katerih proizvajalec zagotavlja stabilnost farmacevtskega pripravka, pri določenih bolnikih, ki imajo omejen vnos tekočin, pa je pomembno, kolikšen je skupen volumen tekočine, ki jo bolnik prejme. Z vidika spremljanja porabe zdravil je pomemben tudi podatek o jakosti zdravila, ki vključuje podatek o koncentraciji in količini zdravila v primarni enoti, kot je npr. viala, in pakiranju v sekundarni enoti, npr. škatli. Ti podatki obstajajo zgolj v obliki prostega besedila in jih ni možno enostavno prenesti v šifrant tako za potrebe predpisovanja kot preskrbe. Šifranti za namen materialnega poslovanja in elektronskega predpisovanja so pogosto ločeni.
Primeri rešitev iz tujine, kot sta britanski koncept dm+d (*dictionary of medicines and devices*) (12) ali novozelandski NZULM (*New Zealand Universal List of Medicines*) (13) nakazujeta, da tudi v slovenskih bolnišnicah ob predvideni širši implementaciji potrebujemo hierarhični šifrant zdravil. Ta na prvem nivoju definira učinkovino, na drugem kombinacijo učinkovine, jakosti in farmacevtske oblike (npr. amlodipin 10 mg tableta ali rituksimab 500 mg na 50 ml koncentrat za raztopino za infundiranje) z vsemi ustreznimi podatki, potrebnimi za predpis. Šele na tretjem nivoju pa so podatki o dejanskem zdravilu, ki ga sedaj definira delovna šifra zdravila. Koncept drugega nivoja je podoben seznamu medsebojno zamenljivih zdravil, vendar velja za (praviloma) vse farmacevtske oblike (14). Uvedba bi pomenila veliko prednosti, kot so bolnišnični predpis, podoben predpisu medsebojno zamenljivih zdravil, kjer bi imela medicinska sestra navedena tudi vsa dejanska zdravila, ki spadajo v to skupino (ne glede na trenutno veljavne javne razpise ali zaloge na oddelku), boljši pregled nad porabo zdravil ter veliko lažje urejanje šifranta, kjer bi bili popravki potrebni samo na drugem nivoju. Trenutna praksa, posebej v primeru zdravil iz interventnega uvoza, kjer prihaja pogosto do menjav delovnih šifer, zahteva veliko ročnih popravkov, ko je izbrano »novo« zdravilo preko javnega razpisa, čeprav lahko gre za obstoječe zdravilo z drugo delovno šifro, ki je v tem primeru vezana na dobavitelja. Navedeni koncept šifranta bi verjetno poenostavil tudi pripravo javnih razpisov.
Ena od naprednih rešitev hierarhičnega šifranta je predpis na nivoju učinkovine, poti aplikacije in odmerka (npr. paracetamol 500 mg per os), kjer lahko medicinska sestra izbere ustrezno farmacevtsko obliko ter to tudi zabeleži. Šifrant bi bilo smiselno uvesti čim prej na nacionalnem nivoju. S tem bi preprečili podvajanje dela bolnišničnih farmacevtov, ki urejajo trenutne šifrante v bolnišnicah, ki uporabljajo elektronsko predpisovanje. Še bolj racionalna rešitev pa bi bil panevropski šifrant zdravil (in medicinskih pripomočkov) pod okriljem Evropske agencije za zdravila ali sorodne inštitucije.

3.3 PREDPISOVANJE POSEBNIH SKUPIN ZDRAVIL

Kombinacija zgoraj navedenih nadgradenj in posodobitev bi omogočila lažje in administrativno manj obremenjujoče predpisovanje določenih skupin zdravil, ki že sedaj zahteva

vodenje porabe po bolniku. Mednje uvrščamo draga bolnišnična zdravila in protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem. Iz ankete je razvidno, da v večini slovenskih bolnišničnih lekarn kot deloma ustrezno ali popolnoma neustrezno ocenjujejo povezanost teh rešitev z ostalimi informacijskimi sistemi. V praksi to pomeni, da je potrebno veliko ali večino podatkov vnesti ročno, kar moti tok dela. V primeru UKC Ljubljana, kjer smo v letu 2020 obravnavali skoraj 15.000 naročilnic za izdajo protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, bi to lahko pomenilo značilno zmanjšanje obremenitev bolnišničnih farmacevtov kot tudi zdravnikov, infektologov ter medicinskih sester. Predpis bi se tako zgodil v kliničnem informacijskem sistemu, po ustreznih potrditvah s strani infektologa in farmacevta pa bi se lahko samodejno generiral tudi zahtevek za izdajo ali pripravo zdravila v lekarni v sistemu za materialno poslovanje ali pripravo zdravil.

Takšna rešitev se lahko uporablja seveda stopenjsko in modularno. Primarno se vzpostavi informacijska podpora naročanju in izdaji zdravil, v primeru protimikrobnih zdravil ali drugih zdravil z ozkim terapevtskim oknom pa kasneje tudi modul terapevtskega spremljanja koncentracij, kjer bi bili za posamičnega bolnika glede na pretekle aplikacije zdravila in laboratorijske izvide na voljo ustrezni podatki za izračun naslednjih odmerkov.

3.4 AVTOMATIZACIJA PRIPRAVE IN IZDAJE ZDRAVIL

Uvedba avtomatiziranih sistemov za izdajo in pripravo zdravil prinaša številne prednosti, predvsem zmanjšanje napak pri izdaji, administrativnega dela in stroškov (15, 16). Roboti lahko nadomestijo v veliki meri delo lekarniškega kadra pri izdaji gotovih zdravil (t. i. avtomatizirana skladišča), kot tudi pripravijo individualna pakiranja (peroralnih) zdravil za posamičnega bolnika, seveda pod pogojem, da je terapija ustrezno predpisana v elektronski sistem. Ker so tako pripravljena zdravila dodatno opremljena z individualizirano kodo, lahko medicinska sestra pred aplikacijo s čitalcem preveri tako bolnika (preko njegove kode na zapestnici) kot zdravilo, ki ga mora aplicirati preko kode na zdravilu. Sistem prepreči, da bi zdravilo dobil napačni bolnik in celo, da bi bolnik dobil zdravilo ob uri, ko ni predvideno (17).

Uvedba avtomatiziranih rešitev je smiselna tudi na področju priprave nevarnih zdravil, kot so protitumorna zdravila za parenteralno aplikacijo, ki trenutno zahtevajo velik kadrovski vložek posebej usposobljenega kadra v bolnišničnih lekarnah. T. i. roboti lahko pripravljajo večino parenteralnih pripravkov v zaprtem sistemu, kar zmanjša izpostavljenost nevarnim snovem, zmanjša pa se tudi obremenitev kadra, ki opravlja ponavljajoče gibe v posebnih pogojih (18, 19). Zaradi visoke cene in slabe informacijske podpore priprave individualne parenteralne terapije v Sloveniji ti sistemi še niso v široki uporabi.

6 SKLEP

Stanje IT v slovenskih bolnišničnih lekarnah ni optimalno. Ker se bomo morali soočiti z izzivi brezšivne skrbi in farmacevtske obravnave bolnikov, ki bo v še večjem obsegu postala obvezna leta 2023, je pomembno, da bodo slovenske bolnišnice do takrat uporabljale ustrezno informacijsko podporo delu. Ob precejšnji kadrovski podhranjenosti je ključno, da bolnišnični farmacevti ne opravljamo administrativnega dela, ampak imamo za izvajanje farmacevtskih kognitivnih storitev na voljo ustrezne podatke o bolniku, ko in kjer jih potrebujemo. Verjetno je edini racionalni način, kako to zagotovimo, uporaba kliničnih informacijskih sistemov, ki podpirajo elektronsko predpisovanje in aplikacijo zdravil ter so povezani z ostalimi informacijskimi sistemi za potrebe preskrbe in priprave zdravil.

Primeri dobrih praks iz določenih slovenskih bolnišnic nakazujejo, da je ob zadostnih finančnih vložkih in uporabi ustreznih, preferenčno nacionalnih šifrantov zdravil, ki bodo prilagojeni delu v bolnišnicah tako za strokovno delo kot vidike poslovanja, to izvedljivo.

Izkušnje kažejo, da se informacijske spremembe, posebej v zdravstvu, kjer je zanesljivo delovanje življenjskega pomena, ne morejo zgoditi preko noči. Če želimo zagotoviti višji nivo obravnave bolnikov, omogočiti, da bomo bolnišnični farmacevti opravljali predvsem delo, usmerjeno k bolniku, in poleg tega zadostiti še vsem vidikom, ki jih prinaša Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni, je potrebno takoj pospešiti digitalizacijo v slovenskih bolnišničnih lekarnah. Časa za oklevanje namreč tako mi kot naši bolniki nimamo več.

7 LITERATURA

1. *Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini. http://pisrs.si. Dostopano: 19. 01. 2021.*

2. *Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. http://pisrs.si. Dostopano: 19. 01. 2021.*
3. *Zaključno poročilo DNV - Vsa neskladja so zaprta. https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/obvestila/arhiv_obvestil&id=2789. Dostopano: 19. 01. 2021.*
4. *Vnos oz. uvoz zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet z zdravilom – JAZMP. https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/vnos-oz-uvoz-zdravil-ki-nimajo-dovoljenja-za-promet-z-zdravilom/. Dostopano: 23. 01. 2021.*
5. *Carroll N, Richardson I. Enablers and barriers for hospital pharmacy information systems. Health Informatics J. 2020;26(1):406–19.*
6. *Islam MdM, Poly TN, Li Y-CJ. Recent Advancement of Clinical Information Systems: Opportunities and Challenges. Yearb Med Inform. 2018;27(1):83–90.*
7. *Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni. http://pisrs.si. Dostopano: 19. 01. 2021.*
8. *Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 1. General frame and staffing. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2012;19(4):385–7.*
9. *openEHR Foundation. Deployment – Slovenia. https://openehr.org/openehr_in_use/deployed_solutions_detail/11. Dostopano: 19. 01. 2021*
10. *Upravljavec kliničnega znanja.http://ukz.ezdrav.si/ckm/. Dostopano: 19. 01. 2021.*
11. *Centralna baza zdravil. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView. Dostopano: 20. 01. 2021.*
12. *Dictionary of medicines and devices (dm+d) | NHSBSA. https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/dictionary-medicines-and-devices-dmd. Dostopano: 20. 01. 2021.*
13. *NZULM | NZ Universal List of Medicines. https://info.nzulm.org.nz/. Dostopano: 20. 01. 2021.*
14. *Zakon o zdravilih. http://pisrs.si. Dostopano: 23. 01. 2021.*
15. *Batson S, Herranz A, Rohrbach N, Canobbio M, Mitchell SA, Bonnabry P. Automation of in-hospital pharmacy dispensing: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2020;ejhpharm-2019-002081.*
16. *Mathy C, Pascal C, Fizesan M, Boin C, Délèze N, Aujoulat O. Automated hospital pharmacy supply chain and the evaluation of organisational impacts and costs. Supply Chain Forum Int J. 2020;21(3):206–18.*
17. *2017 EMRAM trailblazers [Internet]. Healthcare IT News. 2018. https://www.healthcareitnews.com/news/2017-emram-trailblazers. Dostopano: 23. 01. 2021.*
18. *Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, Chew L, Krämer I, Calabrese S, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECAchemo users. Am J Health Syst Pharm. 2017;74(1):e40–6.*
19. *The Time is Ripe for an Alternative to Automated Hazardous Drug Compounding. https://www.mddionline.com/time-ripe-alternative-automated-hazardous-drug-compounding. Dostopano: 21. 01. 2021.*

mZDRAVJE

mHEALTH

AVTORJA / AUTHORS:
doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.[1]
dr. Andrej Janžič, mag. farm.[2]

[1] *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za socialno farmacijo Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*
[2] *Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: nejc.horvat@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Mobilno zdravje oz. mZdravje kot sestavni del eZdravja ponuja možnost zagotavljanja pravočasne in učinkovite zdravstvene oskrbe. Prispeva k bolj na pacienta osredotočeni zdravstveni oskrbi, večji opolnomočenosti pacientov, premiku k preventivnim dejavnostim, zgodnjemu odkrivanju bolezni ter tako izboljšuje kakovost življenja pacientov. Tehnologije mZdravja se pojavljajo v različnih napravah in za širok spekter uporabe. Sem sodijo nosljive in mobilne naprave ter mobilne aplikacije, namenjene tako pacientom kot zdravstvenim delavcem. Tehnologije mZdravja, ki imajo predviden medicinski namen uporabe, spadajo med medicinske pripomočke. Za dovoljeno uporabo morajo pridobiti oznako CE oziroma izkazati skladnost s standardi in zakonodajo, med zahtevami je tudi izkazana klinična korist. Kljub izjemnemu razmahu rešitev mZdravja številni izzivi, kot so vprašanja zaupnosti podatkov, odprtosti sistemov za pacientove podatke, dostopa do tehnologij in digitalne pismenosti, omejujejo njihovo sprejetje. Z naslavljanjem teh izzivov lahko z rešitvami mZdravja revolucioniramo zdravstvene izide.

KLJUČNE BESEDE:
mZdravje, mobilne aplikacije, mobilne naprave, nosljive naprave, regulativa

ABSTRACT

Mobile Health or mHealth as an integral part of eHealth offers the opportunity to provide timely and efficient healthcare. It contributes to a more patient-centred care, greater patient empowerment, a shift towards preventive measures, early disease detection, and thus an improvement in patients' quality of life. mHealth technologies are appearing in a variety of devices and for a wide range of applications. These include wearables and mobile devices, as well as mobile applications intended for both patients and healthcare professionals. mHealth technologies that have a medical purpose are considered medical devices. For permitted use, they must obtain CE marking thus demonstrating compliance with standards and laws, as well as clinical benefit. Despite the enormous growth of mHealth solutions, several challenges, such as data confidentiality, openness of systems to patient data, ac-

1 UVOD

December, 2017. 36-letni moški nenadoma začuti razbijanje srca ter neprijeten občutek v prsnem košu, ki kar vztraja. Odpeljejo ga k osebnemu zdravniku ter od tam na urgenco, kjer mu diagnosticirajo atrijsko fibrilacijo. Opravijo elektrokonverzijo, po kateri se vzpostavi normalen sinusni ritem. Po kardiološkem pregledu prične redno prejemati 1,25 mg bisoprolola. Moški se sedaj seveda boji, da se mu bo dogodek kdaj ponovil. Prične razmišljati, kako bi lahko stanje doma nadzoroval tudi sam. Kupi si merilec krvnega tlaka, ki s pomočjo treh elektrod zaznava znake atrijske fibrilacije, prav tako pa lahko z digitalnim stetoskopom nadzoruje bolezni srčnih zaklopk. Dodatno si omisli še pametno uro, ki ga sproti opozarja na morebitne znake atrijske fibrilacije, z merjenjem spO2 pa nadzoruje respiratorno funkcijo. Ker še ni navajen na redno jemanje zdravil, prične uporabljati aplikacijo na pametnem telefonu, ki ga vsakodnevno spomni na jemanje zdravil, opozori na potrebo po novem obnovljivem receptu, istočasno pa ga tudi informira o zdravilih, ki jih jemlje. Vse rezultate lahko moški kadar koli deli s svojim osebnim zdravnikom. Dobrodošli v svet mZdravja.

cess to technology and digital literacy, limit their adoption. By addressing these challenges, mHealth solutions can revolutionise health outcomes.

KEY WORDS:
mHealth, mobile applications, mobile devices, regulations, wearables

2 DEFINICIJA IN TEORETIČNO OZADJE

Številne države se v sodobnem času soočajo z izzivi zagotavljanja pravočasne in učinkovite zdravstvene oskrbe. Vzroki za te izzive so med drugim ekonomske omejitve, geografske ovire, staranje prebivalstva, pomanjkanje delovne sile ter neučinkovito upravljanje zdravstvenih virov (1, 2). Izjemno hiter razvoj tehnologije je v sodobnem času ponudil rešitve. Razvoj tehnologije je namreč koristil tako ponudnikom zdravstvenih storitev, vključujoč farmacevte, kot tudi pacientom po vsem svetu. Zdravstveni delavci lahko v takih okoliščinah izboljšujejo oskrbo pacientov z večjo razpoložljivostjo informacij in tako bolj učinkovito komunikacijo. Ena izmed rešitev, ki jo ponuja razvoj tehnologije, je tudi mobilno zdravje oz. mZdravje (*mobile health* oz. *mHealth*) (3).

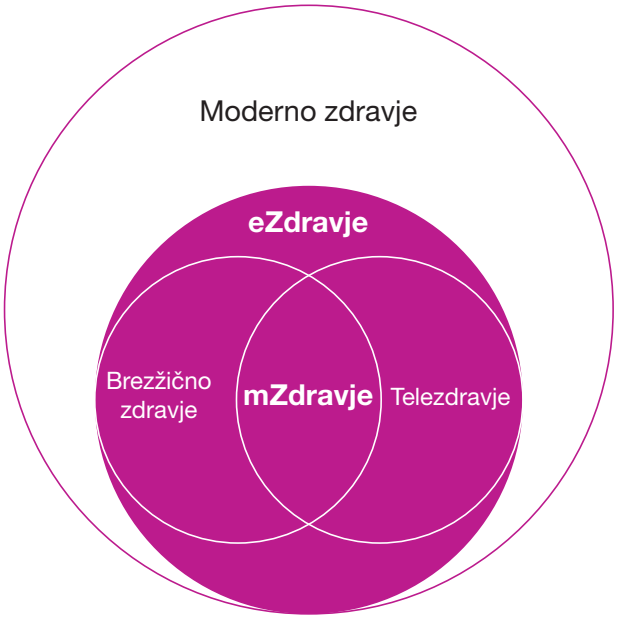
mZdravje vključuje uporabo mobilnih naprav in drugih oblik brezžične tehnologije za zagotavljanje zdravstvene oskrbe. Svetovna zdravstvena organizacija je mZdravje definirala kot »medicinsko in javnozdravstveno prakso, ki jo podpirajo mobilne naprave, kot so mobilni telefoni, naprave za spremljanje bolnikov, osebni digitalni asistenti in druge brezžične naprave« (4). mZdravje obravnavamo kot sestavni del eZdravja. Slednje je krovni izraz in ga po Eysenbachu definiramo kot »zdravstvene storitve in informacije, ki se prenašajo ali izboljšujejo preko interneta in sorodnih tehnologij« (3, 5). Slika 1 prikazuje povezanost med eZdravjem, mZdravjem, brezžičnim zdravjem in telezdravjem.

mZdravje je locirano na preseku brezžičnega zdravja in telezdravja. Brezžično zdravje (*wireless health*) pomeni integracijo brezžičnih tehnologij v storitve uradne medicine, kot so diagnostika, spremljanje in zdravljenje bolezni pa tudi drugih orodij, ki lahko posameznikom pomagajo izboljšati zdravje in dobro počutje. Pri telezdravju (*telehealth*) pa gre za zagotavljanje kliničnih in nekliničnih zdravstvenih storitev na daljavo z uporabo informacijske in komunikacijske tehnologije z namenom izmenjave informacij za diagnozo, zdravljenje in preprečevanje bolezni in poškodb, raziskovanja ter izobraževanja pacientov ter izvajalcev zdravstvenih storitev (6, 7).

3 POTENCIAL MZDRAVJA

Uporaba in integracija storitev mZdravja lahko prispeva k bolj na pacienta osredotočeni zdravstveni oskrbi in podpre premik k preventivnim dejavnostim, hkrati pa izboljša učinkovitost zdravstvenega sistema (2). Evropska komisija je v objavljeni zeleni knjigi na temo mZdravja izpostavila potencial na več področjih (2):

1. Rešitve mZdravja, kot so orodja za samoocenjevanje in diagnozo na daljavo, pomagajo odkriti razvoj kroničnih bolezni v zgodnjih fazah. Prispevajo k premagovanju odpora pacientov do iskanja strokovne pomoči zaradi stigme, sramu ali strahu. Pravočasna izmenjava podatkov z izvajalci zdravstvene oskrbe lahko tako omogoči bolj učinkovite intervencije.
2. Z iskanjem novih načinov spodbujanja zdravega življenjskega sloga preko uporabe mZdravja izboljšamo kakovost življenja ljudi in celo podaljšamo pričakovano življenjsko dobo. Bolj angažirano prebivalstvo, ki je dlje



Slika 1: Relacija med eZdravjem in mZdravjem. Prirejeno po (3, 6).
Figure 1: Relation between eHealth and mHealth. Adapted from (3,6).

časa bolj zdravo, lahko tako prispeva k zmanjšanju finančnega pritiska na zdravstvene sisteme.

3. Uporaba mZdravja prispeva k učinkovitejšemu načinu zagotavljanja zdravstvene oskrbe. Zdravstveni strokovnjaki, ki bi uporabljali mobilne naprave ter preko njih komunicirali in prejemali podatke o pacientih (preko mobilnih aplikacij), bi lahko delali veliko učinkoviteje tako v smislu prihranka časa kot tudi ustreznejših odločitev zaradi večje količine razpoložljivih podatkov. Več medicinskih in negovalnih intervencij bi lahko opravili na daljavo. Z daljinskim nadzorom in vodenjem se tako zagotovi učinkovit način za obvladovanje kroničnih bolezni, pacientom pa omogoča upravljanje zdravja v udobju svojega doma. Analiza množičnih podatkov (*big data*), ki jih ustvari uporaba mZdravja, lahko zdravstvenim institucijam zagotovi natančnejšo in celovitejšo sliko bolezni in vedenja prebivalstva, kar znova pomaga izboljšati učinkovitost zdravstvene oskrbe.
4. Uporaba mZdravja omogoča večjo opolnomočenost pacientov. Rešitve mZdravja podpirajo spreminjanje vloge pacientov iz pasivne v precej bolj aktivno vlogo, hkrati pa povečujejo njihovo odgovornost do lastnega zdravja. mZdravje ozavešča paciente z lahko razumljivimi informacijami o njihovem zdravstvenem stanju, s čimer jim pomaga sprejemati bolj premišljene odločitve o svojem zdravju. Pogosto so del rešitev mZdravja tudi orodja, ki izboljšujejo motivacijo pacientov ali povečujejo sodelovanje pacientov pri zdravljenju, tako da na primer motivirajo paciente k doseganju določenih ciljev glede telesne pripravljenosti ali preko opomnikov za jemanje zdravil.

4 VRSTE IN PRIMERI MZDRAVJA

Na voljo so različne vrste tehnologij mZdravja. Te tehnologije se pojavljajo v različnih napravah in za širok spekter uporabe. V osnovi jih delimo na nosljive in mobilne naprave (*wearables and mobile devices*) ter na mobilne aplikacije (*mobile applications*).

4.1 NOSLJIVE IN MOBILNE NAPRAVE

Nosljive in mobilne naprave predstavljajo tehnologije, s katerimi ima pacient kratko interakcijo, npr. merilniki krvnega tlaka, ali pa jih nosi na telesu in neprekinjeno zbirajo podatke, npr. pametne ure. Naprave zbirajo podatke o fizioloških funkcijah pacientov in jih nato preko fizične ali brezžične povezave naložijo v pametni telefon, tablični ali osebni računalnik (8).

Izvajalci zdravstvenih storitev in zdravstvene organizacije po svetu počasi sprejemajo nosljive in mobilne naprave kot del protokolov zdravljenja. Na drugi strani so uporabniki to tehnologijo hitro sprejeli. Ti tako spodbujajo rast uporabe in industrije tehnologij mZdravja, deloma tudi zaradi vse večje razpoložljivosti naprav na trgu, ki se brez težav integrirajo v mobilne aplikacije za pametne telefone (8).

Veliko večino teh naprav predstavljajo sledilci telesne pripravljenosti (*fitness trackers*), v veliko manjši meri sledijo merilniki srčnega utripa (*heart rate monitors*) in pametne ure (*smartwatches*). Slednje pogosto ponujajo podobne funkcije kot sledilci telesne pripravljenosti, imajo pa še nekaj dodatnih funkcij, ki izhajajo iz komunikacije s telefonom, npr. prejemanje obvestil s telefona, branje in pisanje kratkih sporočil, brskanje po spletu, brezstično plačevanje ipd. Preostale pogosto uporabljane naprave so namenjene nadzoru kroničnih bolezni, kot so diabetes, hipertenzija, bolezni srca pa tudi upravljanju stresa. Trenutno je več kot polovica nosljivih naprav zasnovanih za uporabo na zapestju, dobra petina za nošenje na prsnem košu in okoli šestina za prenašanje na torbici, v žepu ali na čevlju (8).

Primeri nosljivih in mobilnih naprav segajo na različna področja. Za splošno populacijo so tako na voljo pametne ure, ki neprekinjeno nadzorujejo vitalne parametre za odkrivanje zdravstvenega stanja srca in pomagajo izboljšati splošno telesno pripravljenost. Nekatere lahko posnamejo celo elektrokardiogram ter zaznajo nepravilen srčni utrip. Prav tako lahko opozarjajo na nizko in visoko srčno frekvenco. Napredne pametne ure imajo vgrajen oksimeter, ki nadzoruje nasičenost krvi s kisikom. Kombinacija zgornjih parametrov omogoča tudi zaznavanje spalne apneje. Običajno znajo meriti tudi število korakov, aktivnosti in kakovost spanja (9). Primer nosljive naprave, ki je namenjena specifični populaciji bolnikov, so nogavice za bolnike s sladkorno boleznijo, ki neprekinjeno spremljajo temperaturo stopal in odkrivajo zgodnje znake nevropatije. Informacije sporočajo osebnemu zdravniku, ki lahko tako zgodaj prepozna znake vnetja ali poškodbe (10). Razvili so tudi mobilne naprave v obliki posebnega nastavka, ki ga pritrdimo na inhalatorje, in spremlja njihovo uporabo. Podatke samodejno sinhronizira s pametnim telefonom. Na tak način spremlja uporabo inhalacijskih zdravil pri astmi in kronični obstruktivni pljučni bolezni, opozarja na redno uporabo, analizira trende bolnikov in pripravi poročila o uporabi tako za paciente kot za njihove osebne zdravnike (11).

4.2 MOBILNE APLIKACIJE

Mobilne aplikacije na področju mZdravja so opredeljene kot »programska oprema, ki je lahko vključena v pametne telefone za izboljšanje zdravstvenih izidov, raziskav in storitev« (12). Tovrstne aplikacije lahko opolnomočijo paciente, da bolj dejavno sodelujejo pri upravljanju lastnega zdravja ter pozitivno vplivajo na njihovo vedenje in zdravstvene izide (13–15). Tudi zdravstveni delavci lahko uporabljajo mobilne aplikacije kot pomoč pri opravljanju svojih nalog, kot so vodenje bolnikov, dostop do medicinskih referenc in raziskav, diagnosticiranje zdravstvenih stanj, dostop do zdravstvenih kartotek, zdravstveno izobraževanje in svetovanje, zbiranje in obdelava informacij, spremljanje bolnikov in klinično odločanje (16–18).

4.2.1 Mobilne aplikacije za paciente

Podatki kažejo, da je v trgovinah z aplikacijami na voljo več kot 300.000 mobilnih aplikacij s področja mZdravja (19). V grobem jih razdelimo na dve kategoriji (8):

1. Aplikacije na področju dobrega počutja (*wellness*), ki naslavljajo prehrano, vadbo, fitnes, življenjski slog, stres ipd. Približno dve tretjini vseh mobilnih aplikacij na področju mZdravja sodita pod to kategorijo.
2. Aplikacije, ki se osredotočajo na obvladovanje specifičnih bolezni, kot so sladkorna bolezen, hipertenzija in dušev-ne bolezni.

Funkcionalnosti teh mobilnih aplikacij, ki so na voljo pacientom, se v veliki meri razlikujejo. Večina aplikacij izkazuje zgolj eno ali dve funkcionalnosti, bolj napredne pa so večfunkcionalne. Največ je sicer aplikacij, ki preko različnih formatov (tekst, foto, video) zgolj informirajo paciente. Tem so vsebinsko blizu aplikacije, ki pacientom podajajo navodila, npr. kako izmeriti glukozo v krvi. Podobno število aplikacij omogoča zajem informacij, ki jih vnesejo pacienti. Te aplikacije običajno tudi grafično prikažejo pacientove podatke. Bolj napredne aplikacije lahko na podlagi vnesenih podatkov podajajo navodila za paciente, ponudijo možno diagnozo oz. priporočajo posvet z zdravstvenim delavcem. Velik delež aplikacij nudi opomnike in opozorila za jemanje zdravil, obiske zdravstvenih delavcev in zdrav življenjski slog. Najmanjši delež aplikacij pa omogoča funkcionalnost komunikacije z izvajalci zdravstvenih storitev (8).

Pacienti se v največji meri poslužujejo mobilnih aplikacij na področju fitnesa in diete. Primeri mobilnih aplikacij s področja mZdravja, ki so namenjene pacientom, so npr. aplikacije, ki skrbijo za sledenje vseh oblik dejavnosti (tek, plavanje, kolesarjenje ipd.) s povratno informacijo, predlagajo načrte treningov in vadb, omogočajo povezljivost z nosljivimi napravami (npr. senzor za tek), predlagajo nove poti za hojo, tek, kolesarjenje, delijo lokacijo v realnem času, omogočajo pa tudi povezljivost z družabnimi omrežji in drugimi uporabniki aplikacije (21). Bolniki s sladkorno boleznijo lahko uporabljajo aplikacije, ki omogočajo beleženje ravni glukoze v krvi, obrokov, zaužitih ogljikovih hidratov in zdravil. Na osnovi vnesenih podatkov nekatere celo ocenjujejo vrednosti glikiranega hemoglobina A1c (HbA1c). Ponujajo tudi motivacijske izzive in povratne informacije za lažje spoprijemanje s sladkorno boleznijo. Na osnovi podatkov oblikujejo poročila, ki jih bolniki lahko delijo s svojimi zdravstvenimi delavci (22). Za bolnike, ki morajo redno jemati zdravila, pa so razvili ogromno aplikacij, ki omogočajo opomnike za jemanje zdravil, sledenje količini zdravila, opomnike za obnovljive recepte, preverjanje interakcij med zdravili, sledenje obiskov zdravstvenih delavcev, sledenje zdravstvenim meritvam (krvni tlak, srčna frekvenca, temperatura, telesna masa, koncentracija glukoze v krvi ipd.), podporo družinskim članom ter redna poročila, ki jih pacienti lahko delijo z zdravstvenimi delavci (20).

4.2.2 Mobilne aplikacije za zdravstvene delavce

Uporaba mobilnih aplikacij s področja mZdravja se med zdravstvenimi delavci hitro povečuje zaradi vse večje dostopnosti ter priročnosti aplikacij, ki jih lahko uporabljamo kadar koli. Trenutno obstaja ogromno mobilnih aplikacij, ki lahko pomagajo ponudnikom zdravstvenih storitev. Delimo jih v tri skupine (3):

1. Referenčne aplikacije: zagotavljajo hitre, na dokazih osnovane zdravstvene informacije, npr. nacionalni formulariji in zbirke podatkov.
2. Diagnostične aplikacije: ponudnikom zdravstvenih storitev omogočajo, da zbirajo podatke o zdravju svojih pacientov, oblikujejo diagnoze, pacientom zagotavljajo informacije o njihovem zdravstvenem stanju in možnih načinih samooskrbe.
3. Praktične aplikacije: nudijo logistično podporo ponudnikom zdravstvenih storitev.

Mobilne aplikacije na področju mZdravja, ki so namenjene zdravstvenim delavcem, lahko tako ponujajo klinične kalkulatorje in orodja za podporo kliničnim odločitvam na širokem spektru medicinskih področij, dostop do informacij o pomanjkanju zalog zdravil na trgu v realnem času ali pa ponujajo informacije o zdravilih na recept in brez recepta: njihovi farmakologiji, odmerjanju, neželenih učinkih, uporabo v času nosečnosti/dojenja ipd., omogočajo preverbo interakcij, identifikacijo tablet in preračun odmerkov (23, 24, 25).

5 REGULATORNI VIDIKI PRI MOBILNIH APLIKACIJAH S PODROČJA MZDRAVJA

5.1 OSNOVNE REGULATORNE ZAHTEVE

Izdelki, ki jih uporabljamo v medicini oziroma pri zdravstveni oskrbi in niso zdravila, so praviloma medicinski pripomočki. To velja tako za aparature, naprave, material in druge predmete kot tudi za programsko opremo. Ampak, ali so vse mobilne aplikacije oz. programske kode tudi medicinski pripomočki? Tako kot za druge izdelke velja tudi za mobilne aplikacije, da je to v prvi vrsti odvisno od njihovega namena uporabe. Praviloma njihov namen definira razvijalec oziroma proizvajalec, ki ga predstavi uporabnikom preko opisa izdelka, navodil za uporabo in raznih oblik oglaševanja. Čeprav proizvajalec za določen izdelek ali mobilno aplikacijo ne opredeli predvidenega namena za medicinsko uporabo, a pristojen organ prepozna lastnosti medicinskega pripomočka, se le-ta šteje kot medicinski pripomoček. Nasprotno pa mobilnih aplikacij na področju dobrega počutja (*wellness*) in/ali življenjskega sloga (*lifestyle*), ki nimajo predvidenega medicinskega namena uporabe, ne štejemo kot medicinski pripomoček.

Na področju medicinskih pripomočkov je v Evropski uniji v veljavi relativno sveža Uredba o medicinskih pripomočkih iz leta 2017, ki opredeljuje zahteve za medicinske pripomočke, vključno z mobilnimi aplikacijami (26). Da so lahko medicinski pripomočki na trgu, morajo pridobiti oznako CE (francosko *Conformité Européenne*), ki pomeni, da je izdelek skladen z vsemi zahtevami EU glede varnosti, zdravja in varovanja okolja (27). Osnovne zahteve za medicinske pripomočke so odvisne od razvrstitve izdelka v razred, ki upošteva namen uporabe in potencialno tveganje za posameznika pri uporabi oz. napaki tega izdelka. Večino mobilnih aplikacij, ki imajo predviden medicinski namen uporabe in so zato prepoznane kot medicinski pripomočki, bi glede na klasifikacijske kriterije uvrstili med aktivne pripomočke razreda IIa. Za te pa velja, da so v proces izdaje certifikata o skladnosti (oznaka CE) vključeni priglašeni organi, nadzor nad njimi pa izvajajo regulatorni organi. Del tehnične dokumentacije je tudi t. i. klinična ocena (*clinical evaluation*), ki temelji na kliničnih podatkih in dokazih, za kar mora poskrbeti proizvajalec sam. Proizvajalec ima torej svobodo izbirati, kako bo dokazal klinično korist svojega izdelka, katere klinične dokaze za to potrebuje in na kakšen način jih bo zbral. Kot usmeritev je Evropska komisija za programsko opremo, ki se uporablja kot medicinski pripomoček, marca 2020 izdala posebne smernice glede klinične ocene, z namenom zagotoviti okvir za določitev ustrezne ravni kliničnih dokazov (28). Mobilna aplikacija, ki je skladna z vsemi zahtevami, torej pridobi certifikat o skladnosti oziroma oznako CE, kar ji omogoča uporabo v Evropski uniji.

5.2 VKLJUČEVANJE V ZDRAVSTVENI SISTEM

S pridobitvijo oznake CE je torej osnovnemu regulatornemu okvirju zadoščeno in zdravstveni delavci in pacienti lahko začnejo uporabljati takšno aplikacijo, bolnišnice jo lahko vključijo v svoje procese in sisteme, prav tako bi lahko takšno aplikacijo integrirali v zdravstveni sistem in bi postala del standardne storitve ali zdravstvene oskrbe. Za slednje v zahodnem svetu velja, da morajo skozi dodaten proces vrednotenja, s katerim skušamo oceniti dejanske koristi in potrebna sredstva za njihovo vključitev v zdravstveno varstvo. Nekatere države so posebej za digitalne aplikacije razvile sistem vrednotenja in postopke vključevanja v njihove zdravstvene sisteme. Nemčija je tako vzpostavila hiter sistem vrednotenja digitalnih aplikacij, kjer njihov zvezni inštitut za zdravila in medicinske pripomočke (BfArM) oceni navedbe predlagatelja glede kakovosti izdelka, ki vključuje varnost podatkov, interoperabilnost, prijaznost aplikacije do uporabnikov ipd., in ovrednoti dokaze o pozitivnih učinkih uporabe aplikacije v zdravstvenem varstvu, še posebej izboljšanje zdravja ali boljše obvladovanje bolezni pri posamezniku (29). V Združenem kraljestvu so vpeljali večstopenjski proces, kjer po osnovnem certificiranju o skladnosti (oznaka CE) sledi še digitalna ocena, ki vključuje tehnično robustnost in skladnost s standardi glede varnosti, zaščite podatkov, njihove dostopnosti in uporabe (30). Nato pa sledi še vsebinsko vrednotenje glede kliničnih koristi in varnosti, stroškovne učinkovitosti, da naslavlja potrebe uporabnikov in je uporabnikom prijazna, stabilna in bi jo uporabniki dejansko uporabljali.

Pričujoči pristopi drugih držav nam kažejo, da so tudi mobilne aplikacije, ki bi želele biti sistemsko umeščene v zdravstveni sistem, bodisi kot samostojne aplikacije bodisi kot del storitve ali sklopljene z drugimi sistemi, podvržene podobnim procesom, ki veljajo za ostale zdravstvene tehnologije, vključno z zdravili. Vsem je skupno, da mora tehnologija izkazati klinično ali drugo korist, ki upravičuje investicijo vanjo.

6 OVIRE

Kljub temu, da se je število mobilnih naprav, nosljivih naprav ter mobilnih aplikacij v zadnjem desetletju znatno povečalo, so številne ovire omejile celovito sprejetje tehnologij, ki jih omogoča mZdravje. V nadaljevanju predstavljamo poglavitne ovire.

6.1 ODPRTOST SISTEMOV ZA PACIENTOVE PODATKE

Prehod na zdravstveno oskrbo, v kateri ima pacient bolj aktivno vlogo, zahteva preoblikovanje obstoječe infrastrukture in zdravstvenih organizacij, ki so trenutno osredotočene predvsem na zdravstvene delavce. Zdravstveni sistemi se bodo namreč morali odpreti možnosti prejemanja podatkov od pacientov (npr. preko mobilnih aplikacij) in zagotavljati spletne zdravstvene platforme, ki bodo dostopne pacientom in zdravstvenim delavcem. Rešitve, ki jih prinaša mZdravje, se bodo morale brezšivno integrirati v tovrstne platforme. To pomeni tudi evolucijo vloge zdravstvenih strokovnjakov, ki bodo paciente spremljali tudi na daljavo in na tak način komunicirali z njimi (2, 8).

6.2 ZAUPNOST PODATKOV

Hiter razvoj sektorja mZdravja vzbuja zaskrbljenost glede ustrezne obdelave podatkov, zbranih preko mobilnih aplikacij in rešitev, s strani posameznikov, razvijalcev aplikacij, zdravstvenih delavcev, oglaševalskih podjetij, javnih organov itd. Rešitve na področju mZdravja zbirajo ogromne količine informacij, ki se procesirajo, včasih tudi izven Evropske unije. Te informacije so v večini primerov osebni podatki o zdravju, kar predstavlja še posebej občutljivo temo in zahteva posebno zaščito. Mnogokrat je s pomočjo teh podatkov osebo mogoče posredno ali neposredno identificirati oz. določiti. Posledično bi morale rešitve mZdravja vsebovati posebne in ustrezne varnostne zaščitne ukrepe, kot so šifriranje podatkov o pacientih in ustrezni mehanizmi za preverjanje pristnosti pacientov za zmanjšanje varnostnih tveganj. Varnost in nadzor dostopa bi morala biti ključna tema prihodnjih raziskovalnih in inovacijskih projektov (2).

6.3 DOSTOP DO TEHNOLOGIJ MZDRAVJA

Ena izmed poglavitnih omejitev za celostno uvedbo rešitev mZdravja je dostopnost tehnologij. mZdravje je močno odvisno od razpoložljivosti infrastrukture na območju, na katerem se izvaja, zato so zanesljivo omrežje, dostop do interneta in električna energija predpogoji za uvedbo tovrstnih rešitev. Poleg tega je tehnično ali strokovno znanje za vzdrževanje in razvoj platform lahko omejeno ali pa sploh ni na voljo (3).

6.4 DIGITALNA PISMENOST

Najpogostejši uporabniki zdravstvenih storitev pogosto niso digitalno pismeni (31). Zdravstvene tehnologije imajo potencial za izboljšanje zdravstvenih izidov prebivalstva, vendar je treba rešitve mZdravja uporabljati previdno. Uporaba tovrstnih rešitev zahteva določeno raven digitalne pismenosti. Potrebno je razmisliti, kako bodo starejši ali posamezniki brez naprednih tehničnih veščin komunicirali z napravami ali sodelovali pri intervenciji (3, 8).

6.5 POMANJKANJE ZNANSTVENIH DOKAZOV ZA UČINKOVITOST REŠITEV MZDRAVJA

Z vedno večjim številom rešitev mZdravja na trgu ponudniki zdravstvenih storitev potrebujejo mehanizem za merjenje ali ocenjevanje le-teh. Za večje sprejemanje tehnologij s strani zdravstvenih delavcev so potrebni dokazi o učinkovitost rešitev mZdravja. V nekaterih primerih bodo dovolj dokazi opazovalnih raziskav (npr. aplikacije za prehrano in fitnes). Napredne aplikacije, ki jih uporabljamo v klinični oskrbi, pa zahtevajo višjo raven dokazov, ki jih lahko pridobimo z randomiziranimi kliničnimi preskušanji. Število slednjih se je na področju mZdravja v zadnjih letih podvojilo, vendar je še zmeraj potrebnih več dokazov, da bodo zdravstveni delavci lahko priporočali določeno rešitev pacientom (8).

7 SKLEP

Izjemen razmah tehnologije je omogočil snovanje zdravstvenih rešitev, kot jih še nismo videli. S strateškim in sistematičnim vpeljevanjem rešitev mZdravja lahko revolu-

cioniramo zdravstvene izide. Vendar je potrebno za dosego tega cilja proaktivno slediti vsem tehnološkim napredkom ter naslavljati vse izzive, ki jih razvoj takih rešitev prinaša. Pri tem ne smemo zanemariti, da je osrednji del vsake zdravstvene oskrbe, tudi tiste, podane z rešitvami mZdravja, kakovostna vsebina. Zdravstveni delavci imamo zato odgovornost, da tudi s sodobnimi rešitvami to vsebino zagotavljamo v dobro naših pacientov.

8 LITERATURA

1. *MEASURE Evaluation. Routine Health Information Systems: A Curriculum on Basic Concepts and Practice. Chapel Hill, NC: MEASURE Evaluation; 2017 [cited 2021 Jan 20]. Available from: https://www.measureevaluation.org/resources/publications/sr-16-135b.*
2. *European Commission. Green Paper on mobile health ("mHealth"). Brussels: European Commision; 2014. 20 p.*
3. *International Pharmaceutical Federation (FIP). mHealth - Use of mobile health tools in pharmacy practice. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2019. 37 p.*
4. *W. H. O. Global Observatory for eHealth. mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2011. 104 p.*
5. *Eysenbach G. What is e-health? J Med Internet Res. 2001;3(2):E20.*
6. *Kayyali R, Peletidi A, Ismail M, Hashim Z, Bandeira P, Bonnah J. Awareness and Use of mHealth Apps: A Study from England. Pharmacy (Basel). 2017;5(2).*
7. *W. H. O. Global Observatory for eHealth. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2010. 94 p.*
8. *Aitken M, Lyle J. Patient adoption of mHealth: Use, evidence and remaining barriers to mainstream acceptance. Parsippany, NJ: IMS Institute for Health care Informatics; 2015. 59 p.*
9. *Withings. Withings scanwatch. Issy-les-Moulineaux, FR: Withings [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.withings.com/si/en/scanwatch.*
10. *Siren. Siren's Socks and Foot Monitoring System. San Francisco, CA: Siren [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://siren.care/.*
11. *Propeller Health. Propeller. Madison, WI: Propeller Health [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.propellerhealth.com/.*
12. *Morse SS, Murugiah MK, Soh YC, Wong TW, Ming LC. Mobile Health Applications for Pediatric Care: Review and Comparison. Ther Innov Regul Sci. 2018;52(3):383-91.*
13. *Arsand E, Froisland DH, Skrovseth SO, Chomutare T, Tatara N, Hartvigsen G, et al. Mobile health applications to assist patients with diabetes: lessons learned and design implications. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(5):1197-206.*
14. *Tripp N, Hainey K, Liu A, Poulton A, Peek M, Kim J, et al. An emerging model of maternity care: smartphone, midwife, doctor? Women Birth. 2014;27(1):64-7.*
15. *Goyal S, Cafazzo JA. Mobile phone health apps for diabetes management: current evidence and future developments. QJM. 2013;106(12):1067-9.*
16. *Ventola CL. Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. P T. 2014;39(5):356-64.*
17. *Ozdalga E, Ozdalga A, Ahuja N. The smartphone in medicine: a review of current and potential use among physicians and students. J Med Internet Res. 2012;14(5):e128.*
18. *Whitlow ML, Drake E, Tullmann D, Hoke G, Barth D. Bringing technology to the bedside: using smartphones to improve interprofessional communication. Comput Inform Nurs. 2014;32(7):305-11.*
19. *Nouri R, S RNK, Ghazisaeedi M, Marchand G, Yasini M. Criteria for assessing the quality of mHealth apps: a systematic review. J Am Med Inform Assoc. 2018;25(8):1089-98.*
20. *Medisafe. Pill Reminder & Medication Tracker – Medisafe. Haifa, IL: Medisafe [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://www.medisafeapp.com/.*
21. *MapMyFitness Inc. Map My Fitness Workout Trainer. Baltimore, MD: Under Armour [cited 2021 Jan 22]. [Available from: https://www.mapmyfitness.com/.*
22. *mySugr GmbH. mySugr. Encinitas, CA: mySugr GmbH [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://www.mysugr.com/en/diabetes-app.*
23. *QxMD. Calculate by QxMD. Vancouver, BC: QxMD Inc. [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://qxmd.com/calculate-by-qxmd.*
24. *Food and Drug Administration. Drug Shortages 2. New Hampshire Ave Silver Spring, MD: Food and Drug Administration [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-shortages.*
25. *Epocrates Inc. epocrates. San Mateo, CA: Epocrates Inc. [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://www.epocrates.com/.*
26. *Uredba (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o medicinskih pripomočkih, spremembi Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitvi direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS 2017 (EU).*
27. *Evropska komisija. CE marking. Bruselj: Evropska komisija [Cited 2021 Jan 25]. Available from: https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index_en.htm#shortcut-1.*
28. *Medical Device Coordination Group. Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software. Medical Device Coordination Group; 2020. 21 p.*
29. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Digital Health Applications (DiGA). Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [Cited 2021 Jan 25]. Available from: https://www.bfarm.de/EN/MedicalDevices/DiGA/_node.html.*
30. *Public Health England. Health app development: the app assessment process; Guidance for app developers, assessors and commissioning bodies involved in creating digital applications (apps) for public health. London: Public Health England [Cited 2021 Jan 25]. Available from: https://www.gov.uk/government/collections/health-app-development-creating-apps-for-health-professionals.*
31. *Martin T. Assessing mHealth: opportunities and barriers to patient engagement. J Health Care Poor Underserved. 2012;23(3):935-41.*

MNOŽIČNI PODATKI V FARMACIJI

BIG DATA IN PHARMACY

AVTORJA / AUTHORS:
asist. Janja Jazbar, mag. farm.
prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: janja.jazbar@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

V vseh tiskanih knjigah na svetu je samo 6 % vseh podatkov, 94 % pa jih shranjujemo v digitalni obliki. Izraz *množični podatki* (*big data*) opredeljuje »*zelo velike zbirke podatkov, ki so lahko kompleksne, multi-dimenzionalne, nestrukturirane in heterogene, ki se zelo hitro akumulirajo in ki jih lahko računalniško analiziramo, da odkrijemo vzorce, trende in povezave*«. Za analizo množičnih podatkov potrebujemo napredne in specializirane metode analize podatkov. Tudi na področju farmacije se vsakodnevno ustvarjajo podatki, ki lahko z ustrezno analizo prinašajo pomembno korist za pacienta in zdravstveni sistem: hitrejši razvoj zdravil, bolj učinkovita in varna terapija, prilagojena posamezniku, boljša farmakovigilanca, bolj učinkovit in varčen zdravstveni sistem. Vendar kot vse najbolj napredne ideje v znanosti, tudi množični podatki ustvarjajo številne etične dileme. To velja še posebej za področji medicine in farmacije, kjer podatki lahko zajemajo občutljive informacije. Analiza množičnih podatkov lahko revolucionarno spremeni način zdravljenja, pri vpeljavi novosti s tega področja v zdravstveni sistem in prakso pa bo potrebna posebna pozornost pri različnih izzivih, ki jih taka metodologija prinaša.

KLJUČNE BESEDE:
farmacija, medicina, farmakoepidemiologija, množični podatki

ABSTRACT

All books ever printed in the world contain only 6% of all data, whereas 94% of data are stored in digital format. Big data are defined as »extremely large datasets which may be complex, multi-dimensional, unstructured and heterogeneous, which are accumulating rapidly and which may be analysed computationally to reveal patterns, trends, and associations«. Analysis of big data require advanced or specialised methods. New data are generated every day also in the field of pharmacy. Appropriate use and analysis of big data could bring important benefits to individual patients and health system in general: faster medication development, more effective and safe pharmacotherapy with personalised medicine, better pharmacovigilance, more effective and cost-effective health system. However, several

1 UVOD

V zadnjih 24 urah je na svetu nastalo 2,5 eksabajtov podatkov (eksa pomeni 10^{18}) (1). Tako velike količine podatkov si težko predstavljamo, v več virih pa lahko preberemo, da je 90 % vseh podatkov, ki so na voljo, nastalo v zadnjih dveh letih. Povedano še drugače, v vseh tiskanih knjigah na svetu je samo 6 % vseh podatkov, 94 % pa jih shranjujemo v digitalni obliki (1). Ogromne količine podatkov, ki se generirajo vsak dan, odpirajo nepredstavljive priložnosti na različnih področjih, vse od ciljanih oglasov in napovedovanja vremena pa do odkrivanja pranja denarja in raziskav globalnega segrevanja. Tudi na področju farmacije se vsakodnevno ustvarjajo podatki, ki lahko z ustrezno analizo prinašajo pomembno korist za pacienta in zdravstveni sistem. Pri tem pa se bo treba soočiti s številnimi izzivi, ki jih t. i. množični podatki (*big data*) prinašajo.

ethical aspects have been considered regarding the use of big data, especially in the field of medicine and pharmacy, as the data can contain sensitive personal information. Big data analytics has the potential to revolutionise medicine, nevertheless several challenges should be considered when implementing new technologies in practice.

KEY WORDS:
Big data, medicine, pharmacoepidemiology, pharmacy

2 OPREDELITEV POJMA *MNOŽIČNI PODATKI*

Na področju informatike imata izraza podatek in informacija različen pomen. Podatek je opredmeteno dejstvo, torej črke, številke ali znaki, s katerimi predstavimo neko dejstvo. Informacijo pa dobimo, ko podatku dodamo pomen. Informacija torej nastane šele z interpretacijo podatkov in se seveda lahko razlikuje glede na predznanje posameznika, ki podatek interpretira. Množične podatke tako sestavljajo ogromne količine podatkov, bistvena pa je njihova pravilna interpretacija, ki nam poda prave in uporabne informacije. Področje množičnih podatkov se šele razvija in v skladu s tem se spreminja tudi definicija. Definicija iz leta 2019 opredeli množične podatke kot *»zelo velike zbirke podatkov, ki so lahko kompleksne, multi-dimenzionalne, nestrukturirane in heterogene, ki se zelo hitro akumulirajo in ki jih lahko računalniško analiziramo, da odkrijemo vzorce, trende in povezave. Običajno za analizo množičnih podatkov potrebujemo napredne in specializirane metode analize podatkov«* (2). Pogosto namesto klasične definicije opredelimo značilnosti množičnih podatkov: količina (*volume*), hitrost (*velocity*), raznolikost (*variety*), verodostojnost (*veracity*) in vrednost (*value*) (3–5). Temu različni avtorji dodajajo še druge značilnosti, npr. variabilnost (*variability*), vizualizacija (*visualisation*), varnost (*vulnerability*) (6) itd. Naštete značilnosti množičnih podatkov v povezavi s področjem farmacije so predstavljene na sliki 1 in razložene v nadaljevanju.

Količina (*volume*): Izraz množični podatki pomeni tako velike količine podatkov, da jih s klasičnimi orodji ne moremo obdelovati. Čeprav stroga meja ni postavljena, gre pri tem za svet terabajtov, petabajtov, eksabajtov in zetabajtov (7). En eksabajt predstavlja milijardo gigabajtov. Celotna kumulativna svetovna količina zdravstvenih podatkov naj bi s 150 eksabajtov v letu 2013 narasla na preko 2300 eksabajtov v letu 2020 (8). Vsak trenutek po svetu poteka okoli 100.000 kliničnih raziskav in vsako leto v Pubmedu objavijo 1,8 milijona novih člankov. Posledično je nemogoče slediti vsemu znanju že samo na področju biomedicine. Po nekaterih analizah traja približno 17 let, da določena inovacija doseže klinično prakso – ta časovni okvir bi se lahko z ustrezno uporabo množičnih podatkov občutno zmanjšal (8). Tako velike količine podatkov zahtevajo posebno tehnologijo za shranjevanje in prenos podatkov, npr. shranjevanje v oblaku, in kompleksne metode analize podatkov, kot so podatkovno rudarjenje, strojno učenje in umetna inteligenca (6).

Hitrost (*velocity*): Poleg količine podatkov dodaten izziv predstavlja tudi hitrost zbiranja podatkov, ki so danes lahko generirani tudi v realnem času (*real-time*). Velikim administrativnim zbirkam podatkov, ki se zbirajo na nacionalni ravni, se pridružujejo še podatki rednega merjenja zdravstvenega statusa na klinikah ali preko mobilnih aplikacij, npr. dnevno merjenje ravni glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo, redne meritve krvnega tlaka ali EKG. Istočasno se povečuje tudi hitrost, ki je zahtevana za analizo podatkov in primerjavo podatkov ter sklepanje odločitev na podlagi rezultatov takih analiz podatkov (4). V prihodnosti bi lahko s pomočjo podatkov v realnem času veliko hitreje zaznali širjenje nalezljivih bolezni, jih hitreje identificirali in odpravili. Na ta način bi lahko pomembno zmanjšali obolevnost in preprečili izbruhe v bolnišnicah (4).

Raznolikost (*variety*): Večina zdravstvenih podatkov, ki so danes na voljo za obdelavo, so strukturirani podatki. Strukturirani podatki so tisti, ki so oblikovani in urejeni v polja in preglednice. Strukturirane podatke iz nacionalnih zbirk je lažje shranjevati in analizirati. Takim podatkom se v zadnjih letih priključujejo tudi semistrukturirani in nestrukturirani podatki. Primer slednjih so slike, videi ali nestrukturiran tekst iz mobilnih aplikacij ali socialnih medijev. Razvoj k posameznemu bolniku usmerjene medicinske obravnave (*precision medicine*) zahteva dostop in integracijo zelo različnih vrst podatkov, od tradicionalnih kliničnih podatkov, do laboratorijskih vrednosti, genetskih podatkov, posnetkov (*imaging*) in podatkov, ki jih sporočajo pacienti (8). Zaenkrat shranjujemo in obdelujemo samo majhen del takih podatkov. Potencial množičnih podatkov v zdravstvu se skriva v pravi kombinaciji strukturiranih, semistrukturiranih in nestrukturiranih podatkov. Cilj je torej uporaba tako tradicionalnih oblik zbiranja podatkov kot tudi novih multimedijskih podatkov v končno korist pacienta (4).

Verodostojnost (*veracity*): Velika količina podatkov seveda ne zagotavlja nujno verodostojnih informacij (9). Eden od

takih primerov je precenjena napoved prevalence gripe v letu 2013 v ZDA na podlagi iskalnih profilov uporabnikov interneta (10). Za veljavnost rezultatov pri analizi množičnih podatkov je običajno nujen pogoj kakovost vhodnih podatkov. Pogosto podatke, ki ustvarjajo množične podatke, zbiramo za različne namene, ponavadi ne za namen analize določenega raziskovalnega vprašanja. Pri analizi velike količine podatkov obstaja tudi možnost lažnih alarmov in lažnih povezav, ko ugotovljena statistična povezava ne pomeni nujno, da sta določen dejavnik in izid vzročno povezana. Verodostojnost množičnih podatkov je torej cilj, ni pa vedno realnost. Kakovost podatkov je v zdravstvu še toliko bolj pomembna, saj lahko rezultat analize podatkov vpliva na odločitev o strategiji zdravljenja, kar lahko bistveno vpliva na izid zdravljenja, med drugim tudi npr. prepreči smrt. Izboljšanje zdravstvene oskrbe, zmanjšanje zdravstvenih napak in napredek pri učinkovitosti in varnosti zdravil so odvisni od kakovosti in pravilnosti vhodnih podatkov. S tem je povezano tudi zaupanje v rezultate analiz podatkov. Prav na področju zdravstva bo verodostojnost informacij v prihodnosti ključna za vpeljavo novih sistemov v prakso (4, 10).

Vrednost (*value*): Velika količina podatkov sama po sebi nima nobene vrednosti, če ne znamo iz podatkov razbrati uporabnih informacij. Izraz vrednost se nanaša na to, kako rezultate analiz podatkov uporabimo pri odločanju v praksi. Posamezni viri podatkov imajo lahko manjšo vrednost, ko pa podatke zbiramo in povezujemo iz različnih virov in jih obdelamo z ustrezno analizo ter testiramo tudi verodostojnost podatkov, potem lahko rezultati dobijo pravo vrednost in prinašajo vpogled v določeno področje in pomembna nova spoznanja (3).

Slika 1. Najpogosteje opredeljene značilnosti množičnih podatkov – 5 V-jev. Najprej so množične podatke opredelili s tremi značilnostmi – količina, hitrost in raznolikost. Kasneje so temu dodali še dva pojma – verodostojnost in vrednost. V zadnjih letih se temu pridružujejo še številne druge značilnosti. Vir ikon na sliki: Flaticon.com.

Figure 1. Most commonly defined characteristics of Big Data – 5 V's of Big Data. At first, Big data were described with three characteristics – volume, velocity and variety. Two additional characteristics were later included – veracity and value. Several other characteristics have been added lately. Icons by Flaticon.com.

3 PRILOŽNOSTI ZA UPORABO *MNOŽIČNIH PODATKOV* NA PODROČJU FARMACIJE

Učinkovita analiza množičnih podatkov lahko na področju farmacije veliko doprinese, tako pacientom kot tudi zdravstvenim delavcem in ustanovam, od lekarn do zdravstvenih domov in bolnišnic in na koncu tudi celotnemu zdravstvenemu sistemu (4). Množične podatke na področju zdravstva v grobem razdelimo v tri skupine. Najprej so to medicinski podatki o zdravstvenem stanju posameznika (npr. podatki iz elektronske kartoteke, laboratorijske vrednosti, genetski podatki in radiološki posnetki), temu sledijo zdravstveni podatki iz velikih zbirk podatkov (npr.podatki o izdanih receptih, hospitalizacije, podatki o onesnaženosti zraka in znanstvena literatura), nenazadnje pa so na voljo tudi podatki, ki jih poročajo pacienti (npr.podatki mobilnih aplikacij ali socialnih medijev, ki jih sporočajo pacienti ali ožji družinski člani). Različni potencialni viri zdravstvenih podatkov so predstavljeni na sliki 2.

V znanstveni literaturi omenjajo številna področja, kjer naj bi analiza množičnih podatkov v prihodnosti prinesla pomemben napredek (4). Najprej omenimo področje javnega zdravja in epidemiologije, saj smo v preteklem letu lahko vsi spremljali uporabo množičnih podatkov v pandemiji covid-19. Za pravočasno in ustrezno ukrepanje ob širjenju nalezljivih bolezni je zelo pomembna hitra in ustrezna analiza podatkov. Projekt Covid-19 Sledilnik (11) – projekt velike skupine prostovoljcev – zbira, analizira in objavlja podatke o širjenju koronavirusa SARS-CoV-2 v Sloveniji v realnem času. Taki podatki so nepogrešljivi za pravočasne javno-

Slika 2: Viri zdravstvenih podatkov, ki lahko prispevajo k množičnim podatkom na področju farmacije. Vir ikon na sliki: Flaticon.com.
Figure 2: Different sources of health data that contribute to big data in the field of pharmacy. Icons by Flaticon.com.

zdravstvene ukrepe. Jure Leskovec in sodelavci z Univerze Stanford (12) so uporabili množične podatke o mobilnosti populacije v modelu za simulacijo širjenja epidemije koronavirusa SARS-CoV-2 v ZDA. Rezultati njihovih raziskav kažejo, kateri ukrepi so pri spopadanju z epidemijo lahko bolj in kateri manj uspešni (12). Prav preko epidemije covid-19 smo naredili veliko napredka pri uporabi množičnih podatkov v javnem zdravju, pokazale pa so se tudi pomanjkljivosti, ki jih bo potrebno v prihodnosti nasloviti.

Tudi na številnih drugih področjih medicine in farmacije se obetajo spremembe s pomočjo analize množičnih podatkov. Na področju primerjalne učinkovitosti lahko s pomočjo analize množičnih podatkov določimo bolj klinično relevantne in stroškovno učinkovite načine zdravljenja pacientov. Analiza množičnih podatkov omogoča hitrejši in bolj tarčno usmerjen razvoj zdravil in medicinskih pripomočkov ter bolj učinkovito načrtovanje kliničnih raziskav. Z dokazi podprta medicina bo lahko z analizo množičnih podatkov zelo napredovala in bo omogočala identifikacijo najbolj učinkovite in varne terapije za individualnega bolnika ter bolj učinkovito preventivo oz. usmeritev terapije in preventive k najbolj ranljivim posameznikom. Prihodnost so tudi genske analize kot del vsakdanje klinične prakse za optimalno zdravljenje individualnega bolnika. Množični podatki omogočajo hitrejšo analizo zavarovalniških prevar in detekcijo ponarejenih zdravil. Obetajoča je tudi analiza podatkov na področju farmakovigilance in varnosti zdravil, kjer bi lahko v realnem času zajemali podatke iz klinik in mobilnih ali e-aplikacij za večjo varnost pri uporabi zdravil in ugotavljanje neželenih dogodkov (4).

V nadaljevanju predstavljamo štiri izbrane primere možnosti uporabe množičnih podatkov na področju farmacije.

Farmakoepidemiologija: Farmakoepidemiologija je področje, ki proučuje učinkovitost in varnost zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet (13). S pomočjo opazovalnih raziskav in uporabe zdravstvenih podatkov, ki se rutinsko zbirajo, farmakoepidemiologija proučuje učinke terapij v realnem okolju (npr. ob sočasni uporabi drugih zdravil), dolgoročne želene in neželene učinke terapij, zelo redke neželene učinke, učinke terapij v občutljivih populacijah, kot so starejši, otroci ali nosečnice, ali npr.varnost in učinkovitost zdravil pri neodobreni uporabi zdravil (*off-label use)* (13, 14). To je le nekaj pomembnih prednosti, ki jih prinašajo farmakoepidemiološke raziskave v primerjavi s kliničnimi raziskavami, pri interpretaciji rezultatov pa je potrebno upoštevati tudi omejitve opazovalnih raziskav, ki med drugim vključujejo potencialne moteče dejavnike in druge pristranosti, manjkajoče podatke in zahtevno določanje vzročnosti povezav. V zadnjem desetletju se je to področje zelo razvilo, pričakujemo pa še hitrejši razvoj v prihodnosti z uporabo metod strojnega učenja. Primer aplikacije analize množičnih podatkov na področju farmakoepidemiologije v prihodnosti je napovedovanje odziva na terapijo pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki je trenutno v klinični praksi velik izziv (13).

Neželeni dogodki: Neželeni dogodki so vzrok za pomemben del obolevnosti in celo pojavov smrti, velikokrat pa jih je možno preprečiti. Z ustrezno analizo podatkov bi lahko predvideli, kateri pacienti imajo največje tveganje za pojav neželenih dogodkov. Primer je ledvična odpoved zaradi kombinacije zdravil. Odpoved ledvic ima veliko tveganje za smrt, prinaša pa tudi veliko stroškov. Meritve ledvične funkcije lahko zaznajo zgodnje spremembe v delovanju ledvic, preden se pojavi ledvična odpoved. V prihodnosti bi lahko s pomočjo kompleksne analize podatkov v realnem času kombinirali podatke o meritvah ledvične funkcije, terapiji z zdravili, krvnem tlaku in ostalih pomembnih parametrih in na ta način identificirali posameznike s tveganjem za ledvično odpoved dovolj zgodaj, da bi lahko ta neželeni učinek preprečili. Na podoben način bi lahko s pomočjo genetskih in genomskih podatkov, laboratorijskih podatkov, vitalnih znakov in podatkov o zdravilih predvideli tudi druge neželene dogodke zaradi zdravil pri individualnem pacientu (15).

K posameznemu bolniku usmerjena medicinska obravnava (*precision medicine*): Ta pojem se nanaša na prilagajanje terapije individualnim značilnostim vsakega pacienta. V idealnem primeru torej k posameznemu bolniku usmerjena medicinska obravnava omogoča odločitev o najboljši, torej najbolj učinkoviti in najbolj varni terapiji za vsakega pacienta, kar prinaša tudi prihranke v celotnem zdravstvenem sistemu. Zaenkrat je to področje zelo omejeno na posamezne značilnosti pacienta, kot je določena genetska informacija. Zanimivo dejstvo je npr. to, da je nedavni projekt *1000 Genoms* v šestih mesecih dela v bazo podatkov *NCBI GenBank* shranil dvakrat več podatkov, kot jih je bilo do takrat shranjenih v tej bazi v preteklih 30 letih (16). V zadnjem desetletju so objavili številne genomske markerje, ki določajo učinkovitost zdravil, odmerjanje zdravil ali možnost neželenih učinkov. Na področju farmacije so najbolj znani zagotovo primeri določanja genotipov genov posameznih encimov iz družine citokromov P450, ki omogočajo individualno prilagajanje odmerka zdravila; primer je genetski polimorfizem v genih CYP2C9 in VKORC1 in odmerjanje varfarina. Zaenkrat te podatki še zelo redko uporabljamo v klinični praksi. V prihodnosti bi lahko temu dodali tudi druge multimedijske podatke, kar bi omogočalo optimalno izbiro zdravil in odmerjanje zdravil (17).

Razvoj zdravil: Razvoj zdravil poteka v več korakih, od identifikacije tarče, presejanja molekul ter identifikacije in optimizacije spojine vodnice, do predkliničnih in kliničnih preskušanj, razvoja formulacije ter regulatornih postopkov za odobritev zdravila, čemur sledijo kasneje še raziskave po utrženju zdravila. Celoten proces prinaša veliko stroškov, kar se odraža v končni ceni zdravila. Racionalno načrtovanje učinkovin že vključuje npr. virtualno rešetanje, kar skrajša postopek in zmanjša stroške. Kljub temu je na tem področju še veliko manevrskega prostora za učinkovito uporabo analize množičnih podatkov tako v začetnih fazah razvoja spojine vodnice kot tudi kasneje v načrtovanju kliničnih raziskav za bolj učinkovit, hitrejši in cenejši razvoj zdravil (18, 19).

4 ETIKA IN *MNOŽIČNI PODATKI*

Najbolj napredne ideje v znanosti pogosto ustvarijo številne etične dileme, ki jih je potrebno na novo opredeliti. To velja še posebej za področje farmacije, kjer se obdelujejo mnogi najbolj občutljivi podatki.

Verjetno je na področju biomedicine ena najbolj prepoznanih dilem povezana z dovoljenjem posameznika za uporabo njegovih podatkov v namen neke raziskave oz. t. i. informirani pristanek (20, 21). V tradicionalni raziskavi vsak udeleženec podpiše informirani pristanek, s katerim se strinja z uporabo njegovih podatkov za namen konkretne raziskave. Množični podatki so že v osnovi namenjeni raziskovanju nepredvidljivih povezav, zato klasičen informirani pristanek ne pride v poštev. Poleg tega so s tem povezane tudi dilema ponovne uporabe podatkov za različne namene in povezovanje podatkov med različnimi državami, kjer velja različna zakonodaja. Druga najbolj pogosta etična dilema pa je povezana z zasebnostjo podatkov, skupaj z anonimnostjo in zaupnostjo podatkov (20). Podatki, ki so v javnosti, torej npr. na internetu, niso hkrati nujno tudi javni podatki. Pogosto se zaupnost podatkov povezuje z anonimnostjo in posledično s potrebo po informiranem pristanku. To področje deloma ureja zakonodaja posamezne države, deloma pa skrbniki konkretnih javnih in zasebnih zbirk podatkov. Zaenkrat splošno sprejetih rešitev za zgornje etične izzive še ni (20, 21).

Lastništvo je kompleksna etična dilema, ki se tiče pravic do obdelave podatkov ter po drugi strani koristi od intelektualne lastnine in inovacij kot posledice analize množičnih podatkov. Strokovnjaki in znanstveniki kot pomembno dilemo omenjajo tudi epistemologijo – izraz se nanaša na dejstvo, da je analiza množičnih podatkov tako kompleksna stvar, ki je večina laikov niti strokovnjakov s področja biomedicine ne more popolnoma razumeti, zato bo izredno težko validirati rezultate takih analiz podatkov. Etično sporno je lahko tudi dejstvo, da si vsaj zaenkrat samo največja in najbogatejša podjetja lahko privoščijo shranjevanje in analizo množičnih podatkov, kar omejuje tako raziskovanje kot tudi uporabo rezultatov samo za določeno populacijo. Še številne druge etične dileme se pojavljajo in jih bo potrebno nasloviti za uspešen prehod analize množičnih podatkov v prakso (20, 21).

5 SKLEP

Analiza množičnih podatkov lahko revolucionarno spremeni način zdravljenja, kot ga poznamo danes. Razvoj zdravil se lahko pospeši, zdravljenje in preventiva lahko postaneta veliko bolj prilagojena posamezniku in posledično bolj učinkovita in bolj varna, zdravstveni sistem pa lahko pridobi tako na učinkovitosti kot tudi na zmanjšanju stroškov. Pri vpeljavi novosti s področja analize množičnih podatkov v zdravstveni sistem in prakso pa bo potrebna posebna pozornost pri različnih izzivih, ki jih taka metodologija prinaša. Človeške zmogljivosti same že dolgo niso več kos napredku v farmaciji, po drugi strani pa tudi sami izsledki, pridobljeni na podlagi računalniške analize podatkov, niso dovolj in za pravilno uporabo potrebujejo še človeško interpretacijo. Potrebno bo torej »združiti najboljše, kar znamo ljudje, z najboljšim, kar znajo storiti računalniki, da izboljšamo zdravstveni sistem« (Dr. Lisa Latts).

6 LITERATURA

1. *The Surprising Things You Don't Know About Big Data [Internet]. Adeptia; 2015 [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://adeptia.com/blog/surprising-things-you-dont-know-about-big-data.*
2. *Heads of medicines agencies - European medicines agency. HMA-EMA Joint big data taskforce summary report [Internet]. European Medicines Agency; 2019 [cited 2021 Feb 6]. Available from:*

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf
3. Fuller D, Buote R, Stanley K. A glossary for big data in population and public health: discussion and commentary on terminology and research methods. J Epidemiol Community Health. 2017;71(11):1113-7.
4. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. Health Inf Sci Syst. 2014;2:3.
5. Lee CH, Yoon HJ. Medical big data: promise and challenges. Kidney Res Clin Pract. 2017;36(1):3-11.
6. De Mauro A, Greco M, Grimaldi M. A formal definition of Big Data based on its essential features. Libr Rev. 2016;65(3):122-35.
7. Baker R. Big Data: A Survey Research Perspective. In: Biemer PP, editors. The survey error in practice. 1st ed. Wiley; 2017. p. 47-65.
8. European Medicines Agency. Identifying opportunities for 'big data' in medicines development and regulatory science [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-identifying-opportunities-big-data-medicines-development-regulatory-science_en.pdf
9. Callegaro M, Yang Y. The Role of Surveys in the Era of "Big Data". In: Vannette DL, Krosnick JA, editors. The Palgrave Handbook of Survey Research. 1st ed. Palgrave Macmillan; 2018. p. 175-92.
10. Khoury MJ, Ioannidis JP. Medicine. Big data meets public health. Science. 2014;346(6213):1054-5.
11. Covid-19 Sledilnik. Podatki o širjenju bolezni COVID-19 v Sloveniji [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats.
12. Chang S, Pierson E, Koh PW, Gerardin J, Redbird B, Grusky D, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature. 2021;589(7840):82-7.
13. Burden AM. Pharmacoepidemiology and Big Data Analytics: Challenges and Opportunities when Moving towards Precision Medicine. Chimia (Aarau). 2019;73(12):1012-7.
14. Schneeweiss S. Improving therapeutic effectiveness and safety through big healthcare data. Clin Pharmacol Ther. 2016;99(3):262-5.
15. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big Data In Health Care: Using Analytics To Identify And Manage High-Risk And High-Cost Patients. Health Affair. 2014;33(7):1123-31.
16. O'Driscoll A, Daugelaite J, Sleator RD. 'Big data', Hadoop and cloud computing in genomics. J Biomed Inform. 2013;46(5):774-81.
17. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. Health Aff (Millwood). 2018;37(5):694-701.
18. Leyens L, Reumann M, Malats N, Brand A. Use of big data for drug development and for public and personal health and care. Genet Epidemiol. 2017;41(1):51-60.
19. Brown N, Cambruzzi J, Cox PJ, Davies M, Dunbar J, Plumbley D, et al. Big Data in Drug Discovery. Prog Med Chem. 2018;57(1):277-356.
20. Mittelstadt BD, Floridi L. The Ethics of Big Data: Current and Foreseeable Issues in Biomedical Contexts. Sci Eng Ethics. 2016;22(2):303-41.
21. Salerno J, Knoppers BM, Lee LM, Hlaing WM, Goodman KW. Ethics, big data and computing in epidemiology and public health. Ann Epidemiol. 2017;27(5):297-301.

UMETNA INTELIGENCA V ZDRAVSTVU IN FARMACIJI

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTHCARE AND PHARMACY

AVTORJA / AUTHORS:
Anna Baťková, mag. farm.
prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: batkova.anna93@gmail.com

POVZETEK

Napredek v računalniški zmogljivosti in digitalizacija podatkov sta omogočila razvoj umetne inteligence, ki je začela spreminjati tudi zdravstveni sistem. Prinaša možne rešitve in izboljšave na številnih področjih zdravstva in farmacije, vendar tudi izzive, ki jih bo potrebno razrešiti. Z uporabo sistemov, osnovanih na umetni inteligenci, se spreminja tudi način dela zdravstvenih delavcev, kar bo preoblikovalo potrebno znanje in zanimanje.

KLJUČNE BESEDE:
digitalna revolucija, farmacevtska skrb, umetna inteligenca, zdravstvo

ABSTRACT

Advances in computing power and digitalisation of data have enabled the development of artificial intelligence, which has also begun to change the healthcare system. It brings possible solutions and improvements in many areas of healthcare and pharmacy, but also challenges that will need to be addressed. The use of artificial intelligence-based systems is also changing the way healthcare professionals work, transforming the necessary knowledge and interest.

KEY WORDS:
artificial intelligence, digital revolution, healthcare, pharmaceutical care

1 UMETNA INTELIGENCA

Zgodovina umetne inteligence (*artificial intelligence*, AI) sega v leto 1956, ko se je v Dartmouthu prvič zbrala skupina matematikov in računalniških znanstvenikov z namenom raziskati možnost, da se računalniki učijo kot otroci, torej na podlagi poskusov in napak (1, 2). Danes lahko umetno inteligenco opredelimo kot vejo računalniške znanosti, ki proučuje naprave, sposobne posnemati človekovo razmišljanje, in vključuje npr. sklepanje, planiranje, učenje, znanje, komuniciranje ali percepcijo (3). Te naprave so sposobne samostojnega učenja in prilagajanja spremembam, prav tako lahko napovejo vzorec vedenja. Metode umetne inteligence lahko na podlagi zbiranja in urejanja nabora podatkov ustvarijo ustrezen napovedni model ter ga ovrednotijo in izpopolnijo (4). Umetna inteligenca je osnovana na podlagi algoritmov, ki si jih lahko predstavljamo kot postopke ali pravila, na podlagi katerih računalniki rešujejo probleme. Vodilna metoda za gradnjo sistemov na podlagi umetne inteligence je strojno učenje (1, 2).

Danes se niti ne zavedamo, da umetno inteligenco uporabljamo skoraj vsakodnevno, na primer pri iskanju najboljše poti v spletnem zemljevidu ali pri brskanju na socialnih omrežjih, kjer se nam prilagaja predlagana vsebina. Meja zmožnosti umetne inteligence se razširja in danes že seže do področij, za katera smo mislili, da jih lahko obvladuje le človek (1).

1.1 STROJNO UČENJE

Poddisciplina umetne inteligence je strojno učenje (*machine learning*), ki z uporabo algoritmov računalnikom omogoča

učenje iz podatkov. Metode strojnega učenja omogočajo razvoj aplikacij umetne inteligence, ki olajšajo prepoznavanje prej nepoznanih povezav in skupnosti v podatkih, brez potrebe določevanja pravil odločanja za posamezno nalogo. Strojno učenje je tako postalo najprimernejše orodje za razvoj pripomočkov na podlagi umetne inteligence. Za učinkovito uporabo strojnega učenja so potrebni napredni algoritmi, velika količina podatkov in dovolj velika računalniška zmogljivost. V grobem strojno učenje delimo na nadzorovano (*supervised*) in nenadzorovano (*unsupervised*) (1, 5, 6).

Pri nadzorovanem učenju je potrebno podatke, na katerih model učimo, naprej označiti. Ti podatki služijo kot primeri za učenje, na katerih se model nauči povezave med spremenljivko in izidom. Naučeno povezavo iz učnih primerov potem model uporabi za napoved izida na novih primerih. Večina modelov umetne inteligence trenutno uporablja to vrsto učenja (3, 5, 6).

Nenadzorovano učenje ne zahteva označenih podatkov. Njegov namen je prepoznati prej nepoznane povezave med podatki, na podlagi katerih primere kategorizira v podskupine (1). Pogosto se uporablja za ustvarjanje novih hipotez (5). Z uporabo te metode lahko npr. brez označevanja ločimo slike črno-belih mačk od psov dalmatincev (2).

1.2 GLOBOKO UČENJE

Podpodročje strojnega učenja je t. i. globoko učenje (*deep learning*), ki uporablja umetne nevronske mreže (*artificial neural network*) s številnimi sloji za prepoznavanje vzorcev v podatkih (5). Strukturirano je podobno kot človeški možgani, pri čemer hkrati ovrednoti več naborov podatkov v številnih slojih, dokler ne doseže rezultata. Vsako vrednotenje se izvaja v posameznem sloju in vsak naslednji sloj uporablja rezultate predhodnega kot izhodiščno vrednost. Ker vhodni in izhodni podatki sloja niso vidni, jih imenujemo skriti sloji. Globoko učenje ni le proces učenja razmerja med dvema ali več spremenljivkami, temveč tudi znanje, ki razmerje ureja, in znanje, ki odnos smiselno razume (6, 7).

2 PRIMERI UPORABE UMETNE INTELIGENCE V ZDRAVSTVU

Eksponencialna rast umetne inteligence v bližnji prihodnosti obeta spremembe v medicinski praksi. Sistemi umetne inteligence izkazujejo strokovno raven v številnih diagnostičnih postopkih. Lahko npr. bolje napovedujejo prognozo bolnikov kot zdravniki ter pomagajo pri kirurških posegih. Ker modeli strojnega učenja še naprej napredujejo, je vedno bolj slutiti, da bi umetna inteligenca lahko revolucionirala zdravstvo in na novo opredelila vlogo zdravstvenih delavcev (1).

2.1 UMETNA INTELIGENCA V RADIOLOGIJI

V radiologiji za diagnozo uporabljajo rentgensko slikanje, magnetno resonanco, računalniško tomografijo in druge preiskave. Radiološki izvidi so slike, ki predstavljajo velik nabor podatkov, na voljo tudi v digitalni obliki, kar pomeni, da je to področje idealno za uporabo umetne inteligence (1).

Radiološke preiskave so vse bolj dostopne, kar dodatno obremenjuje radiologe, ki jih v zdravstvu primanjkuje. Več znanstvenih skupin je že razvilo različne algoritme za obdelavo radioloških izvidov, ki omogočajo krajši čas do diagnoze in pomagajo pri pomanjkanju kadrov (6).

Nekatere storitve, ki uporabljajo umetno inteligenco, je že odobril Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (*Food and Drug Administration*, FDA), npr. zaznavanje okluzije večjih možganskih arterij in območja krvavitve pri možganski kapi ter diagnozo srčno-žilnih bolezni iz magnetne resonance srca (1).

2.2 UMETNA INTELIGENCA V OFTALMOLOGIJI

Pogost zaplet sladkorne bolezni je diabetična retinopatija, ki lahko privede do slepote. Za preprečevanje je pomembna pravočasna diagnoza. Ameriško združenje za sladkorno bolezen priporoča vsakoletno slikanje očesnega ozadja za paciente brez ali z minimalno diabetično retinopatijo in pogosteje za paciente z napredovano stopnjo. Izvajanje omenjene diagnostike pri tako veliki populaciji diabetičnih pacientov, nagnjenih k diabetični retinopatiji, je težko izvedljivo. Skupina računalniških znanstvenikov in zdravnikov je razvila na umetni inteligenci osnovani model za prepoznavo te bolezni, ki ga je FDA odobrila leta 2018 (1, 2, 6).

2.3 UMETNA INTELIGENCA V PATOLOGIJI

Histopatološke preiskave so zlati standard za diagnozo številnih vrst raka. Interpretacije vzorcev pod mikroskopom

se med patologi lahko razlikujejo, poleg tega nekaterih pomembnih kvantitativnih značilnosti slik s prostim očesom ni enostavno zaznati (1).
Raziskave v patologiji uporabljajo umetno inteligenco za različne naloge obdelave in klasifikacije slik, vključno z nalogami na manj zahtevni ravni, kot je zaznavanje objektov, pa tudi za naloge na bolj zahtevni ravni, kot so na primer napovedovanje diagnoze bolezni in odziva na zdravljenje. Številne uporabe umetne inteligence v patologiji so bile osredotočene na potrebo po avtomatizaciji nalog, ki so za patologe dolgotrajne. S tem bi jim omogočili, da imajo več časa za odločanje na bolj zahtevni ravni (8).

2.4 UMETNA INTELIGENCA V TERAPIJI SLADKORNE BOLEZNI

Umetna inteligenca ima lahko široko uporabo na štirih ključnih področjih terapije sladkorne bolezni, vključno z že omejenim avtomatskim pregledovanjem mrežnice, klinični podpori odločanju, napovedno stratifikacijo populacijskega tveganja in orodji za samooskrbo pacientov (10).
Koncentracija glikiranega hemoglobina A1c (HbA1c) je neposredno povezana z zapleti sladkorne bolezni. Višji kot je HbA1c, večje je tveganje za nastanek zapletov (9). Nadzorovano strojno učenje so uporabili za razvoj orodja za napovedovanje kratko- in dolgoročnega odziva preiskave HbA1c po uvedbi inzulina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. To orodje pomaga pri prepoznavanju kliničnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na rezultat HbA1c. S tem je omogočeno individualno prilagajanje za izboljšanje adherence k zdravljenju in napovedovanje tveganja za hospitalizacijo (10).

2.5 UMETNA INTELIGENCA V KARDIOLOGIJI

Uporaba umetne inteligence in strojnega učenja omogoča hitrejšo interpretacijo in diagnozo na številnih področjih kardiologije. Na primer izvidi elektrokardiograma se samodejno interpretirajo, 3D ehokardiografija srca pa zagotavlja avtomatske meritve srčnih funkcij. V raziskavi je umetna inteligenca s časovnim vrednotenjem elektronskih zdravstvenih podatkov prepoznala napovedovalce srčnega popuščanja. S tem je pripomogla k njegovemu zgodnjemu odkrivanju, kar se je izkazalo učinkovito pri zmanjševanju smrtnosti (6).

3 PRIMERI UPORABE UMETNE INTELIGENCE V FARMACIJI

Svet je na začetku četrte industrijske revolucije, ki bo korenito spremenila človeško uporabo tehnologije in imela posledice za način življenja in dela ljudi. Pojavlja se vprašanje, ali lahko četrta industrijska revolucija spremeni tudi lekarniško prakso (11).
Avtorji knjige *Pharmaceutical Care in Digital Revolution* ugotavljajo, da ni potrebno, da je vsak farmacevt lekarniški strokovnjak za informatiko, ampak da bi morali imeti vsi farmacevti nekaj zanimanja za to področje. V okviru digitalne revolucije se bodo razvile nove vloge farmacevtske oskrbe in na tej točki lahko le ugibamo, kako bodo oblikovane in opredeljene (2). Da bi farmacija ohranila svoj položaj v zdravstvenem sistemu, mora odkriti, kako delati z umetno inteligenco, robotiko, 3D tiskanjem, nanotehnologijo, biotehnologijo in tako dalje (11).
V januarju 2021 je FDA objavila prvi Akcijski načrt za umetno inteligenco in strojno učenje kot medicinski pripomoček. Namen je podpreti ogromen potencial teh tehnologij za izboljšanje oskrbe pacientov, hkrati pa zagotoviti varnost in učinkovitost (12).
Naslednji navedeni primeri uporabe v farmaciji so le nekateri izmed številnih.

3.1 ODMERJANJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Odmerjanje protimikrobnih zdravil v enoti intenzivne nege je lahko problematično zaradi fizioloških sprememb pri kritično bolnih pacientih ali prisotnosti patogenov z zmanjšano občutljivostjo. Posledica je manjša verjetnost, da protimikrobna zdravila dosežejo ciljno koncentracijo, potrebno za ugoden izid zdravljenja.
Sorazmerno nov pristop pri optimizaciji odmerkov protimikrobnih zdravil za paciente s sepso je uporaba računalniških programov, osnovanih na umetni inteligenci. Ti za prilagoditev protimikrobne terapije uporabljajo rezultate terapevtskega spremljanja koncentracij zdravil ter klinične značilnosti posameznika. Tako povečajo verjetnost doseganja vnaprej določenega izida. Če vnaprej določeni izid ni dosežen, lahko zdravniki te podatke posredujejo nazaj v program umetne inteligence, ki nato izboljša svoj algoritem, da spremeni priporočila za lažje doseganje cilja.
Ena od potencialnih prednosti programov za odmerjanje na osnovi umetne inteligence je možnost proučevanja vpliva

drugih zdravil na protimikrobne koncentracije. Če so ti programi vgrajeni v elektronsko zdravstveno kartoteko (*electronic health records*, EHR), lahko identificirajo zdravila, ki bi ob sočasnem predpisovanju povzročala spremembe koncentracij protimikrobnih zdravil v plazmi. Lahko tudi dajejo proaktivna priporočila za odmerjanje, da kompenzirajo takšne interakcije z zdravili (13).

3.2 FARMAKOVIGILANCA

Tehnologije umetne inteligence je mogoče videti na številnih področjih farmakovigilance. Ti so na primer poročilo o neželenem učinku zdravila (*individual case safety report*, ICSR), obvladovanje tveganj, upravljanje signalov in sistem upravljanja kakovosti (15).

Raziskave na področju farmakovigilance so se v zadnjem času osredotočile na samodejno zaznavanje neželenih učinkov zdravil iz besedil iz različnih virov, vključno z npr. družabnimi omrežji. Ti so viri velike količine podatkov, objavljenih s strani pacientov, ki jih lahko uporabljamo v farmakovigilanci (13). Avtorja Sarker in Gonzalez sta uporabila napredno tehniko procesiranja naravnega jezika (*natural language processing*, NLP) in strojno učenje za opredelitev lastnosti neformalnih besedil, kot sta polarnost stavkov ter sentiment. Te funkcije so nato uporabili za pridobivanje, samodejno zaznavanje in spremljanje neželenih učinkov zdravil (16).

3.3 FARMAKOGENOMIKA

Farmakogenomika je obetavno področje za aplikacijo umetne inteligence. Pomaga nam lahko pri odkrivanju in razvoju zdravil ter optimizaciji zdravljenja z zdravili na podlagi genotipa pacienta. Pojavljati so se začele aplikacije na osnovi globokega učenja za odkrivanje regulatornih elementov v nekodirajočem genomu.

Farmakoepigenom lahko opredelimo kot nekodirajoče, regulativne regije genoma, ki imajo pomemben vpliv na učinkovitost, pojavnost neželenih učinkov, potreben odmerek zdravil ter odpornost na zdravljenje. Na primer, regulativni nekodirajoči elementi spodbujajo toleranco na kemoterapevtik vemurafenib pri 90 % bolnikov z melanomom. Prav tako povzročajo rezistenco na dve ali več antiepileptičnih zdravil pri približno 30 % bolnikov z epilepsijo.

Metode strojnega učenja so pokazale sposobnost prepoznavanja novih regulatornih različic, ki se nahajajo v nekodirajočih domenah, ki lahko dajo informacijo o farmakogenomskem odzivu, napovedovanju medsebojnih vplivov med zdravili in genomom ter pridobivanju farmakogenomskega fenotipa iz kliničnih podatkov (17).

4 MOŽNE KORISTI UPORABE UMETNE INTELIGENCE V ZDRAVSTVU

Hitro razvijajoča se umetna inteligenca predstavlja možnost izkoristiti potencial ogromne količine zdravstvenih podatkov, predvsem za podporo z dokazi podprtemu kliničnemu odločanju. Gre za močno orodje za izboljšanje in razširitev človeške zmogljivosti, ki prispeva k pravočasnemu kliničnemu odločanju. Uporaba umetne inteligence v zdravstvenem sistemu lahko omogoči osredotočanje zdravstvenih delavcev na področja, kjer sta človekova prisotnost in vpletenost želeni in potrebni. Smiselna je tam, kjer dosega boljše rezultate kot človek in pri njeni uporabi ne prihaja do velikega tveganja, vendar mora biti sodelovanje človeka in umetne inteligence uravnoteženo. Možne koristi so na primer:

- podpora kliničnemu odločanju,
- izboljšanje kakovosti, učinkovitosti in varnosti zdravstvene oskrbe,
- izboljšanje pacientove izkušnje pri zdravljenju,
- znižanje stroškov,
- optimizacija delovanja zdravstvenega sistema,
- optimizacija procesov in razporeditev sredstev,
- napovedovanje in preprečevanje neželenih dogodkov,
- olajšanje spremljanja zdravstvenega stanja prebivalstva,
- podpora samooskrbe pacienta skozi tehnologije (18).

5 IZZIVI UPORABE UMETNE INTELIGENCE V ZDRAVSTVU

Čeprav ima umetna inteligenca velik potencial za uporabo v klinični praksi, ima njena dejanska uporaba še pomembne izzive.

5.1 PRISTRANOST

Človeška družba se razlikuje v socialno-ekonomskih pogojih, življenjskem stilu, potrebah in genetskih predispozicijah. Splošno uporaben model umetne inteligence bi moral upoštevati to raznovrstnost. Vendar v praksi ni na voljo

primerljiva količina podatkov za vse socialno-ekonomske skupine. To neravnovesje onemogoča doseganje natančnih napovedi za premalo zastopane skupine (18).

5.2 RAZLOŽLJIVOST NAPOVEDI

Metoda globokega učenja uporablja številne pretvorbe vnesenih podatkov. V ta namen lahko uporabi več vmesnih, skritih slojev, ki so namenjeni vzpostavljanju povezave med izbranimi dejavniki in izidi. Ti sloji so postavljeni na podlagi principa preskušanja in popravljanja preko več iteracij in delujejo kot neke oblike črna škatla. Ta očem nevidni proces je zato težko razložiti in razumeti, kar si zdravstveni delavci in pacienti vsekakor želijo ter imajo do tega tudi pravico (1, 18).

5.3 RAZNOLIKOST PODATKOV

Podatki, vpisani v elektronsko zdravstveno kartoteko, so heterogeni, lahko vsebujejo napake ali pa celo manjkajo. Da model umetne inteligence zanesljivo analizira podatke, mora biti dovolj robusten, kar predstavlja izziv. Po svetu so številni različni sistemi elektronske zdravstvene kartoteke, ki lahko uporabljajo različne sisteme za kodiranje kliničnih podatkov. Za implementacijo umetne inteligence je pomembna interoperabilnost teh sistemov (20).

5.4 ETIČNI IZZIVI

Etične izzive lahko delimo na zasebnost podatkov, etiko in moralnost algoritmov ter etiko in vrednote kliničnih praks. Med temi izstopa zasebnost podatkov, ki so jo v Združenih narodih opredelili kot temeljno človekovo pravico. Strojno učenje, ki je pomemben del medicine prihodnosti, zahteva zbiranje ogromnih količin osebnih podatkov o pacientih, zato vzbuja skrbi glede zasebnosti (5).

6 ZAKLJUČEK

S četrto industrijsko revolucijo prihajajo tudi napredki v umetni inteligenci, ki že danes začenjajo preoblikovati zdravstvo in farmacijo. Novi pristopi in postopki bodo zahtevali zanimanje in znanje zdravstvenih delavcev. Raziskave kažejo, da umetna inteligenca na različnih področjih zdravstva že danes prinaša številne koristi, o čemer priča tudi dejstvo, da je nekatere primere uporabe v praksi že odobrila FDA. Med proučevanjem in razvojem umetne inteligence so se pojavila tudi že pomembna vprašanja glede tveganj in težav pri implementaciji v zdravstvu, predvsem glede tehničnih, etičnih in finančnih izzivov.

7 LITERATURA

1. *Kun-Hsing Yu, Andrew L Beam, Isaac S Kohane. Artificial intelligence in healthcare. Nat Biomed Eng 2018 Oct; 2(10):719-731.*
2. *Claudia Rijcken. Pharmaceutical Care in Digital Revolution. Academic Press, London, San Diego, Cambridge, Oxford, 2019, ISBN 978-0-12-817638-2.*
3. *Terminološki slovar avtomatike | Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša (zrc-sazu.si). [dostop: 13-nov-2020].*
4. *Mohamad Bashir, Amer Harky. Artificial Intelligence in Aortic Surgery: The Rise of the Machine. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Winter;31(4):635-637.*
5. *Nariman Noorbakhsh-Sabet, Ramin Zand, Yanfei Zhang, Vida Abedi. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. Am J Med 2019 Jul;132(7):795-801.*
6. *Yoav Mintz , Ronit Brodie. Introduction to artificial intelligence in medicine. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2019 Apr;28(2):73-8.*
7. *W. J. Zhang, G. Yang, Y. Lin, C. Ji, M. M. Gupta. On Definition of Deep Learning. 2018 World Automation Congress (WAC), Stevenson, WA, 2018, pp. 1-5.*
8. *Kaustav Bera, Kurt A Schalper, David L Rimm, Vamsidhar Velcheti, Anant Madabhushi Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Nov;16(11):703-715*
9. *Cas Weykamp. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspe. Ann Lab Med. 2013 Nov; 33(6): 393–400.*
10. *Samer Ellahham. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. Am J Med. 2020 Aug;133(8):895-900*
11. *Darrin Baines, Lotte Stig Nørgaard, Zaheer-Ud-Din Babar, Charlotte Rossing. The Fourth Industrial Revolution: Will it change pharmacy practice? Res Social Adm Pharm 2020 Sep;16(9):1279-1281.*
12. *FDA Releases Artificial Intelligence/Machine Learning Action Plan. (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-releases-artificial-intelligencemachine-learning-action-plan). [dostop: 14-jan-2021].*
13. *Ming G Chai, Menino O Cotta, Mohd H Abdul-Aziz, Jason A Roberts. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? Pharmaceutics. 2020 Jul 7;12(7):638.*
14. *Abeed Sarker, Graciela Gonzalez. Portable automatic text classification for adverse drug reaction detection via multi-corpus training. J Biomed Inform 2015 Feb;53:196-207.*
15. *David John Lewis, John Fraser McCallum. Utilizing Advanced Technologies to Augment Pharmacovigilance Systems: Challenges and Opportunities. Therapeutic Innovation & Regulatory Science volume 54, pages888–899(2020).*
16. *Chun Yen Lee ,Yi-Ping Phoebe Chen. Machine learning on adverse drug reactions for pharmacovigilance. Drug Discov Today 2019 Jul;24(7):1332-1343.*

17. *Alexandr A Kalinin, Gerald A Higgins, Narathip Reamaroon, Sayedmohammadreza Soroushmehr, Ari Allyn-Feuer, Ivo D Dinov, Kayvan Najarian, Brian D Athey. Deep learning in pharmacogenomics: from gene regulation to patient stratification. Pharmacogenomics. 2018 May;19(7):629-650.*
18. *Mei Chen, Michel Decary. Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders. Healthc Manage Forum. 2020 Jan;33(1):10-18. Am J Med. 2020 Aug;133(8):895-900.*
19. *Trishan Panch, Heather Mattie, Rifat Atun. Artificial intelligence and algorithmic bias: implications for health systems. J Glob Health 2019 Dec;9(2):010318.*
20. *Fei Wang, Anita Preininger. AI in Health: State of the Art, Challenges, and Future Directions. Yearb Med Inform 2019 Aug;28(1):16-26.*

UPORABA UMETNE INTELIGENCE PRI ODKRIVANJU NOVIH UČINKOVIN

THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DRUG DISCOVERY

AVTORJA / AUTHORS:
asist. Matic Proj, mag. farm.
asist. Žan Toplak, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: zan.toplak@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Razmah umetne inteligence na številnih področjih prodira tudi v farmacevtsko industrijo in akademske laboratorije, ki se ukvarjajo z odkrivanjem novih učinkovin. Nove algoritme za iskanje vzorcev v vedno večjih količinah podatkov že uporabljamo za pomoč pri racionalnem načrtovanju učinkovin. V literaturi so opisali številne primere uporabe na področjih odkrivanja tarč in priprave njihove strukture, priprave virtualnih knjižnic spojin, načrtovanja novih spojin zadetkov, njihovo optimizacijo do spojin vodnic, predkliničnih in kliničnih raziskav. Kljub temu je na tem področju še veliko izzivov.

KLJUČNE BESEDE:
podatkovne zbirke, računalniško podprto načrtovanje učinkovin, strojno učenje, umetna inteligenca

ABSTRACT

The rise of artificial intelligence in many fields is also making its way into the pharmaceutical industry and academic labs engaged in drug discovery. New algorithms for pattern recognition in ever-increasing amounts of data are already being used to support rational design. The scientific literature is replete with reports of applications in the areas of target discovery and structure preparation, virtual compound library design, discovery of new hit compounds and optimisation to lead compounds, preclinical and clinical trials. However, there are still a number of challenges that need to be addressed.

KEY WORDS:
artificial intelligence, computer-aided drug design, databases, machine learning

1 UVOD

Odkrivanje novih učinkovin je dolgotrajen postopek z visokimi finančnimi vložki. Začne se z izbiro in pripravo struktur tarč, iskanjem spojin zadetkov, njihovo optimizacijo do spojin vodnic, vrednotenjem v predkliničnih raziskavah in konča s potrditvijo varnosti in učinkovitosti v kliničnih raziskavah. V preteklih desetletjih za namen zmanjšanja stroškov in hitrejšega razvoja vse pogosteje uporabljamo računalniško podprto načrtovanje učinkovin (1). Zadnji napredek predstavlja vpeljava umetne inteligence (*artificial intelligence*, AI) v proces odkrivanja učinkovin (2). Priča smo razmahu umetne inteligence na številnih področjih, predvsem zaradi razvoja različnih algoritmov umetne inteligence, izboljšav strojne opreme (npr. grafične procesne enote, tensorska jedra, vzporedno programiranje) in dostopnosti vse večjih količin podatkov (3). O široki uporabnosti umetne inteligence med drugim pričajo

dosežki na področju prepoznave slik in zvoka, procesiranju naravnega jezika in igranju miselnih iger (2).

Tri ključne lastnosti, ki definirajo umetno inteligenco, so reševanje problemov, učenje iz izkušenj in prilagajanje novim izzivom (posploševanje). Za razliko od splošne umetne inteligence ozko umetno inteligenco uporabljamo samo za točno določene naloge, ki jim je namenjena. Strojno učenje je področje umetne inteligence, ki se ukvarja s programiranjem računalnikov, da se lahko učijo iz podatkov in v njih iščejo vzorce. Ena izmed novejših metod je globoko učenje, ki po navdihu človeških možganov za analizo podatkov uporablja večslojne nevronske mreže (4).

V naslednjih poglavjih bomo predstavili različne faze racionalnega odkrivanja novih učinkovin, v katerih se v določenih korakih že vključuje uporaba umetne inteligence (preglednica 1, slika 1).

Preglednica 1: Primeri uporabe umetne inteligence pri odkrivanju novih zdravil.
Table 1: Examples of using artificial intelligence in drug discovery.

Identifikacija tarče	**Priprava virtualnih knjižnic spojin**	**Racionalno načrtovanje spojin zadetkov**	**Optimizacija lastnosti spojin**	**Klinično preskušanje zdravil**
Pridobivanje podatkov iz literature	Priprava manjših usmerjenih in raznolikih knjižnic spojin	Virtualno rešetanje na osnovi strukture tarče: cenilne funkcije, ponovno ocenjevanje vezavnih konformacij	Priprava knjižnice analogov z določenimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi	Pridobivanje podatkov iz literature
Povezave med genskim zapisom, proteini in nastankom bolezni	Odkrivanje novih ali manj zastopanih virtualnih kemijskih prostorov	Virtualno rešetanje na osnovi strukture liganda: QSAR, razvrščanje	Priprava knjižnice analogov na podlagi QSAR analize	Izbira pacientov
Repozicioniranje zdravil	Sestava knjižnic s specifičnimi lastnosti spojin	*De novo* načrtovanje z večparametrsko optimizacijo lastnosti spojin	Priprava in vrednotenje sinteznih poti za nove analoge	Spremljanje terapije
Priprava 3D strukture tarče			Napovedovanje lastnosti ADMET	Načrtovanje in analiza kliničnih raziskav

Slika 1: Uporaba umetne inteligence pri različnih fazah odkrivanja zdravilnih učinkovin.
Figure 1: Use of artificial intelligence at different stages of drug discovery.

2 VHODNI PODATKI

Vhodni podatki so ključni za pripravo modelov, ki omogočajo predvidevanje, ne glede na to, kateri algoritem uporabimo (5). Glavni izziv predstavlja pridobivanje podatkov v zadostni količini, ki so hkrati ustrezne kakovosti. Na področju odkrivanja novih učinkovin so na voljo zelo majhne količine podatkov v primerjavi z ogromnimi količinami informacij, ki jih uporabljajo v tehnologiji prepoznave slik ali procesiranju naravnega besedila (4). Do večjih količin lahko pridemo z združevanjem rezultatov iz različnih laboratorijev. Na ta način sicer povečamo variabilnost, saj v kompleksnih bioloških sistemih pod drugačnimi eksperimentalnimi pogoji pogosto dobimo drugačne ali celo nasprotujoče si rezultate (6). Če je model zgrajen na nezanesljivih podatkih, sta vprašljivi njegovi uporabnost in praktična vrednost (4). Vse večje količine rezultatov različnih bioloških testov lahko najdemo v prosto dostopnih podatkovnih zbirkah, kot sta ChEMBL (7) in PubChem (8). Veliko podatkov pa ostaja v lasti farmacevtskih družb, saj predstavljajo konkurenčno prednost (4). Možna rešitev je uporaba algoritmov umetne inteligence, ki jim zadostujejo že manjše količine podatkov (9, 10).

V procesu optimizacije učinkovine je potrebno identificirati spojino, ki deluje na izbrano tarčo, ima ustrezne farmakokinetične lastnosti in ne povzroča neželenih učinkov. Za takšno večparametrsko optimizacijo so potrebni številni testi, ki si sledijo od preprostejših do vedno zahtevnejših. Zahtevnejše raziskave izvajamo samo na najobetavnejših spojinah, zaradi česar je v podatkovnih zbirkah prisotnih veliko manjkajočih vrednosti, ki niso naključno razporejene po kemijskem prostoru. Poleg tega so podatki pogosto neuravnoteženi in vsebujejo veliko neaktivnih in malo aktivnih spojin ali obratno. Podatki iz rešetanj visoke zmogljivosti vsebujejo visok delež neaktivnih spojin, nasprotno pa je pri uporabi podatkov iz znanstvene literature problem redko poročanje negativnih rezultatov (4, 11).

Končni cilj uporabe umetne inteligence je predvideti obnašanje spojin v človeškem organizmu, za kar so na voljo najbolj omejene količine podatkov. Za takšne napovedi lahko uporabljamo nadomestne izide, npr. podatke, pridobljene na živalskih modelih, uporabljamo za napovedovanje kliničnih izidov, ker je količina takšnih raziskav veliko večja od količine raziskav na ljudeh (12). Podobno toksičnost spojin napovedujemo iz *in vitro* podatkov, kar zmanjša potrebe po testiranju na živalih (13). Tovrstni modeli imajo določene omejitve, saj povezave med nadomestnimi in končnimi izidi niso popolnoma pojasnjene (4).

3 IDENTIFIKACIJA TARČE IN PRIPRAVA NJENE STRUKTURE

Iskanje nove zdravilne učinkovine se pogosto začne pri hipotezi, da modulacija določene tarče v organizmu lahko zavre ali omili bolezensko stanje. Pri tem najpogosteje z literaturnimi viri najprej identificiramo tarčo, ki je povezana z nastankom bolezni. Zaradi vedno večje količine znanstvene literature se je pri iskanju teh povezav začela uporabljati umetna inteligenca, ki z napredkom v procesiranju naravnega jezika prečesava množice tekstovnih podatkov (*text mining*) iz različnih podatkovnih zbirk (14). Poleg literature pa umetna inteligenca uporablja tudi podatke o povezavah med proteini in njihovim genskim zapisom. S tem pristopom iščemo različne kombinacije genske variabilnosti, ki so odgovorne za nastanek bolezni (15). Tako so npr. raziskovalci na podlagi podatkov o izražanju mRNA, mutacijah proteinov in protein-protein interakcijah s pomočjo metode umetne inteligence identificirali 122 tarč, vpletenih v nastanek raka. Od teh je bilo 69 tarč že znanih. Dve novi tarči so ovrednotili s peptidnimi zaviralci, ki so izkazali močno antiproliferativno delovanje na rakavih celicah (16). Poleg identifikacije tarče, ki je potencialno vpletena v potek bolezni, nadalje lahko uporabimo metode umetne inteligence za napovedovanje, ali je izbrana tarča sploh primerna za razvoj modulatorjev (*target drugability*) (14).

Dodatno se je umetna inteligenca začela uporabljati tudi za iskanje novih tarč za že znane zdravilne učinkovine. V tem primeru gre za repozicioniranje ali prenamembo zdravil (*drug repurposing)*. V farmacevtski industriji tak pristop uporabljajo pri iskanju zdravil za redke bolezni, saj se tako izognejo visokim stroškom razvoja nove zdravilne učinkovine. Iskanje novih tarč pa je industriji v interesu tudi za podaljšanje patenta zdravilnih učinkovin. Z umetno inteligenco najprej preiščejo literaturne podatke. Na podlagi množice kompleksnih vhodnih podatkov, ki predstavljajo velik informacijski šum, nato z algoritmi statistično ovrednotijo povezanost določenih zdravilnih učinkovin z različnimi tarčami. Pri tem uporabljajo različne povezave,

kot npr. stranski učinki zdravil, interakcije med zdravili, kemijske strukture zdravilnih učinkovin, interakcije proteinov in genski zapis (17, 18).

Včasih za tarčo za razvoj novih učinkovin ni znana njena trodimenzionalna struktura, ki bi omogočila strukturno podprti pristop načrtovanja spojin. V tem primeru pogosto uporabljamo homologno modeliranje. Gre za metodo, pri kateri strukturo tarčnega proteina predvidimo glede na znano aminokislinsko zaporedje, ki ga nato primerjamo z zaporedji proteinov z že znano strukturo. Implementacija umetne inteligence v razreševanje strukture proteinov je v zadnjih letih bistveno izboljšala natančnost napovedanih struktur (19). Orodje umetne inteligence, kot je npr. AlphaFold, se najprej uči na proteinih z znanimi strukturami. Na podlagi podatkov, kot so koti peptidnih vezi v proteinski strukturi in razdalje med aminokislinskimi pari, nato zgradi trodimenzionalni model proteina iz njegovega aminokislinskega zaporedja (20). Natančnejši modeli tako izboljšujejo nadaljnje korake v razvoju nove učinkovine.

4 PRIPRAVA VIRTUALNIH KNJIŽNIC SPOJIN

Glede na velikost ocenjenega virtualnega kemijskega prostora (~10^{63} molekul, ki upoštevajo pravila Lipinskega) je pred pričetkom virtualnega rešetanja (*virtual screening*, VS) smiselna priprava virtualnih knjižnic (21). Lahko pripravimo bolj usmerjene knjižnice s spojinami, za katere je že znana večja verjetnost za aktivnost na določenih tarčah, ali pa pripravimo manjše knjižnice z zelo raznolikimi spojinami. Velike podatkovne zbirke so lahko pri klasičnih pristopih časovno potratne in računsko zahtevne, z uporabo metod umetne inteligence pa lahko te težave zaobidemo (22).

S pomočjo nevronskih mrež je možno zmanjšati velike zbirke podatkov na manj kot odstotek njihove začetne velikosti. Kljub drastičnemu zmanjšanju je vseeno možno zajeti visoko reprezentativen vzorec spojin. Nasprotno lahko metode umetne inteligence razširijo kemijski prostor v del prostora, ki je manj zastopan v knjižnici, tako da pripravijo nove spojine (23). Primer tega je uporaba orodja AutoZoom, ki je raziskovalcem omogočilo razširitev svoje 1,7-milijonske virtualne knjižnice s približno 400.000 novimi spojinami. Te spojine so pridobili iz komercialno dostopne 8-milijonske knjižnice, kar bistveno poveča uspešnost njihove sinteze (24). Dodatno lahko prilagodimo knjižnico, da vsebuje le spojine z želenimi lastnostmi, npr. sintezno dostopnejše spojine (22). Takšna priprava virtualnih knjižnic omogoči, da virtualno rešetanje izvedemo na razumni časovni skali in hkrati povečamo možnost za odkritje biološko aktivne spojine. S pomočjo umetne inteligence lahko usmerimo iskanje po virtualnem kemijskem prostoru v del prostora, ki ne vsebuje patentiranih spojin.

5 RACIONALNO NAČRTOVANJE SPOJIN ZADETKOV

Za iskanje spojin zadetkov uporabljamo virtualno rešetanje kot racionalno alternativo rešetanju visoke zmogljivosti. Trenutno je glavna pomanjkljivost virtualnega rešetanja visok delež lažno pozitivnih rezultatov (1).

Prvi pristop je virtualno rešetanje na osnovi strukture tarče, pri katerem v postopku molekulskega sidranja iz virtualnih kemijskih knjižnic poiščemo komplementarne ligande. Program najprej generira vezavne konformacije (t. i. poze) ligandov v vezavnem mestu in jih nato s cenilno funkcijo razvrsti glede na predvideno aktivnost (1). V zadnjih nekaj letih za cenilno funkcijo razvijajo številne algoritme umetne inteligence, ki temeljijo na velikih količinah eksperimentalnih podatkov o interakcijah med ligandi in makromolekulami. V primerjalnih analizah dajejo boljše rezultate od klasičnih cenilnih funkcij, če jih primerjamo med seboj, pa nobena ne presega drugih v vseh vidikih. Izbira najprimernejšega algoritma umetne inteligence je zato odvisna od problema, ki ga obravnavamo (25). Umetno inteligenco uporabljamo tudi za obdelavo rezultatov sidranja s klasičnim programom, npr. s ponovnim ocenjevanjem vezavnih konformacij ali za izbor virtualnih zadetkov, ki tvorijo interakcije s ključnimi aminokislinskimi ostanki (26). Z uporabo modela za prepoznavanje aktivnih konformacij vScreenML so pripravili izbor in sintetizirali 23 potencialnih zaviralcev acetilholin-esteraze. Kar 21 spojin je zaviralo encim, od tega deset v nizkem mikromolarnem območju (26). Z naraščajočo količino eksperimentalnih podatkov lahko v prihodnosti pričakujemo uresničenje potenciala umetne inteligence na tem področju, kar bo nadomestilo ali izboljšalo klasični pristop rešetanja visoke zmogljivosti (2).

Drugi pristop, ki zajema večji delež uporabe umetne inteligence, je virtualno rešetanje na osnovi liganda. Kvantitativno raziskovanje odnosa med strukturo in delovanjem oz. določeno lastnostjo (QSAR/QSPR,

quantitative structure-activity/property relationship) je eden izmed prvih primerov uporabe nadzorovanega strojnega učenja v razvoju novih učinkovin. Metodo so še dodatno izboljšali z uporabo večslojnih nevronskih mrež (27). S pomočjo razvrščanja (*clustering*) in metod, ki temeljijo na podobnosti, lahko znanim aktivnim spojinam poiščemo strukturno podobne spojine za nadaljnje eksperimentalne raziskave. Primerjava različnih modelov umetne inteligence med seboj je težavna zaradi pomanjkanja primerjalnih analiz, ki uporabljajo iste nize podatkov (2).

Alternativa virtualnemu rešetanju je *de novo* načrtovanje, pri katerem na podlagi strukturnih podatkov o vezavnem mestu in znanja o tvorbi kemijskih vezi zgradimo nove, še neznane spojine, brez uporabe virtualnih knjižnic. Poleg vezave na tarčo je zaželeno, da imajo spojine ustrezen varnostni profil, ustrezne farmakokinetične lastnosti in jih lahko patentiramo. Tako lahko bolj učinkovito preiščemo samo določen del sicer ogromnega kemijskega prostora. Z uporabo umetne inteligence so na ta način že odkrili nove sintezno dostopne spojine. Razvoj gre še korak dlje, v načrtovanje učinkovin naslednje generacije, ki bodo hkrati delovale na več izbranih tarč. Gre za zahtevno večparametrsko optimizacijo, za katero je najbolj primerna uporaba umetne inteligence (28, 29).

6 OPTIMIZACIJA LASTNOSTI SPOJIN

Po odkritju spojine zadetka se začne kemijska modifikacija le-tega z namenom izboljšanja aktivnosti, selektivnosti ter različnih farmakokinetičnih in toksikoloških lastnosti (30). S pomočjo metod umetne inteligence lahko pripravimo knjižnice različnih analogov spojine zadetka, glede na njihove fizikalno-kemijske lastnosti in analizo QSAR (27). Umetna inteligenca je v pomoč tudi pri načrtovanju sinteznih poti, pri čemer pripravi retrosintezno analizo analogov do komercialno dostopnih začetnih sinteznih gradnikov (31). Pri tem preračuna različne možne sintezne poti glede na predvidene izkoristke, kompleksnost in ceno posamezne poti. Na podlagi teh informacij določi prioriteto za sintezo spojin. Kljub veliki količini podatkov o različnih kemijskih reakcijah, ima umetna inteligenca v tem primeru še veliko težav zaradi same kompleksnosti organske kemije, predvsem v primeru stereokemije, stranskih produktov ter množice različnih reagentov, katalizatorjev in reakcijskih pogojev (2, 32).

Vrednotenje lastnosti ADMET (*absorption, distribution, metabolism, elimination, toxicity*) z uporabo umetne inteligence lahko prav tako pomaga pri izbiri obetavnih spojin in zmanjša časovno-stroškovne vložke, povezane z raziskavami *in vitro* in *in vivo*. Tako umetno inteligenco uporabljamo za napoved lastnosti, kot so logP, pKa, temperatura tališča, topnost in intrinzična permeabilnost. Pristop globokega učenja izkazuje bistveno izboljšanje napovedne moči za topnost, pri intrinzični permeabilnosti pa predstavljajo oviro izlivne črpalke (*efflux pumps*). Na podlagi modelov številnih molekulskih deskriptorjev napovemo absorpcijo, distribucijo, metabolizem in eliminacijo (2). Toksikološke lastnosti spojin lahko napovemo s strukturno podprtim pristopom na tarče, kot so CYP450 (citokrom P450), hERG (*human ether-à-go-go-related Gene*), PXR (pregnanski X-receptor) in UGT (UDP-glukuronaziltransferaza). Pristop umetne inteligence pri pripravi toksikoloških modelov izkorišča spojine z znano aktivnostjo na teh tarčah (33). Za napovedovanje toksičnosti spojin uporabljamo tudi pristop na podlagi ligandov. Dober primer se je pokazal na tekmovanju *Tox21 Data Challenge*, kjer so tekmovalci pripravili modele za napovedovanje toksičnosti spojin. Na podlagi niza 10.000 spojin z znanimi toksikološkimi lastnostmi so s pomočjo metod umetne inteligence napovedali toksičnost 647 spojin. Izkazalo se je, da ima metoda globokega učenje bistveno boljšo napovedno moč kot druge metode (34).

7 KLINIČNO PRESKUŠANJE ZDRAVIL

Največji stroški v razvoju novih učinkovin nastajajo zaradi neuspehov v kliničnih raziskavah, saj samo eden od desetih kliničnih kandidatov uspešno pride na tržišče (35). Ker je na voljo vedno več digitalnih zdravstvenih podatkov, lahko z uporabo umetne inteligence skrajšamo dolgotrajne klinične raziskave in povečamo možnosti za uspeh. S tehnologijo procesiranja naravnega jezika lahko dodatne podatke pridobimo iz nestrukturiranih znanstvenih člankov in preteklih kliničnih raziskav. Zaradi stroge regulacije farmacevtske industrije je proces vpeljave novih tehnologij postopen, najprej pa je potrebno dokazati prednosti v primerjavi z obstoječo tehnologijo. Glavni pomisleki v zvezi z umetno inteligenco se pojavljajo zaradi slabega vpogleda v mehanizem odločanja njenih algoritmov (36).

S pomočjo umetne inteligence lahko analiziramo genomske in okoljske determinante pacientov in glede na izražanje tarče izberemo najbolj ustrezne paciente za drugo in tretjo fazo kliničnih preskušanj. Iskanje pacientov trenutno zahteva približno eno tretjino časa trajanja kliničnih raziskav. Po drugi strani lahko glede na izbrano populacijo določimo, kateri klinični kandidati imajo večje možnosti za uspeh. Med potekom kliničnih raziskav lahko z mobilnimi aplikacijami in nosljivimi napravami še natančneje spremljamo paciente in preprečimo izpad (*dropout*) ter povečamo adherenco (36, 37). S pomočjo mobilne aplikacije AiCure so spremljali jemanje zdravil pacientov s shizofrenijo in povečali adherenco za 25 % (38). Velik potencial se skriva v podatkih iz preteklih kliničnih raziskav, zlasti neuspešnih. Z umetno inteligenco bi lahko analizirali povezave med načrtovanjem kliničnih raziskav in njihovo uspešnostjo ter nove ugotovitve uporabili za boljše načrtovanje prihodnjih raziskav (36).

8 SKLEP

Uporaba umetne inteligence je smiselna takrat, ko z njeno pomočjo povečamo natančnost modelov *in silico* ter tako pospešimo razvoj zdravilnih učinkovin ali zmanjšamo njegove stroške. Pri tem ne obstaja le en vsesplošno uporaben pristop ali najboljši algoritem, temveč je potrebna uporaba različnih metod s kombinacijami podatkov, nato pa na podlagi validacije modelov izberemo najboljšega za dani problem. Zaradi uporabe različnih nizov podatkov je težavna medsebojna primerjava modelov, tudi če gre za reševanje istega problema. Za uporabnike in razvijalce bi bilo koristno, da standardiziramo validacijo modelov na neodvisnem nizu podatkov (2).

Kljub ogromnemu številu primerov uporabe umetne inteligence v literaturi se pojavljajo deljena mnenja glede njene uporabe za odkrivanje novih učinkovin: nekateri so prepričani o številnih priložnostih, drugi so skeptični in čakajo trdne dokaze (4). Potencial se kaže na številnih področjih odkrivanja novih učinkovin. Kot velja za vse nove koncepte, tudi uporaba umetne inteligence ni panaceja, ampak naj služi kot dodatno orodje za pomoč raziskovalcem, da bodo prišli hitreje do novih in boljših zdravil. Še vedno ostaja umetna inteligenca kot črna skrinjica, v katero nimajo natančnega vpogleda niti njeni snovalci.

9 LITERATURA

1. *Schneider G. Virtual screening: an endless staircase? Nat Rev Drug Discov. 2010 Apr;9(4):273–6.*
2. *Yang X, Wang Y, Byrne R, Schneider G, Yang S. Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery. Chem Rev. 2019 Sep 25;119(18):10520–94.*
3. *Gawehn E, Hiss JA, Brown JB, Schneider G. Advancing drug discovery via GPU-based deep learning. Expert Opin Drug Discov. 2018 Jul 3;13(7):579–82.*
4. *Schneider P, Walters WP, Plowright AT, Sieroka N, Listgarten J, Goodnow RA, et al. Rethinking drug design in the artificial intelligence era. Nat Rev Drug Discov. 2020 May;19(5):353–64.*
5. *Lean Yu, Shouyang Wang, Lai KK. An integrated data preparation scheme for neural network data analysis. IEEE Trans Knowl Data Eng. 2006 Feb;18(2):217–30.*
6. *Kalliokoski T, Kramer C, Vulpetti A, Gedeck P. Comparability of Mixed IC50 Data – A Statistical Analysis. PLOS ONE. 2013 Apr 16;8(4):e61007.*
7. *Gaulton A, Hersey A, Nowotka M, Bento AP, Chambers J, Mendez D, et al. The ChEMBL database in 2017. Nucleic Acids Res. 2017 Jan 4;45(D1):D945–54.*
8. *Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic Acids Res. 2019 Jan 8;47(D1):D1102–9.*
9. *Altae-Tran H, Ramsundar B, Pappu AS, Pande V. Low Data Drug Discovery with One-Shot Learning. ACS Cent Sci. 2017 Apr 26;3(4):283–93.*
10. *Baskin II. Is one-shot learning a viable option in drug discovery? Expert Opin Drug Discov. 2019 Jul 3;14(7):601–3.*
11. *Zakharov AV, Peach ML, Sitzmann M, Nicklaus MC. QSAR Modeling of Imbalanced High-Throughput Screening Data in PubChem. J Chem Inf Model. 2014 Mar 24;54(3):705–12.*
12. *Gorelick FS, Lerch MM. Do Animal Models of Acute Pancreatitis Reproduce Human Disease? Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep 1;4(2):251–62.*
13. *Knudsen TB, Keller DA, Sander M, Carney EW, Doerrer NG, Eaton DL, et al. FutureTox II: In vitro Data and In Silico Models for Predictive Toxicology. Toxicol Sci. 2015 Feb 1;143(2):256–67.*
14. *Hameduh T, Haddad Y, Adam V, Heger Z. Homology modeling in the time of collective and artificial intelligence. Comput Struct Biotechnol J. 2020 Jan 1;18:3494–506.*
15. *Oprea TI, Bologa CG, Brunak S, Campbell A, Gan GN, Gaulton A, et al. Unexplored therapeutic opportunities in the human genome. Nat Rev Drug Discov. 2018 May;17(5):317–32.*
16. *Jeon J, Nim S, Teyra J, Datti A, Wrana JL, Sidhu SS, et al. A systematic approach to identify novel cancer drug targets using machine learning, inhibitor design and high-throughput screening. Genome Med [Internet]. 2014 Jul 30 [cited 2021 Feb 7];6(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143549/*
17. *Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov. 2019 Jun;18(6):463–77.*
18. *Hurle MR, Yang L, Xie Q, Rajpal DK, Sanseau P, Agarwal P. Computational Drug Repositioning: From Data to Therapeutics. Clin Pharmacol Ther. 2013;93(4):335–41.*
19. *Zhavoronkov A, Vanhaelen Q, Oprea TI. Will Artificial Intelligence for Drug Discovery Impact Clinical Pharmacology? Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr;107(4):780–5.*

20. *Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. Nature. 2020 Jan;577(7792):706–10.*
21. *Reymond J-L. The Chemical Space Project. Acc Chem Res. 2015 Mar 17;48(3):722–30.*
22. *Brown N, Ertl P, Lewis R, Luksch T, Reker D, Schneider N. Artificial intelligence in chemistry and drug design. J Comput Aided Mol Des. 2020 Jul;34(7):709–15.*
23. *Arús-Pous J, Blaschke T, Ulander S, Reymond J-L, Chen H, Engkvist O. Exploring the GDB-13 chemical space using deep generative models. J Cheminformatics. 2019 Mar 12;11(1):20.*
24. *Lin A, Beck B, Horvath D, Marcou G, Varnek A. Diversifying chemical libraries with generative topographic mapping. J Comput Aided Mol Des. 2020 Jul 1;34(7):805–15.*
25. *Ain QU, Aleksandrova A, Roessler FD, Ballester PJ. Machine-learning scoring functions to improve structure-based binding affinity prediction and virtual screening. WIREs Comput Mol Sci. 2015;5(6):405–24.*
26. *Adeshina YO, Deeds EJ, Karanicolas J. Machine learning classification can reduce false positives in structure-based virtual screening. Proc Natl Acad Sci. 2020 Aug 4;117(31):18477–88.*
27. *Winkler DA, Le TC. Performance of Deep and Shallow Neural Networks, the Universal Approximation Theorem, Activity Cliffs, and QSAR. Mol Inform. 2017;36(1–2):1600118.*
28. *Schneider P, Schneider G. De Novo Design at the Edge of Chaos. J Med Chem. 2016 May 12;59(9):4077–86.*
29. *Nobeli I, Favia AD, Thornton JM. Protein promiscuity and its implications for biotechnology. Nat Biotechnol. 2009 Feb;27(2):157–67.*
30. *Jiménez-Luna J, Pérez-Benito L, Martínez-Rosell G, Sciabola S, Torella R, Tresadern G, et al. DeltaDelta neural networks for lead optimization of small molecule potency. Chem Sci. 2019 Dec 4;10(47):10911–8.*
31. *Segler MHS, Waller MP. Neural-Symbolic Machine Learning for Retrosynthesis and Reaction Prediction. Chem – Eur J. 2017;23(25):5966–71.*
32. *Szymkuc S, Gajewska EP, Klucznik T, Molga K, Dittwald P, Startek M, et al. Computer-Assisted Synthetic Planning: The End of the Beginning. Angew Chem Int Ed. 2016;34.*
33. *Göller AH, Kuhnke L, Montanari F, Bonin A, Schneckener S, ter Laak A, et al. Bayer's in silico ADMET platform: a journey of machine learning over the past two decades. Drug Discov Today. 2020 Sep 1;25(9):1702–9.*
34. *Mayr A, Klambauer G, Unterthiner T, Hochreiter S. DeepTox: Toxicity Prediction using Deep Learning. Front Environ Sci [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 21];3. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2015.00080/full*
35. *Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. Nat Biotechnol. 2014 Jan;32(1):40–51.*
36. *Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. Trends Pharmacol Sci. 2019 Aug 1;40(8):577–91.*
37. *Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. Contemp Clin Trials Commun. 2018 Sep 1;11:156–64.*
38. *Bain EE, Shafner L, Walling DP, Othman AA, Chuang-Stein C, Hinkle J, et al. Use of a Novel Artificial Intelligence Platform on Mobile Devices to Assess Dosing Compliance in a Phase 2 Clinical Trial in Subjects With Schizophrenia. JMIR MHealth UHealth. 2017 Feb 21;5(2):e18.*

DIGITALIZACIJA PRI OBVLADOVANJU PODATKOV, PROCESOV IN DOKUMENTOV V FARMACEVTSKEM RAZVOJU GENERIČNIH ZDRAVIL

DIGITALISATION FOR DATA, PROCESS AND DOCUMENT MANAGEMENT IN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF GENERIC MEDICINES

AVTORJA / AUTHORS:
dr. Grega Hudovornik, mag. farm.
dr. Klemen Korasa, mag. farm.

Krka, d. d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: grega.hudovornik@krka.biz

POVZETEK

Digitalizacija v zadnjem obdobju spreminja način delovanja mnogih industrijskih panog in v vse večjem obsegu vpliva tudi na razvoj generičnih zdravil v farmacevtski industriji. Pojem digitalne transformacije v farmacevtski industriji je izjemno širok in obsega tako različne načine zajema in obvladovanja podatkov skozi življenjski cikel izdelka kot transformacijo v smislu povečanega poudarka na personalizirani medicini. V članku se osredotočamo na elektronske sisteme za obvladovanje podatkov, orodja procesno analizne tehnologije in obvladovanje dokumentov v fazi registracije izdelka, ki trenutno močno spreminjajo način farmacevtskega razvoja v generični industriji.

KLJUČNE BESEDE:
digitalizacija, farmacevtski razvoj, obvladovanje podatkov, procesno analizna tehnologija

ABSTRACT

Digitalisation has recently changed the way many industries operate and is increasingly influencing the development of generic medicines in the pharmaceutical industry. The idea of digital transformation in the pharmaceutical industry is very broad and ranges from different ways of capturing and managing data throughout the product life cycle to transformation in terms of increased emphasis on personalised medicine. This article focuses on electronic data management systems, process analytical technology tools and on document management in the registration phase, which are significantly changing the pharmaceutical development in the generic industry.

KEY WORDS:
data management, digitalisation, pharmaceutical development, process analytical technology

1 UVOD

Kljub temu, da je farmacevtska industrija zaradi strogih regulatornih zahtev in omejitev že tradicionalno nekoliko zadržana pri vpeljevanju novih pristopov, številne prednosti

digitalnih tehnologij v zadnjem času vodijo do njihove vse večje uporabe. Obseg digitalizacije je pogosto večji v fazi razvoja, ki je v primerjavi s kasnejšo fazo proizvodnje zdravil regulatorno nekoliko manj omejena in nadzorovana. Tovrstne tehnologije se zato vse bolj uporabljajo tako pri zajemu, analizi in obdelavi različnih podatkov kot pri načrtovanju, vrednotenju in kontroli kritičnih atributov izdelka ter procesnih parametrov v farmacevtskem razvoju (1).

Težnjo in potrebo po modernizaciji farmacevtske industrije so prepoznale tudi regulatorne agencije, ki v zadnjih letih preko nabora različnih smernic proizvajalce zdravil vse bolj nagovarjajo k vpeljevanju sodobnih tehnoloških pristopov. Leta 2004 je tako Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) objavil poročilo iniciative farmacevtske dobre proizvodne prakse za 21. stoletje, ki med drugim proizvajalce zdravil spodbuja k čim večji in hitrejši vpeljavi novih tehnoloških pristopov v razvoj in proizvodnjo farmacevtskih izdelkov (2). V iniciativi kot enega izmed ključnih sistemov za zagotavljanje proizvodnje kakovostnega zdravila na osnovi znanosti in obvladovanja tveganj omenjajo procesno analizno tehnologijo (PAT). PAT konsistentno zagotavlja končno kakovost izdelka preko skrbnega načrtovanja formulacije in procesa v razvoju izdelka ter z meritvami in obvladovanjem kritičnih atributov kakovosti izdelka med procesom proizvodnje zdravila (3). Cilj tovrstnih orodij je doseganje visoke stopnje razumevanja in obvladovanja razvoja in proizvodnje zdravil na način, da je kakovost v zdravilo vgrajena in ni vanj »vtestirana« zgolj preko končne sprostitvene analize. Govorimo o konceptu načrtovanja kakovosti QbD (*quality by design*), ki ga med drugim povzemajo smernice ICH Q8 (farmacevtski razvoj), Q9 (obvladovanje tveganj) in Q10 (farmacevtski sistem kakovosti) (4). Smernica Q8 govori o pomenu definiranja ključnih povezav med atributi kakovosti končnega izdelka, lastnostmi vgrajenih surovin in med izdelavo uporabljenimi procesnimi parametri v razvoju novega zdravila (5). Z obvladovanjem kritičnih točk razvoja in izdelave, ki lahko povzročijo neustrezno kakovost končnega izdelka se ukvarja smernica Q9 (6), medtem ko smernica Q10 govori o doseganju načrtovane kakovosti, učinkovitem nadzoru kakovosti ter stalnem izboljševanju skozi celoten življenjski cikel izdelka (7). Vsem trem je skupna uporaba statističnih in analitičnih pristopov za obvladovanje tveganj, ki pa dosežejo visoko napovedno vrednost zgolj ob zadostni količini razpoložljivih podatkov. Za takšne namene mora jasno uporabnik podatkov poskrbeti tudi za njihovo ustrezno celovitost (8). Celovitost digitalnega podatka je v farmacevtski industriji še posebej pomembna, saj lahko le-ta neposredno vpliva na javno zdravje, zato je v okviru dobre proizvodne prakse za ustrezen nadzor poskrbljeno tudi preko regulative FDA 21 CFR (*Code of federal regulations*), del 11 (9), ki se nanaša na elektronske zapise in podpise, ter preko aneksa 11 evropske dobre proizvodne prakse (10), ki se nanaša na vse računalniške sisteme.

Obseg digitalnih pristopov, uporabnih v farmacevtskem razvoju, je izredno širok in lahko zajema zgolj enostavno beleženje parametrov med izvedbo laboratorijskega poskusa do uporabe na oblaku osnovanih tehnologij, ki lahko lastnosti novega zdravila prilagodijo izidu posameznikove terapije. Stopnja in način digitalizacije znotraj posameznega podjetja sta odvisna od poslovnega modela ter ocene, kateri pristopi so res ključni za hitrejši in učinkovitejši razvoj ter večjo konkurenčnost. V članku podrobneje opisujemo nekatere že uveljavljene pristope ter tiste pristope, za katere pričakujemo, da se bodo v generični farmacevtski industriji še naprej uveljavljali v bližnji prihodnosti.

2 OBVLADOVANJE RAZVOJNIH PODATKOV

Količina podatkov, ki jih ustvarimo pri razvoju novega izdelka, se v zadnjih letih povečuje z veliko hitrostjo. Digitalni zapis omogoča večina laboratorijske in tehnološke opreme, ki jo uporabljamo pri tehnološkem in analiznem razvoju ter izdelavi zdravil. Ob naraščajoči kompleksnosti razvoja novega zdravila in s tem povezanim večjim številom izvedenih eksperimentov ter posledično naraščajočimi stroški je optimalna izkoriščenost vseh pridobljenih podatkov, ki jih moramo skozi razumevanje in pravilno interpretacijo preliti v znanje o izdelku, še toliko bolj pomembna. Bistvo digitalne transformacije pri razvoju farmacevtskih izdelkov je, da s pomočjo digitalnih orodij raziskovalcem omogočimo izrabo vseh pridobljenih podatkov.

Osnovo pri obvladovanju podatkov predstavljajo digitalne oblike zapisa. Uporaba laboratorijskih informacijskih sistemov (LIMS, *laboratory information management system*) in elektronskih laboratorijskih dnevnikov (ELN, *electronic laboratory notebook*) je v razvojnih okoljih že precej razširjena. Uporabljamo jih tako v razvojno-raziskovalnih okoljih, ki niso striktno podvržena zahtevam dobrih praks, kot tudi v izjemno visokoreguliranih okoljih, kjer celovitost podatkov in sledljivost vzorcev predstavljata temelj vseh postopkov. Tak primer so izvedbe primerjalnih kliničnih raziskav (t. i. bioekvivalenčnih študij), kjer pri posamezni raziskavi ust-

varimo nekaj tisoč vzorcev. Ključnega pomena za verodostojnost rezultatov, na katerih temelji dokaz primerljivosti generičnega zdravila, je zagotavljanje sledljivosti in originalnosti teh vzorcev in opravljenih analiz. Uporaba digitalnih orodij zaradi velike količine podatkov precej olajša obvladovanje tega področja.

Opisana programska okolja predstavljajo prvi korak digitalizacije razvojnega dela in jih lahko uporabljamo tako na področju izvedbe formulacijskih poskusov kot v analizi razvojnih vzorcev. V osnovi so okolja laboratorijskih informacijskih sistemov namenjena obvladovanju vzorcev in zapisov rezultatov meritev, okolja elektronskih laboratorijskih dnevnikov pa so namenjena zapisovanju postopkov izvedbe poskusov in analiz. Novejše rešitve, ki jih uvajamo, omogočajo integracijo obeh sistemov, kar omogoča celovit pregled in digitalizacijo dela v laboratorijih, vse od izvedbe poskusov in priprave vzorcev do analize in zapisov rezultatov. Prehod na elektronsko obliko zapisa omogoča tudi transformacijo v načinu dela raziskovalnih laboratorijev, saj za pripravo predpisov in zapisov izvedbe poskusov uporabljamo izključno elektronske naprave. Prednost takšnega zapisa je zagotovo lažje prilagajanje oblike zapisa, saj je v elektronski obliki bistveno lažje pripraviti zapis, ki sledi izvedbi poskusov in analiz. Lažja sta tudi načrtovanje poskusov in priprava navodil za delo. Ključna prednost pa so seveda podatki, zapisani v elektronski obliki, kar ob primerni obliki zapisa omogoča prenos podatkov in informacij o poskusu v poročila.

Na tej stopnji se začne prava digitalna transformacija, ki predstavlja izziv za prihodnost in nudi bistveno širšo uporabno vrednost za raziskovalce in industrijo. Digitalizacija podatkov nam ob omenjeni hitri rasti količine le-teh omogoča, da iz zajetih podatkov izluščimo znanje, ki ga uporabimo za razvoj kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil. Vzpostavitev podatkovnih baz z zbranimi razvojnimi podatki nam omogoča njihovo obdelavo, združevanje in pregled, uporabo multivariatnih statističnih metod in rudarjenje podatkov. Raziskovalci lahko tako dobijo boljši vpogled v podatke in lažje poiščejo povezave med testiranimi parametri, kar vodi v hitrejši in stroškovno bolj učinkovit razvoj izdelkov. Ob uporabi naprednih programskih orodij lahko raziskovalci več časa posvetijo načrtovanju in izvedbi poskusov ter interpretaciji rezultatov, saj ni več potrebe po zamudnemu zbiranju podatkov. Tak pristop spreminja in bo v prihodnosti korenito spremenil način dela razvojnih skupin.

Pri analizi velike količine podatkov so zelo uporabni tudi pristopi z uporabo umetne inteligence in strojnega učenja. V formulacijskem razvoju in optimizaciji izdelkov je že precej uveljavljen pristop nevronskih mrež. V enem izmed primerov so avtorji proučevali uporabo nevronskih mrež in mehke logike pri optimizaciji tabletiranja (11). Predvsem v raziskavah novih zdravilnih učinkovin, naprednih dostavnih sistemov in genske terapije danes že uporabljamo tudi naprednejše pristope mehke logike, kot je npr. genski algoritem ali pristop prenesenega učenja (12). Z napredkom tehnologije in povečevanjem obsega podatkov lahko pričakujemo, da bodo ti pristopi v prihodnosti uporabni tudi pri razvoju in optimizaciji formulacij.

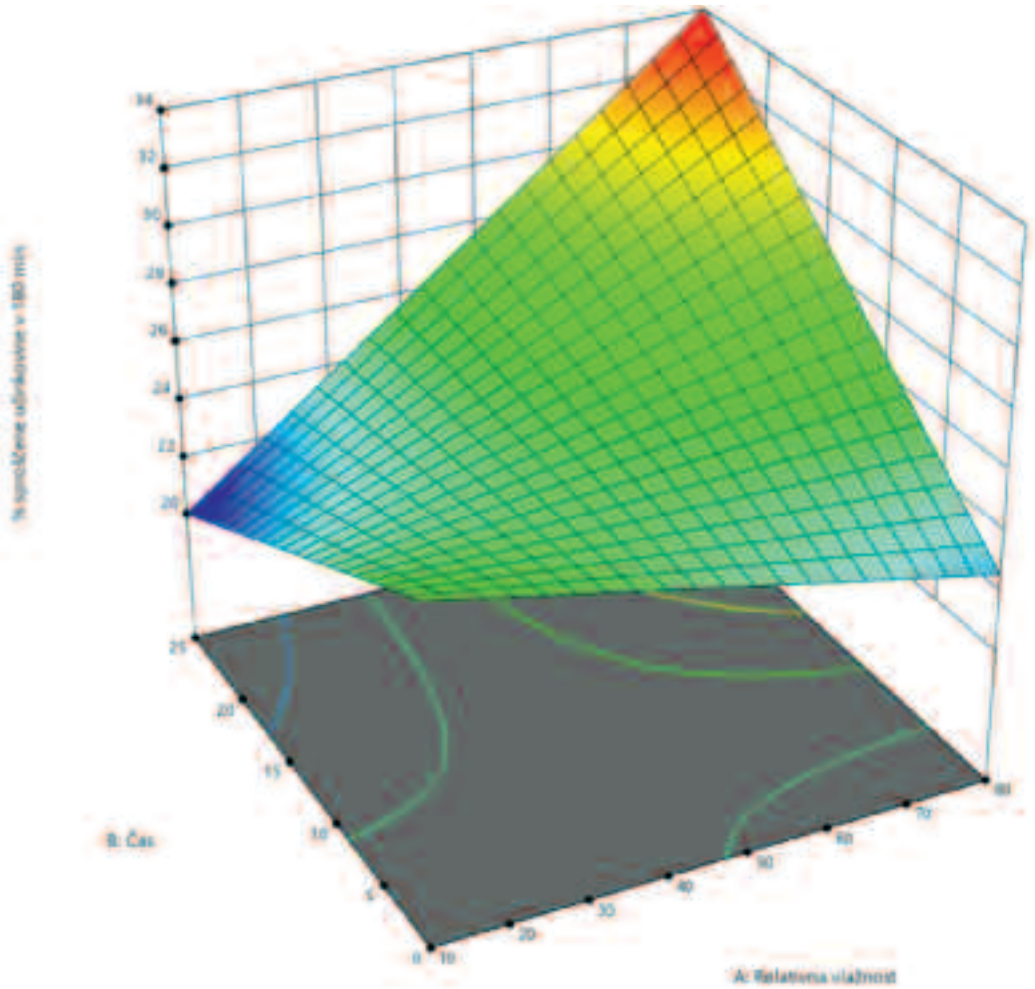
Pri obvladovanju podatkov v razvoju zdravil moramo slediti tudi vsem zahtevam za celovitost podatkov (*data integtity)*, ki jo predpisujejo regulatorne agencije. Ključno pri vseh podatkih je, da je znan izvor oz. lastnik podatka (***A****ttributable*) ter da je podatek berljiv (***L****egible*), zabeležen v realnem času (***C****ontemporaneous*), originalen oz. nespremenjen (***O****riginal*) in točen (***A****ccurate*). Ključne lastnosti za doseganje integritete podatka tako v literaturi in smernicah pogosto povzamemo s kratico ALCOA (8).

Dodatno moramo pri podatkih zagotoviti še, da so celoviti (*complete)*, skladni (*consistent*), trajni (*enduring)* in razpoložjivi (*available)*. Združene zahteve za obvladovanje podatkov v literaturi poimenujejo tudi s kratico ALCOA+. Celovito obvladovanje podatkov tako vključuje tudi skrbno načrtovanje upravljanja s podatki od nivoja zajema oz. zapisa na elektronski napravi do shranjevanja, pregleda in odobravanja. Eden ključnih elementov, ki zagotavlja zahteve regulatornih agencij, je tudi revizijska sled zapisov (*audit trail)*, ki spremlja vsak elektronski zapis (13).

3 PROCESNO ANALIZNA TEHNOLOGIJA

Kot smo omenili v uvodu članka, predstavlja PAT skupek medsebojno povezanih orodij, ki nam omogočajo načrtovanje, analizo in kontrolo proizvodnje s pomočjo medprocesnih meritev kritičnih atributov kakovosti in učinkovitosti vhodnih surovin, medizdelkov in proizvodnih postopkov s ciljem zagotavljanja končne kakovosti izdelka. Osnovo PAT-a predstavljajo orodja, ki omogočajo učinkovit zajem, obvladovanje in obdelovanje podatkov ter načrtovanje poskusov na način, da zajamejo čim širši nabor parametrov proizvodnega prostora. PAT pri tem uporablja štiri ključna orodja. To so statistična orodja za načrtovanje, zajem in analizo podatkov, procesni analizatorji, orodja za procesno kontrolo ter pristopi za obvladovanje znanja in stalno izboljševanje (3).

Farmacevtski izdelki predstavljajo fizikalno zelo kompleksne večfaktorske sisteme, zato je pri definiranju povezav med kritičnimi atributi zdravila, lastnostmi vhodnim materialov in procesnimi parametri potrebno uporabljati **multivariatna (MVA) statistična orodja**. V prvi vrsti so to orodja za načrtovanje eksperimentov. Takšna orodja nam omogočajo zasnovo eksperimentalnih sklopov na način, da bomo z njimi karseda učinkovito pokrili čim širše področje vrednotenja, po zaključeni izvedbi poskusov pa nam omogočajo učinkovito in slikovito definiranje povezav med parametri vrednotenja (npr. metoda odzivnih površin, slika 1). Ravno tako nam ta skupina orodij omogoča postavljanje modelov za napovedovanje lastnosti zdravila iz meritev procesnih analizatorjev, modelov za učinkovito kontrolo in krmiljenje procesa v realnem času ter podatkovno rudarjenje v podatkovnih bazah. Gre torej za ključni vezni člen med vsemi zgoraj naštetimi orodji PAT. V zadnjem času se vse bolj uporabljajo tudi pristopi za simulacijo gibanja materialov med procesom, kot sta na primer računska dinamika tekočin (14) in diskretna elementna metoda (15), ter pristopi modeliranja na osnovi umetne inteligence (16). Na tem mestu je smiselno omeniti tudi koncept digitalnega dvojčka, ki predstavlja virtualno različico dejanskega fizikalnega sistema. Digitalni dvojček se kreira na osnovi realno-časovnih procesnih podatkov (procesni para-



Slika 1: V raziskavi smo s pomočjo metode odzivnih površin določili vpliv procesnih parametrov v fazi temperiranja na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz pelet s podaljšanim sproščanjem (19). V naslednjem koraku smo postavili model PLS, ki nam je na osnovi meritev NIR omogočal napoved hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine v realnem času (20).

Figure 1: Response surface methodology was used in our study to determine the effect of process parameters during the curing phase on the release rate of the active ingredient from the prolonged release pellets (19). In our further study, a PLS model, which enabled real time release rate prediction from the NIR spectra, was calibrated (20).

metri, procesne meritve, podatki procesnih analizatorjev) in predhodnega znanja ter nam omogoča boljši pregled, nadzor, razumevanje in obvladovanje procesa (17). Predvsem pri slednjem so nam v pomoč prej našteti pristopi za napovedovanje in simulacijo procesa.

Procesni analizatorji nam omogočajo opravljanje multivariatnih meritev med procesom izdelave zdravila. S takim pristopom merjenja pridobimo zelo veliko količino podatkov, ki nam z ustrezno statistično obdelavo omogočajo iskanje povezav med meritvijo in atributi zdravila. V farmacevtski industriji najpogosteje uporabljamo spektroskopske procesne analizatorje (npr. bližnja infrardeča (NIR) in Ramanska spektroskopija), saj lahko iz spektralnih podatkov z uporabo multivariatnih modelov napovedujemo

Slika 2: Možnost kontrole procesa izdelave zdravila s pomočjo orodij PAT. V tem primeru proces izdelave zdravila spremljamo s pomočjo procesnega analizatorja, ki svoje meritve pošilja modulu za upravljanje sistema PAT. Ta s pomočjo predhodno umerjenih modelov omogoča napovedovanje vrednosti kritičnih atributov kakovosti zdravila v realnem času. Napovedane vrednosti nato posredujemo modulu za kontrolo procesa, ki lahko na osnovi vrednosti kritičnih atributov kakovosti in podatka o vrednosti procesnih parametrov opravi ustrezno korekcijo procesa. Vsi podatki, zajeti med procesom, se hranijo na ustreznem mestu, kar uporabniku omogoča tako pripravo različnih poročil kot nadaljnjo obdelavo podatkov s ciljem optimizacije procesa.

Figure 2: Possibility of process control in manufacturing of medicines by using PAT tools. Medicine manufacturing process is monitored by the process analyser, which sends its measurements to the PAT system management module. Such module can use previously calibrated models to predict critical quality attributes values in real time. Predicted values are then forwarded to process control tool, which can perform suitable process correction based on the measured critical quality attributes values and the applied process parameters information. All of the data logged during the process are stored on the server, enabling the user of the PAT system preparation of various reports and further data management with the aim of additional process optimisation.

večje število kritičnih atributov kakovosti hkrati (npr. vsebnost, velikost delcev, kinetika sproščanja/raztapljanja zdravilne učinkovine). V zgodnji fazi farmacevtskega razvoja so tovrstna orodja pomembna predvsem za študij mehanizma procesa, skozi razvoj izdelka pa že lahko postavimo modele, ki nam omogočajo učinkovitejši prenos izdelka v proizvodno merilo ter spremljanje in kontrolo rednih proizvodnih serij. V proizvodnem merilu lahko z ustrezno postavljeno procesno analitiko pripravimo tudi kontrolne karte, ki nam povedo, ali je proces znotraj pričakovanega intervala zaupanja.

Z ustrezno statistično obdelavo procesnih podatkov že med izdelavo zdravila pridobimo podatek o vrednosti posamičnega kritičnega atributa kakovosti, kar nam v naslednjem koraku omogoča korekcijo procesa s pomočjo **orodij za procesno kontrolo**. Ta skupina orodij ne igra ključne vloge v fazi razvoja izdelka, saj se v tej fazi tako formulacija kot tehnološki postopek šele oblikujeta. Lahko pa preko razumevanja povezav med kritičnimi procesnimi parametri in kritičnimi atributi kakovosti postavimo dobro podlago za vpeljavo orodij krmiljenja procesa v proizvodnji. So pa tako za razvoj kot proizvodnjo pomembni **pristopi za stalno izboljševanje in obvladovanje znanj**. Na ta način v podatkovnih bazah obvladujemo podatke, ki nam omogočajo tako optimizacijo in reševanje problematike na obstoječih izdelkih kot podporne podatke za hitrejši in učinkovitejši razvoj.

Uporabnost orodij PAT smo ponazorili tudi z našimi dosedanjimi raziskavami za spremljanja procesa oblaganja pelet, s katerimi smo pokazali, da lahko z uporabo spektroskopskih tehnik (NIR in Ramanska spektroskopija) ter z uporabo tehnik za določanje velikosti delcev (tehnika prostorskega filtriranja (SFT) in slikovna analiza) v kombinaciji z multivariatno obdelavo podatkov že med samim procesom oblaganja pelet določamo lastnosti izdelka, kot so velikost pelet, debelina obloge, vsebnost vode in hitrost sproščanja zdravilne učinkovine. Hkrati pa lahko s tovrstnimi orodji zaznamo pojav morebitnih motenj v procesu, kot je npr. začetek aglomeracije peletnih delcev ali krušenje obloge s podaljšanim sproščanjem (18, 20). Raziskave smo dodatno podkrepili z razvojem pristopa kalibracije multivariatnih modelov za spremljane procesa v proizvodnem merilu s pomočjo vzorcev, pripravljenih na laboratorijski opremi, ter s simulacijo spremljanja procesa oblaganja pelet s kar štirimi različnimi procesnimi analizatorji (21).

Orodja PAT lahko precej pripomorejo pri učinkovitemu in znanstveno zasnovanemu razvoju izdelka, še več prednosti pa tako v razvoju kot v kasnejši proizvodnji prinaša dobro zasnovana souporaba vseh orodij PAT (slika 2). Po drugi strani postavitev učinkovitega sistema PAT zahteva velik začetni vložek, zato je potrebno pri postavitvi obsega uporabe tovrstnih rešitev upoštevati tako kompleksnost izdelka kot njegov pomen za podjetje.

4 OBVLADOVANJE PODATKOV NA PODROČJU REGISTRACIJ ZDRAVIL

Zaključku razvojnega dela novega izdelka sledi postopek registracije pri pristojnih agencijah. Na področju pridobivanja dovoljenj za promet z novim zdravilom je že od 2008 obvezna oddaja dokumentov v elektronski obliki za centralizirane postopke. S tem se je začela uporaba tudi za ostale registracijske postopke v EU. Dokumente pripravljamo v standardizirani obliki eCTD (*eletronic Common Technical Document*). Vendar je področje še vedno dokaj nepodprto z bolj podatkovno orientiranimi storitvami. Zato je že nekaj let v teku implementacija standardov ISO na področju identifikacije medicinskih izdelkov (IDMP, *identification of medicinal products*). IDMP vključuje vsebino petih standardov ISO (ISO 11238, ISO 11239, ISO 11240, ISO 11616, ISO 11615) (22). Cilj je priprava standardiziranih podatkovnih baz, ki bodo služile boljšemu obvladovanju farmakovigilance, elektronskih receptov, odkrivanju ponarejenih zdravil, hitrejšemu odzivu ob pomanjkanju zdravil in odpoklicih izdelkov. Podatki bodo uporabljeni tudi za namene inšpekcij in regulatorne aktivnosti. Celoten nabor je združen v okviru podatkovnih storitev SPOR (*substance, product, organisations, referentials*). Vsebina povzema standarde ISO in vključuje več področij. Področje substanc zajema podatke in definicije za enoznačno identifikacijo vseh sestavin izdelkov. Na področju medicinskih izdelkov so vključeni osnovni podatki za harmonizacijo podatkov o registriranih medicinskih izdelkih (dovoljenje za promet, medicinski podatki, pakiranja …). Področje organizacij vsebuje podatke o imetniku dovoljena za promet, proizvajalcu, sponzorjih raziskav ter del regulatornih podatkov. Področje referenc pa pokriva podatke o izdelku, kot so farmacevtska oblika, jakosti, način aplikacije itd.

V letošnjem letu EMA načrtuje izdajo dopolnjene izdaje smernic na področju upravljanja podatkov o izdelkih (IDMP, *identification of medicinal products*), ki bo implementirala precejšnji del prej omenjenih standardov ISO, nato naj bi v naslednjem letu sledila nova izdaja. Industrija bo morala zahteve smernic implementirati v naslednjih letih in se na

spremenjein način že pospešeno pripravlja z urejanjem matičnih podatkov na nivoju izdelkov.

5 SKLEP

Digitalizacija pri razvoju novih generičnih izdelkov je usmerjena predvsem v boljšo izkoriščenost digitaliziranih podatkov in že uveljavljenih orodij za spremljanje procesov. Količina podatkov je zato z napredkom tovrstnih tehnologij zrasla do te mere, da jih brez naprednih programskih rešitev ni možno več obvladati. Z digitalnimi orodji povečamo izplen pridobljenih podatkov za razvoj ter za ustvarjanje znanja o izdelku. Znanje in poznavanje izdelka pa je ključnega pomena tako za uspešno izveden razvoj kot kasneje za prenos v industrijsko merilo in ponovljivo izdelavo zdravil. V prihodnosti lahko pričakujemo, da bomo napredne tehnologije umetne inteligence še v večji meri uporabljali na področju razvoja formulacij in industrijske proizvodnje. Zaradi kompleksnosti razvoja zdravil pa bodo še kar nekaj časa digitalna orodja ostala predvsem dober pripomoček raziskovalcem za bolj učinkovito izrabo podatkov, namenjenih razumevanju izdelkov.

6 LITERATURA

1. *Fotheringham S. Technology Trends: The Transition to Digitalization. ISPE. 2020 September / October Available from: https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2020/technology-trends-transition-digitalization.*
2. *FDA. Pharmaceutical CGMPs for the 21s Century - A risk-based approach. 2004. Available from: https://www.fda.gov/media/77391/download.*
3. *FDA. Guidance for Industry Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. 2004. Available from: https://www.fda.gov/media/71012/download.*
4. *EMA. Quality by Design (QbD). [cited 2020 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/quality/quality-quality-design-qbd.*
5. *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf.*
6. *ICH guideline Q9 on quality risk management. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.*
7. *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf.*
8. *EMA. Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers. [cited 2020 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers.*
9. *FDA. Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. 2003. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application.*
10. *European Commission. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerised Systems. 2010. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf.*
11. *Belič A, Škrjanc I, Zupančič-Božič D, Karba R, Vrečer F. Minimisation of the capping tendency by tableting process optimisation with the application of artificial neural networks and fuzzy models. Eur. J. Pharm. Sci. 2009. 73(1): 172-178.*
12. *Damiati, SA. Digital Pharmaceutical Sciences. AAPS PharmSciTech 2020. 21: 206.*
13. *Pharmaceutical inspection convention (PIC). Good Pactices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments. November 2018. Available from: https://picscheme.org/users_uploads/news_news_documents/PI_041_1_Draft_3_Guidance_on_Data_Integrity.pdf.*
14. *Pordal HS, Matice CJ, Fry TJ. Computational fluid dynamics in the pharmaceutical industry. Pharm. Techol. February 2002.*
15. *Ketterhagen WR, am Ende MT, Hancock BC. Process Modeling in the Pharmaceutical Industry using the Discrete Element Method. J. Pharm. Sci. 2009. 98(2): 442-470.*
16. *Ekins S. The next era: deep learning in pharmaceutical research. Pharmaceutical research. 2016. 33(11): 2594-2603.*
17. *Chen Y, Yang O, Sampat C, Bhalode P, Ramachandran R, Ierapetritou M. Digital Twins in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing: A Literature Review. Processes. 2020. 8(9): 1088.*
18. *Hudovornik G, Korasa K, Vrečer F. A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process. Eur. J. Pharm. Sci. 2015. 75: 160-168.*
19. *Hudovornik G, Vrečer, F. Impact of the curing parameters on drug release from Eudragit RS and RL 30D coated pellets: Design of experiments. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2015. 30: 146–153.*
20. *Korasa K, Hudovornik G, Vrečer F. Applicability of near-infrared spectroscopy in the monitoring of film coating and curing process of the prolonged release coated pellets. Eur. J. Pharm. Sci. 2016. vol. 93: 484–492.*
21. *Korasa K, Vrečer F. A Study on the Applicability of Multiple Process Analysers in the Production of Coated Pellets. Int. J. Pharm. 2019. 560: 261-272.*
22. *EMA. EU IG – EU Implementation Guide. October 2019. [cited 2020 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-implementation-guide_en.pdf*

DIGITALNA TRANSFORMACIJA V FARMACEVTSKI INDUSTRIJI

DIGITAL TRANSFORMATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

AVTORJA / AUTHORS:
Peter Kunej, mag. farm., spec. za menedž.
Nataša Pevec, mag. farm.

KRKA, d. d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: peter.kunej@krka.biz

POVZETEK

Industrija je šla v zgodovini skozi več tehnoloških revolucij, ki so vsaka na svoj način spreminjale pogoje za delo in življenjski slog. Industrija 4.0 je prinesla veliko sprememb na področju povezovanja strojev in sistemov ter ustvarjanja inteligentih omrežij. Tehnologija industrije 4.0 vključuje množične podatke, napredno analitiko, navidezno resničnost, oblake, internet stvari in komunikacijo med stroji. V zadnjem desetletju uporablja napredne tehnologije vse več podjetij in mnoga ugotavljajo, da jim prinašajo konkurenčno prednost. Farmacevtska podjetja sledijo temu razvoju, saj s tem povečujejo kakovost izdelka, izboljšujejo učinkovitost proizvodnega procesa, skrajšujejo proizvodne cikle, manj je izmeta in manj zaustavitev strojev. S tem pa vplivajo na ceno zdravil in konkurenčnost na trgu. Dober primer vpeljave elementov industrije 4.0 v proizvodni proces je najsodobnejši proizvodni obrat tovarne zdravil Krka Notol 2. Nadaljnji razvoj bo vodil v naslednjo fazo, to je industrija 5.0, v kateri bodo stroji in tehnologije še bolj povezani z ljudmi in bodo tako zagotovili še večjo ustvarjalnost.

KLJUČNE BESEDE:
Digitalizacija, farmacevtska industrija, industrija 4.0, Krkin Notol 2, pametna tovarna

ABSTRACT

The industry has gone through several technological revolutions throughout the history, each in its own way changing working conditions and lifestyles. Industry 4.0 has brought many changes in the field of connecting machines and systems, and creating intelligent networks. Industry 4.0 technology includes big data, advanced analytics, virtual reality, clouds, Internet of Things and machine-to-machine communication. Over the last decade, more and more companies are using advanced technologies, and many find that they bring them a competitive advantage. Pharmaceutical companies are following this development, as they increase product quality, improve production process efficiency, shorten production cycles, reduce waste and reduce machine downtime. They affect the price of medicines and competitiveness in the market. A good example of the introduction of the industry 4.0 elements into the production process is the state-of-the-art production plant of the Krka

1 OD PRVE INDUSTRIJSKE REVOLUCIJE DO INDUSTRIJE 4.0

Tehnološki napredek je spremenil način proizvajanja stvari. Začetek uporabe proizvodne tehnologije, ki se je bistveno razlikovala od dotlej uveljavljene, imenujemo industrijska revolucija. Nove proizvodne tehnologije so bistveno spremenile pogoje za delo in življenjski slog vseh ljudi. Katere industrijske revolucije smo doživeli in kje smo danes (1)?

Prva industrijska revolucija (1.0) se je začela v 18. stoletju in je temeljila na parnem stroju in mehanizaciji proizvodnje. Mehanizacija postopka sukanja niti na kolovratu, ki je predtem potekal ročno, je omogočila proizvodnjo osemkrat večje količine niti v istem času. Tolikšno povečanje produktivnosti je omogočila nadomestitev ročnega pogona s parnim strojem, ki so ga sicer poznali že pred tem.

Notol 2. Further development will lead to the next phase, Industry 5.0, in which machines and technologies will be even more connected to people and thus ensure even greater creativity.

KEY WORDS:
digitalisation, industry 4.0, Krka Notol 2, pharmaceutical industry, smart factory

Razvoj strojev, kot sta bila parnik (približno 100 let kasneje) in parna lokomotiva, je prav tako prinesel velike spremembe, ki so omogočile, da so ljudje in blago velike razdalje prepotovali v krajšem času.

Druga industrijska revolucija (2.0) se je začela v 19. stoletju z odkritjem elektrike in razvojem sestavljalnih linij. Začetnik je bil Henry Ford (1863–1947), ki je v avtomobilski industriji bistveno spremenil proizvodni proces. Medtem ko je prej celoten proces sestavljanja posameznega avtomobila potekal na enem mestu, je Ford uvedel proizvodnjo vozil v delnih korakih na tekočem traku. To je bistveno skrajšalo čas proizvodnje in ga pocenilo.

Tretja industrijska revolucija (3.0) se je začela v 70. letih 20. stoletja z delno avtomatizacijo procesov s programiranimi krmilniki in računalniki. To je omogočilo avtomatizacijo proizvodnega procesa, ki odtlej lahko poteka brez človeške pomoči. Najbolj razširjena je uporaba robotov, ki izvajajo programirana zaporedja aktivnosti brez človeškega posredovanja.

Trenutno smo v obdobju **četrte industrijske revolucije (4.0)**. Zaznamuje jo vključevanje informacijske in komunikacijske tehnologije, kar imenujemo tudi industrija 4.0, in je nadgradnja dosežkov tretje industrijske revolucije. Proizvodni sistemi, ki že uporabljajo računalniško tehnologijo, se širijo prek omrežne povezave in imajo v internetu neke vrste digitalnega dvojnika. To je naslednji korak avtomatizacije proizvodnje. S povezovanjem vseh sistemov v mrežo nastajajo »kibernetsko-fizični proizvodni sistemi«, t. i. pametne tovarne, v katerih proizvodni sistemi, stroji in ljudje komunicirajo prek omrežja, proizvodnja pa je skoraj popolnoma avtonomna.

2 INDUSTRIJA 4.0 IN NJEN VPLIV NA FARMACEVTSKO INDUSTRIJO

Industrija 4.0 se nanaša na trenutni trend avtomatizacije in prenosa podatkov v proizvodnih tehnologijah. Vključuje kiber-realni sistem, internet stvari, računalništvo v oblaku in kognitivno računalništvo (2).

Poimenovanje industrija 4.0 je nemška zvezna vlada uvedla v nacionalni strategiji za spodbujanje informatizacije proizvodnje (3). Predstavlja četrto industrijsko revolucijo na poti do interneta stvari, podatkov in storitev. Decentralizirana inteligenca pomaga pri inteligentnem mreženju objektov in neodvisnem upravljanju procesov, pri čemer je interakcija resničnega in navideznega sveta ključni novi vidik proizvodnje in proizvodnega procesa.

Osnovno načelo je, da lahko s povezovanjem strojev in sistemov vzdolž vrednostne verige ustvarimo inteligentna omrežja, ki nadzirajo drug drugega. Na primer stroji bi lahko avtonomno napovedovali okvare in sprožili postopke vzdrževanja ali samoorganizirali logistiko, ki se odziva na spremembe v proizvodnji. Tehnologije industrije 4.0 vključujejo veliko danes modnih besed, kot so *množični podatki*, *napredna analitika*, *navidezna resničnost*, *oblak*, *internet stvari* in *komunikacija med stroji*. V zadnjem desetletju so se te tehnologije globalno razširile, saj proizvajalci po vsem svetu prepoznavajo vrednost industrije 4.0 (3).

Vizija četrte industrijske revolucije nam bo prinesla pametno tovarno in bo v celoti izkoristila digitalno proizvodnjo. Pričakujemo, da bo to preobrazilo ter celovito digitaliziralo proizvodni sektor. V celotni dobavni verigi bo vzpostavljen takšen ekosistem strojev in partnerjev (poslovnih subjektov in/ali podjetij), ki bodo lahko brez posebnega napora sodelovali drug z drugim. Podatki, ki nastajajo v proizvodnih procesih, se bodo med stroji in podjetji avtomatsko prenašali in prek povratnih zank usmerjali potek aktivnosti (4).

Industrijo 4.0 predstavljajo različne tehnologije in poimenovanja:

- **Industrijski internet stvari** (*internet of things*, IoT). Medsebojno povezovanje senzorjev, instrumentov, naprav (»stvari«) v omrežje, ki skupaj s programsko opremo in drugimi tehnologijami omogoča povezovanje in izmenjavo podatkov med napravami in sistemi prek interneta.
- **Množični podatki** (*big data*) in **napredna analitika**. Gre za velike količine različnih podatkov iz različnih virov (stroji, senzorji, računalniški sistemi, ljudje itd.), ki jih je možno analizirati ter na osnovi tega sprejemati določene odločitve in prilagajati procese.
- **Umetna inteligenca** (*artificial intelligence*, AI). Inteligenca strojev, ki so se sposobni učiti in reševati zahtevne probleme.
- **Brezžično telekomunikacijsko širokopasovno omrežje** (*low power wide area network*, LPWAN). Vrsta širokopasovnega omrežja, ki pri majhni bitni hitrosti in majhni

porabi energije omogoča komunikacijo med povezanimi, a zelo oddaljenimi predmeti (npr. senzorji).

- **Komunikacija med stroji** (*machine to machine*, M2M). Tehnologija, ki omrežnim napravam omogoča neposredno komunikacijo in izmenjavo informacij ter izvajanje dejanj brez posredovanja človeka.
- **Konvergenca informacijske in operativne tehnologije** (*informational technology*, IT, *operational technology*, OT). To pomeni povezovanje sistemov, ki nadzorujejo proizvodne procese, in sisteme, ki nadzorujejo shranjevanje podatkov in komunikacijo.
- **Vmesniki na dotik in glas ter sistemi razširjene resničnosti** (*augmented reality*, AR), **navidezne oz. virtualne resničnosti** (*virtual reality*, VR). Pri virtualni resničnosti gre za popoln preskok v digitalni svet (občutek, da si v povsem drugačnem okolju), pri razširjeni resničnosti pa se realnost dopolni z elementi virtualne resničnosti v enotno dojemanje okolice.
- **Napredna robotika.**
- **Aditivna proizvodnja** (tudi 3D-tiskanje). Proizvodni postopek, pri katerem dodajamo posamezne plasti materiala za izdelavo tridimenzionalnih predmetov iz digitalnega modela.
- **Vrednostna veriga.** Zaporedje aktivnosti, ki dajejo izdelku dodano vrednost.
- **Integriteta podatkov** (*data integrity*). Odgovorno upravljanje podatkov.

Namen novih tehnologij, ki jih razvijajo, je vse večje povezovanje in komuniciranje tako med ljudmi in stroji kot med posameznimi stroji, kar naj bi omogočilo reševanje vedno bolj zapletenih nalog. Podatki, ki prihajajo iz posameznih sistemov in strojev, bodo povezali vse proizvodne procese od začetka do konca življenjskega cikla izdelka.

Industrija 4.0 bo verjetno prinesla številne prednosti. Napredna analitika bo pospešila razvoj izdelkov, saj bo proizvajalcem originalne opreme omogočila pridobivanje povratnih informacij o njeni dejanski uporabi ter skladnosti s pričakovanji proizvajalca. Podatke iz senzorjev bomo lahko prenesli v digitalni dvojček (virtualni sistem, ki simulira dejanski proces) in tako z realnimi podatki prikazali možne načine optimizacije proizvodnje ter zagotavljanja nenehnega posodabljanja procesov. K procesu izboljšanja učenja zaposlenih in povečanju učinkovitosti proizvodnih procesov bodo bistveno pripomogla tudi orodja tako imenovane razširjene resničnosti. Pri tem se uporabljajo posebna očala in naprave, računalniško ustvarjeno sliko pa namestijo v zorno polje uporabnika in na resnični svet ter s tem zagotovijo tako imenovani sestavljeni pogled. Ta je še posebej koristen pri procesu sestavljanja strojev in procesu učenja na novih delovnih mestih, saj hkrati omogoča proste roke za izvajanje aktivnosti.

Farmacevtska industrija še nekoliko zaostaja pri sprejemanju praks industrije 4.0 in v mnogih pogledih še vedno ni popolnoma avtomatizirana. Vendar izkušnje z drugih področij kažejo, da bodo tisti proizvajalci farmacevtskih izdelkov, ki bodo najhitreje uvedli dobre prakse industrije 4.0, pridobili pomembne prednosti pred svojimi tekmeci (5).

Model delovanja industrije 4.0 za področje zdravil, ki vsebuje dobre prakse zdravstvene regulative, se imenuje Farma 4.0. Gre za digitaliziran operacijski model organiziranosti v farmacevtski industriji, ki vključuje trende, kot so množični podatki, medsebojna povezanost, sodelovanje robotike in umetne inteligence (6). To je industrijska revolucija, ki poleg avtomatizacije vključuje digitalizacijo, brezpapirno dokumentacijo, celovitost podatkov in pristop, ki temelji na ocenah tveganja. Digitalizacija kot pomembna komponenta ustvarja novo raven preglednosti procesov, saj omogoča hitro odločanje ter zagotavlja vgrajen in pravočasen nadzor nad delovanjem in kakovostjo izvajanja procesov. Z uporabo napredne analitike podatkov se poveča robustnost proizvodnega postopka in izboljšata se tako kakovost kot produktivnost. Posledično je farmacevtska proizvodnja varnejša in učinkovitejša.

Elementi Farme 4.0 vključujejo človeške vire, opremo in stroje, različen material, različno orodje in končne izdelke. Učinkovitost množične proizvodnje povečuje pametna oprema, ki je prilagojena različnim proizvodnim konfiguracijam. Informacijski sistemi temeljijo na ekonomskih merilih tako ljudi kot komunikacijskih tehnologij. Računalniški sistemi so integrirani v omrežje verige dodane vrednosti. Področja, kot so preventivno vzdrževanje, spremljanje okoljskih podatkov, avtomatizacija, neprekinjeno preverjanje procesa in sproščanje serije, morajo biti integrirana z IT-sistemi. Strategija celostnega nadzora je namreč ključni element za upravljanje življenjskega cikla izdelkov v farmacevtskih procesih. Za zagotovitev visoke kakovosti izdelka stalno spremljamo in preverjamo kritične atribute kakovosti (*critical quality attributes*, CQA, npr. vsebnost učinkovine, enakomernost vsebnosti učinkovine v izdelku) in kritične procesne parametre (*critical process parameters*, CPP, npr. hitrost tabletiranja, nastavitev glavnega tlaka pri tabletiranju). Umetna inteligenca in digitalizacija torej igrata v Farmi 4.0 odločilno vlogo (6).

Ker se farmacevtska podjetja soočajo z veliko izzivi na področju zakonodaje in standardov, je uvajanje digitalne tehnologije zanje določena prednost. Z digitalizacijo se namreč izboljšuje kakovost izdelka, povečuje učinkovitost procesa,

skrajša čas proizvodnega cikla, manj je izmeta in predelav, zmanjša se delež zaustavitev proizvodnega procesa. Med izdelavo se zabeležijo vse informacije in podatki o strojih in uporabljenem materialu. Poročanje v realnem času in internet stvari igrata pomembno vlogo pri stalnem spremljanju opreme, osebja in podatkov. Vsa oprema je priključena na nadzorne sisteme, sistem upravljanja proizvodnje (*manufacturing execution system*, MES) in sisteme za pridobivanje podatkov ter je nadzorovana. S popolno avtomatizacijo proizvodnega obrata skrajšamo proizvodni čas in omogočimo hitrejšo dobavo izdelka na trg (6).

Glede na izsledke raziskave vodilni menedžerji v farmacevtski industriji pričakujejo, da bodo pametne in povezane tovarne ustvarile 20 % ali celo več skupnega prihranka, hkrati pa naj bi se izboljšali kakovosti izdelkov in tudi zanesljivost njihove dobave. Pričakujejo, da bodo mnoga farmacevtska podjetja začela prehod v Farmo 4.0 z vlaganjem v skupine rešitve, ki bodo temeljile na enostavnejših in pogosteje uporabljenih orodjih. Prihranek stroškov zaradi uvedbe teh rešitev bo pomagal financirati prihodnje naložbe, vključno z drugim valom učinkovitejših rešitev, ki so zahtevnejše. Ključne izzive v industriji 4.0 tako predstavljata integracija obstoječih in novih informacijskih sistemov ter gradnja digitalnih veščin (7).

V raziskavi, ki so jo na vzorcu irskih farmacevtskih podjetij izvedli Reinhardt, Oliveira in Ring (8), so ugotovili, da se proizvodna podjetja, naj bodo farmacevtska, biotehnološka ali podjetja za proizvodnjo medicinske opreme, želijo strateško pozicionirati kot vodilna tehnološka podjetja. Številne od teh korporacij so v svoje objekte že uvedle elemente industrije 4.0, najpogosteje preventivno vzdrževanje, sisteme za upravljanje proizvodnje, avtomatizacijo proizvodnih linij, rudarjenje podatkov, shranjevanje v oblaku in kibernetsko varnost, razširjeno ali navidezno resničnost in analitično tehnologijo procesov kot prve elemente industrije 4.0 (8).

3 NOTOL 2 – PRIMER VPELJAVE ELEMENTOV INDUSTRIJE 4.0 V PRAKSO

Klasična tovarna v farmacevtski panogi

V klasični tovarni so stroji samostojne enote, ki izvajajo svojo funkcijo, zelo slabo pa zaznavajo okolico. Proces dela zahteva stalno prisotnost človeka, kajti samo to omogoča upravljanje stroja in njegov nadzor. Podatki, ki nastajajo v takšnem procesu, se večinoma ne shranjujejo nikamor, zato je kakršna koli optimizacija procesa na podlagi analize predhodno pridobljenih podatkov praktično nemogoča. Zaposleni ključne podatke ročno prepisujejo v hierarhično višje, t. i. krovne IT-sisteme, pri čemer lahko prihaja do napak. Ker sta oddaljena povezava in upravljanje stroja v takšnem sistemu redkost, mora vzdrževalec, če se stroj ustavi, priti do njega in ugotoviti napako, da lahko ustrezno ukrepa. Samo ob stroju je možno spreminjati nastavitve in upravljati recepture. Zaradi navedenega se v klasični tovarni težko odzivamo na izzive farmacevtske proizvodnje. Da bi se uspešneje spopadli s temi izzivi, je treba uporabnikom posredovati pravo informacijo v pravem trenutku. Ključ do tega so podatki oz. digitalizacija podatkov, ki omogočajo transformacijo okornega analognega procesa v klasični tovarni v prilagodljiv in izboljšan digitalni proces, značilen za pametne tovarne.

Pametna tovarna v farmacevtski panogi – Notol 2

V pametni tovarni Notol 2 je celotna proizvodnja računalniško vodena. Koncept pametne tovarne sloni na vertikalni in horizontalni integraciji strojev ter na popolnoma avtomatiziranem izvajanju glavnih procesov. Cilj pametne tovarne je t. i. brezpapirna proizvodnja – vsi podatki, ki nastajajo v procesu, se samodejno prenašajo med sistemi, prisotnost zaposlenih v ta namen ni potrebna.

Pri **vertikalni integraciji** so stroji povezani z višje ležečimi informacijskimi sistemi, kot so MES, centralno skladišče procesnih podatkov, dokumentni sistem ipd. Pri **horizontalni integraciji** stroji komunicirajo med seboj in aktivno zaznavajo stanje v okolici. Komunikacija, tako vertikalna kot horizontalna, za glavne procese poteka popolnoma avtomatsko in brez človeškega nadzora.

Implementacija takega sistema in vzpostavitev pametne tovarne sta zelo kompleksna procesa. Integracija strojev in sistemov zahteva od dobavitelja opreme poznavanje vseh procesov, ki so povezani z njegovo napravo, zato je treba procese in podatke modelirati že v zgodnji fazi projekta pametne tovarne. V ospredju je predvsem združevanje področij informacijske in operativne tehnologije (IT in OT), kar je zaradi velike kompleksnosti sistema svojevrsten izziv.

V pametni tovarni Notol 2 poteka celovito računalniško vodenje proizvodnje – od planiranja in izvajanja proizvodnje z elektronsko dokumentacijo do kontrole proizvodnje, zbiranja podatkov in analize teh podatkov (slika 1).

Proces dela se začne v poslovnem sistemu SAP, kjer so zabeleženi vsi podatki o seriji izdelka, ki jo želimo proizvajati, in kjer se začne planiranje proizvodnje, priprava delovnega naloga za serijo izdelka ter umeščanje izdelka na ustrezno tehnološko opremo. V sistemu SAP ustvarimo recepturo

za medprocesno kontrolo serije izdelka. Delovni nalog izdelka se iz sistema SAP avtomatsko prepiše v glavni proizvodni sistem MES, kjer nastane elektronski zapisnik o proizvodnji z vsemi navodili za izvedbo procesa. V sistemu MES se beleži vse, kar se zgodi med proizvodnjo serije. Sistem MES je med proizvodnjo povezan s podrejenim sistemom za avtomatski transport (WMS), da se lahko izvajajo avtomatski premiki materiala za serije, in s podrejenimi sistemi tehnološke opreme SCADA, kar nam omogoča avtomatsko izvajanje proizvodnih procesov brez prisotnosti ljudi (homogenizacija, inertizacija, pranje itd.). Podatke, ki nastajajo med proizvodnjo serije izdelka, ves čas zbiramo in shranjujemo v sistemu za procesne podatke in sistemu DMS, kar nam kasneje omogoča hitro analizo procesa.

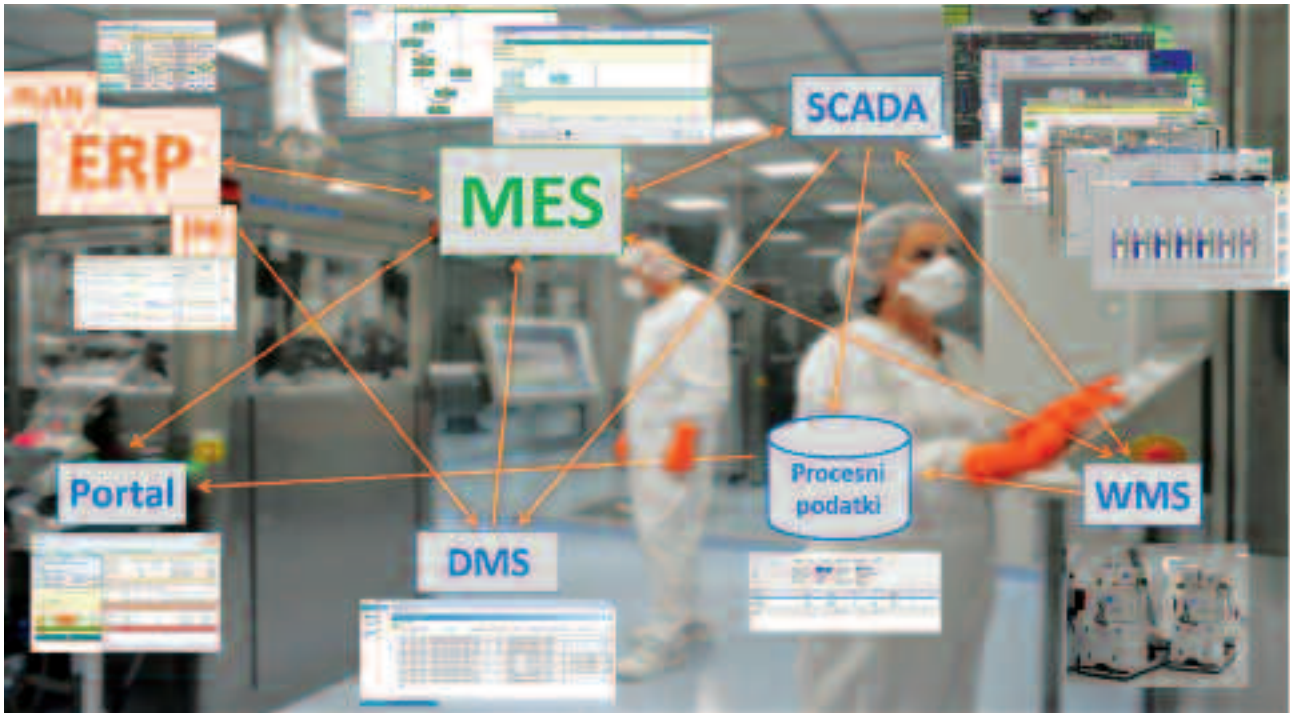
V proizvodnem procesu je ključnega pomena tudi sprotno spremljanje poteka proizvodnje v sistemu Portal, ki sprejema podatke iz sistema MES, in proizvodne opreme ter nam daje povratno informacijo o dogajanju na vseh proizvodnih linijah, hkrati pa omogoča spremljanje kakovosti in učinkovitosti na posamezni liniji. S podatki, pridobljenimi v realnem času, optimalno in kakovostno nadziramo procese.

Prav tako na vseh področjih dela zagotavljamo integriteto podatkov (*data integrity*), pri čemer sledimo vsem smernicami in predpisom.

Integriteta podatkov v življenjskem ciklu podatkov zajema:

– definiranje in obvladovanje podatkovnih tokov tehnoloških procesov (npr. definiranje izvornih podatkov, primarnih zapisov);
– zagotavljanje celovite integritete procesov, ki se izvajajo na tehnološki opremi (delovanje tehnološke opreme, obvladovanje nivojev in dostopov do sistemov, obvladovanje receptur, obvladovanje področja alarmiranja – v skladu s CFR PART 11 & Annex 11);
– zagotavljanje verodostojnosti podatkov, zapisov in poročil, ki nastajajo ter jih obdelujemo, shranjujemo in/ali arhiviramo v okviru izvajanja procesov na proizvodnih sistemih (v skladu s smernicami CIA in ALCOA+).

Z avtomatizacijo in digitalizacijo smo v pametni tovarni Notol 2 dosegli (9):



Slika 1: *Vertikalna in horizontalna integracija sistemov.*
Figure 1: *Vertical and horizontal system integration.*
Legenda kratic: *ERP – sistem za načrtovanje virov podjetja (enterprise resource planning); IPK – kontrola med procesom (in-proces control); MES – sistem upravljanja proizvodnje (manufacturing execution system); SCADA – sistem za nadzorovanje in krmiljenje tehnoloških procesov (supervisory control and data acquisition); DMS – sistem upravljanja dokumentov (document management system); WMS – sistem upravljanja skladišč (warehouse management system).*

- izvajanje operacij 24 ur na dan sedem dni v tednu (24/7),
- povezanost sistemov,
- večjo fleksibilnost proizvodnje,
- večjo zaščito izdelkov pred zunanjimi vplivi in zaposlenih z vidika varstva pri delu,
- ponovljivost procesov,
- transparentnost in sledljivost proizvodnih procesov,
- stalen nadzor procesov,
- hitro pridobivanje podatkov in optimizacijo procesov,
- hitrejše in učinkovitejše odločanje,
- vgrajeno kakovost,
- visoko produktivnost ter zmanjšanje proizvajalnih stroškov in stroškov dela (približno za 30 % v primerjavi s klasično proizvodnjo),
- hitro prilagajanje spremembam in različnim zahtevam kupcev.

4 POTI RAZVOJA V PRIHODNOSTI

Sodobna industrija se pri razvoju ali izboljševanju procesov sooča z nešteto tehnološkimi možnostmi. Zelo pomembno je, da pri njihovi izbiri sledimo prednostni nalogi, ki smo jo vnaprej določili. Najpogostejše smeri razvoja pri sprejemanju elementov industrije 4.0, ki so jih v raziskavi o farmacevtskih podjetjih kot štiri glavna področja opredelila sodelujoča podjetja, so: optimizacija procesov (13 %), spremljanje učinkovitosti proizvodnih obratov (12 %), zagotavljanje skladnosti poslovanja s predpisi (12 %) in zmanjšanje izpada (11 %) (8).

Z izvajanjem celovite strategije Farma 4.0 v verigi dodane vrednosti izboljšujemo varnost in kakovost izdelkov, preglednost ter prilagodljivost in produktivnost proizvodnega procesa. Z uporabo sodobnih tehnologij ne povečujemo samo produktivnosti, temveč hkrati pospešujemo tudi gospodarstvo in industrijsko rast. Farma 4.0 vse bolj postaja novi standard v farmacevtski industriji, kljub temu pa bo v razvoju farmacevtskih izdelkov ostajal prostor za inovacije in napredek.

V pametno tovarno Notol 2 nam je uspelo vključiti večino elementov industrije 4.0. Bistveno je bilo, da smo jih načrtovali in vgrajevali že v začetni fazi projekta. So dobra osnova za nadgradnjo z novimi sistemi, ki bodo tudi v prihodnje zagotavljali učinkovite in kakovostne proizvodne in delovne procese.

Kot nadgradnja industrije 4.0 je na obzorju že vidna industrija 5.0. Njeni začetniki so podjetja Google, Tesla, Uber, Alibaba, PayPal, Airb'n'b, N26 in druga, ki so najprej povsem avtomatizirala poslovne procese ter ljudi nadomestila z roboti, umetno inteligenco in stroji. Vendar se je v praksi pokazalo, da se človeške roke, inteligence, kreativnosti in umetnosti komunikacije ne da nadomestiti, zato jih že vključujejo nazaj v industrijo in poslovne procese. S tem se napoveduje nova industrijska revolucija 5.0.

Z industrijo 5.0 se začenja nova doba, v kateri bodo stroji oblikovani tako, da bodo bolj služili človeku, ki jih upravlja in kreativno ustvarja nove projekte ter nove poslovne modele skupaj z novimi načini ekonomskega in denarnega poslovanja. Industrija 5.0 povezuje človeka z umetno inteligenco in s stroji z namenom, da človek kreativno ustvarja nove projekte, stroji pa zmanjšajo njegove možne napake. Tako sodelovanje se kaže kot nova peta industrijska revolucija (10).

Komplementarna vizija opisuje industrijo 5.0 kot hitrejšo, širšo in osredotočeno na ljudi (v primerjavi z industrijo 4.0, ki je osredotočena na avtonomno delovanje strojev) in na uporabo nove tehnologije. To naj bi se zgodilo z naprednimi vmesniki človek-stroj, boljšo integracijo človeka s stroji in boljšo robotizacijo, združeno z močjo in ustvarjalnostjo človeških možganov (11).

5 LITERATURA

1. *Industrijska revolucija – od industrije 1.0 do industrije 4.0. (2020). Spletna stran Desoutter Industrail Tools. Pridobljeno iz https://www.desouttertools.si/industrija-4-0/novice/654/industrijska-revolucija-od-industrije-1-0-do-industrije-4-0*
2. *Industrija 4.0. (2020). Wikipedija. Prosta enciklopedija. Pridobljeno iz https://sl.wikipedia.org/wiki/Industrija_4.0*
3. *Guilfoyle P. Pharma 4.0: Industry 4.0 Applied to Pharmaceutical Manufacturing. Pharmaceutical Processing World (Internet). (Updated 2018 October 23, cited 2021 Jan 21). Pridobljeno iz https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/pharma-4-0-industry-4-0-applied-to-pharmaceutical-manufacturing/*
4. *Rouse M. Industry 4.0. Tech Target. (Internet). (updated 2018 Jan, cited 2021 Jan 21). Pridobljeno iz https://searcherp.techtarget.com/definition/Industry-40*
5. *Industry 4.0 is Here and Pharma Manufacturing Needs To Modernise To Keep Pace. ManuPharma (Internet). (updated 2021, cited 2021 Jan 21). Pridobljeno iz https://manupharma.wbresearch.com/blog/industry-40-is-here-and-the-pharmaceutical-industry-must-modernise-to-keep-up*
6. *Hemanth Kumar S, Talasila D, Gowrav MP, Gangadharappa HV. Adaptations of Pharma 4.0 from Industry 4.0. Drug Invention Today. 2020 Mar;14(3):405-415.*
7. *Lesmeister F, Ghosh P, Digital Manufacturing Is (Finally) Coming to Pharma. Bain & Company. (Internet) (updated 2020 April 8,*

cited 2021 Jan 14). Pridobljeno iz https://www.bain.com/insights/digital-manufacturing-is-finally-coming-to-pharma/

8. *Reinhardt IC, Iliveira JC, Ring DT. Current Perspectives on the Development of Industry 4.0 in the Pharmaceutical Sector. Journal of Industrial Information Integration (Internet). 2020 June (cited 2021 Jan 14);18. Pridobljeno iz: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452414X20300066*
9. *Interni podatki Krka, d.d., Novo mesto*
10. *Industrija 5.0. Tehnološke inovacije. Feelthefuture.si (Internet). 2021 (cited 2021 Jan 26). Pridobljeno iz https://feelthefuture.si/industrija-5-0/*
11. *Breque M, De Nul L, Petridis A. Industry 5.0 Towards a sustainable, human-centric and resilient European industry. European Commission. Directorate-General for Research and Inovation (Internet). 2021 Jan (cited 2021 Jan 26). Pridobljeno iz https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/468a892a-5097-11eb-b59f-01aa75ed71a1/*

UPRAVLJANJE JAVNIH PODOB VODILNIH FARMACEVTSKIH PODJETIJ NA SPLETNIH DRUŽBENIH OMREŽJIH

MANAGEMENT OF LEADING PHARMACEUTICAL COMPANIES' ONLINE SOCIAL NETWORK PROFILES

AVTORJA / AUTHORS:
Aljaž Prevolšek,
prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: aljaz.prevolsek@gmail.com

POVZETEK

Spletna družbena omrežja omogočajo tržnikom boljše razumevanje bolnikovih potreb v primerjavi s tradicionalnimi mediji, kljub temu pa raziskave kažejo, da jim farmacevtska podjetja posvečajo manj pozornosti kot druge industrije. Izvedli smo analizo računalniško posredovane razprave na petih spletnih dnevnikih ter za deset mednarodnih farmacevtskih podjetij na treh spletnih družbenih omrežjih. Raziskava je pokazala, da digitalna strategija upravljanja javnih podob na spletnih družbenih omrežjih v farmacevtski industriji še vedno zaostaja za drugimi industrijskimi panogami. Vodilna farmacevtska podjetja priporočil za učinkovito upravljanje javnih podob na spletnih družbenih omrežjih ne izvajajo dosledno. Pomanjkljivo izvajajo priporočila o uporabi finančno stimuliranih objav, objav z zgodbami, videi v živo in videoposnetki v navpični ali kvadratni obliki. Za večjo odzivnost in boljše prepoznavanje s strani uporabnikov spletnih družbenih omrežjih bi lahko pogosteje izvajala priporočila glede navajanja podatkov podjetja, rednega objavljanja in prikazovanja logotipov v prvih treh sekundah videoposnetkov. Kot najpomembnejše orodje so se izkazali videoposnetki. Farmacevtska podjetja največ pozornosti posvečajo LinkedInu.

KLJUČNE BESEDE:
digitalno trženje, farmacevtska industrija, spletna družbena omrežja

ABSTRACT

Online social network sites provide marketers with a better understanding of patients' needs compared to traditional media, yet research shows that pharmaceutical companies devote less attention to them compared to other industries. We performed a computer-mediated discourse analysis of five blogs and for ten international pharmaceutical companies on three online social network sites. Our research shows that the digital strategy of managing profiles of pharmaceutical online social network sites still trails behind other industries. Leading pharmaceutical companies aren't implementing recommendations for the effective management of profiles on online social network sites consistently. They poorly implement recommendations on the use of spon-

sored posts, stories, live videos and vertical or square videos. The implementation of recommendations for listing of company data, regular posting and displaying logos in the first three seconds of videos should be more regular to achieve higher engagement rates and better recognition. The most important tool for profile management is video. Pharmaceutical companies pay the most attention to LinkedIn.

KEY WORDS:
digital marketing, online social network sites, pharmaceutical industry

1 UVOD

Digitalni mediji omogočajo veliko bolj osebno, dvosmerno komuniciranje s potrošniki v primerjavi s tradicionalnimi mediji. Zaradi te lastnosti je eden izmed glavnih ciljev trženja na digitalnih medijih prepričati potrošnika, da se aktivno odzove na digitalna prizadevanja blagovnih znamk. Interaktivnost pa ni edina prednost tovrstnega trženja. Digitalno trženje omogoča tudi zelo specifično izbiro tarčnega občinstva oglasov, rezultati trženjskih kampanj pa so bolj natančni v primerjavi z drugimi oblikami trženja (1). Glavni razlog za razcvet te novejše oblike trženja je dejstvo, da potrošniki vse več časa prebijejo na digitalnih medijih (2). Digitalno trženje ima tudi nekaj slabosti. Potrošniki lahko javno izrazijo svoje nezadovoljstvo glede tržnih sporočil ali pa jih brez večjih naporov prezrejo. Hkrati lahko zlonamerna programska oprema prilagodi statistične podatke oglaševalskih kampanj (3).

Spletna družbena omrežja so digitalni mediji, ki posameznikom omogočajo ustvarjanje javne ali delno javne podobe znotraj omrežja, oblikovanje seznama uporabnikov, s katerimi so povezani, in prikazovanje ter pretok njihovih seznamov povezav in povezav drugih v omrežju (4). Med digitalne medije uvrščamo tudi spletne dnevnike (ang. *blog*). Gre za spletne strani v obliki dokumentov, ki vsebujejo kronološko zaporedne objave z navedenimi datumi (5).

V preteklosti je veljalo, da so bolniki večino zdravstvenih informacij prejeli neposredno preko pogovora z zdravstvenimi delavci. V zadnjem desetletju so digitalni mediji omogočili dodatno, spletno obliko komuniciranja o zdravstvenih tematikah (6). Raziskava iz leta 2013 je pokazala, da skuša 77 % ljudi svojo potrebo po zdravstvenih informacijah v prvi vrsti zadovoljiti z brskanjem po spletnih brskalnikih Google, Bing ali Yahoo (7).

Digitalno trženje omogoča bistveno boljše razumevanje bolnikovih potreb v primerjavi z drugimi oblikami trženja. Kljub temu pa vodilni farmacevtski tržniki, na globalni ravni predvsem zaradi kompleksnosti in nerazumevanja posrednih učinkov digitalnega trženja, ta del tržnega upravljanja raje prepuščajo mlajšim tržnikom ali zunanjim podjetjem (8). Mednarodna raziskava iz leta 2016, s katero so primerjali digitalno dozorelost različnih industrij glede na 18 stalnih praks upravljanja digitalnih medijev, je pokazala, da farmacevtska industrija zaostaja tudi za drugimi strogo reguliranimi industrijami, kot sta bančništvo in zavarovalništvo (9).

Z raziskavo smo oblikovali priporočila o učinkovitem upravljanju javnih podob na spletnih družbenih omrežjih, ocenili doslednost in učinkovitost mednarodnih farmacevtskih podjetij pri izvajanju teh priporočil ter določili nabor tematik objav, na katere so se potrošniki najpogosteje odzivali.

2 METODE

Uporabili smo deskriptivno metodo dela z izvedbo dveh kvantitativnih analiz računalniško posredovane razprave (ARPR). Najprej smo z ARPR iz spletnih dnevnikov določili priporočila o učinkovitem upravljanju javnih podob na spletnih družbenih omrežjih. Sledila je ARPR na spletnih družbenih omrežjih, s katero smo analizirali javne podobe mednarodnih farmacevtskih podjetij.

ARPR definiramo kot analizo dnevnikov verbalne interakcije, kot so znaki, besede, izreki, sporočila, arhivi itd. Predstavlja nabor metod, izmed katerih si raziskovalec izbere tiste, ki najbolj ustrezajo njegovi raziskavi. Zaradi tega je ARPR še posebej uporabna pri analizi spletnih družbenih omrežjih, kjer lahko uporabniki izrazijo lastna prepričanja z uporabo skoraj vseh možnih načinov računalniško posredovanega komuniciranja (10).

2.1 ANALIZA RAČUNALNIŠKO POSREDOVANE RAZPRAVE NA SPLETNIH DNEVNIKIH

Izvedli smo ARPR 348 aktualnih objav, ki so bile objavljene med 31. 7. 2019 in 1. 2. 2020 na spletnih dnevnikih Fa-

cebooka, Twitterja in LinkedIna ter njihovih partnerskih podjetij Buffer in Sprout Social, s katero smo določili priporočila o učinkovitem upravljanju javnih podob na spletnih družbenih omrežjih Facebook, Twitter in LinkedIn. Z vključitvijo teh spletnih dnevnikov v vzorec smo zagotovili relevantnost priporočil, katerih izvajanje smo preverjali v drugem koraku raziskave. Podjetja, ki si lastijo večino spletnih dnevnikov vzorca, so namreč tudi lastniki istoimenskih spletnih družbenih omrežjih. Na spletnih dnevnikih se informacije posodabljajo, najnovejše objave spletnih dnevnikov so ločene od starejših, manj relevantnih informacij. Posledično smo na spletnih dnevnikih lahko izločili zastarela priporočila.

Najprej smo prebrali vse objave spletnih dnevnikov vzorca, ki so bile zapisane izključno v angleškem jeziku. Izbrali smo objave, ki so vsebovale vsaj eno priporočilo o učinkovitem upravljanju javnih podob na spletnih družbenih omrežjih. ARPR teh objav smo izvajali z računalniškim programom *QDA miner lite 2.0.7* podjetja Provalis research, in sicer tako, da smo besedilom določili teme, kategorije, kode in frekvence kod, ki smo jih določali z induktivnim pristopom. Kode oz. priporočila smo določili za trditve, ki so bile podkrepljene s praktičnim primerom, z raziskavami ali pa je bila njihova učinkovitost določena s številčno vrednostjo. Med analizo smo najprej kodirali besedila, šele nato smo se lotili kodiranja preostalih načinov prenovljene računalniško posredovane komunikacije, kot so slike in videoposnetki.

2.2 ANALIZA RAČUNALNIŠKO POSREDOVANE RAZPRAVE NA SPLETNIH DRUŽBENIH OMREŽJIH

V drugem koraku raziskave smo najprej določili spletna družbena omrežja, na katerih smo izvajali analizo. Nato smo določili še deset mednarodnih farmacevtskih podjetij, katerih javne podobe na teh spletnih družbenih omrežjih smo analizirali z ARPR.

Spletna družbena omrežja, na katerih smo izvedli analizo, smo določili tako, da smo 1. 2. 2020 zabeležili hiperpovezave do javnih podob vseh spletnih družbenih omrežjih, ki smo jih našli na spletnih straneh farmacevtskih podjetij. To smo storili za 50 farmacevtskih podjetij, ki so v letu 2018 ustvarila najvišje prihodke s prodajo zdravil na recept (11). Zabeležili smo si tudi število sledilcev teh javnih podob in jih sešteli za vsako posamezno spletno družbeno omrežje. V analizo smo vključili tri spletna družbena omrežja z najvišjim seštevkom sledilcev.

Na podlagi istih podatkov smo nato določili še vzorec 30 javnih podob desetih farmacevtskih podjetij, ki so imela največji seštevek sledilcev na Facebooku, Twitterju in LinkedInu (slika 1). Vzorec podjetij za ARPR na spletnih družbenih omrežjih:

- Bayer AG,
- Johnson & Johnson Services, Inc.,
- Pfizer Inc.,
- Novartis AG,
- GlaxoSmithKline plc.,
- Boehringer Ingelheim International GmbH,
- Abbott Laboratories,
- F. Hoffmann-La Roche Ltd.,
- Merck & Co., Inc.,
- Novo Nordisk A/S.

Podatke za analizo smo pridobili z neposrednim pregledom objav in javnih podob podjetij ter z uporabo spletnih programskih oprem *Fanpage karma* podjetja Uphill GmbH in *Facebook performance quadrant report* podjetja Socialbakers. Analiza je zajemala objave, ki so bile objavljene na javnih podobah podjetij vzorca med 1. 2. 2020 in 29. 2. 2020. Izjema je bila analiza finančno stimuliranih objav, ki je zajela vse objave med 1. 12. 2019 in 29. 2. 2020 izklju-

Slika 1: Postopek določanja raziskovalnega vzorca.
Figure 1: The process of determining the research sample.

čno za Facebook. Programska oprema *Facebook performance quadrant report* namreč ne omogoča krajšega analiznega obdobja ali analiziranja drugih spletnih družbenih omrežij. Število različnih kontaktnih podatkov smo določili 29. 2. 2020.

Analiza je temeljila na priporočilih, ki so bila zapisana v vsaj sedmih različnih objavah spletnih dnevnikov. Dodatno je vsako priporočilo moralo biti objavljeno na vsaj treh od petih opazovanih spletnih dnevnikih. Vsem obravnavanim priporočilom smo določili kazalnike, kot na primer število objavljenih zgodb in delež finančno stimuliranih objav, s čimer smo lahko presojali o doslednosti izvajanja priporočil. Izjema je bilo priporočilo o sodelovanju z vplivneži, ker nismo našli nobenega kazalnika, s katerim bi lahko ocenili izvajanje tega priporočila.

Po ovrednotenju stopnje implementacije priporočil nas je zanimala tudi učinkovitost podjetij pri širjenju tržnih sporočil. Njihovo učinkovitost smo določili s preverjanjem dveh kazalnikov, in sicer s številom sledilcev na dan 29. 2. 2020 ter s številom interakcij, komentarjev in delitev vseh objav, ki so bile objavljene med 1. 2. 2020 in 29. 2. 2020. Na podlagi teh podatkov smo nato določili povprečne stopnje angažiranosti uporabnikov spletnih družbenih omrežij na farmacevtskih javnih podobah Facebooka, Twitterja in LinkedIna (enačba 1), ki smo jih primerjali s povprečnimi stopnjami angažiranosti za druge industrije, ki so bile določene v raziskavi podjetja Forrester Research Inc. iz leta 2014 (12).

$$\text{Stopnja angažiranosti (\%)} = \frac{\text{odzivnost potrošnikov}}{\text{Število sledilcev} * \text{število objav}} \times 100$$

Odzivnost potrošnikov na Facebooku = Število interakcij + Število komentarjev + Število delitev

Odzivnost potrošnikov na LinkedInu = Število interakcij + Število komentarjev

Odzivnost potrošnikov na Twitterju = Število interakcij + Število Retweetov

Enačba 1: *Stopnja angažiranosti na Facebooku, Twitterju in LinkedInu (13).*

Equation 1: *Engagement rate on Facebook, Twitter and LinkedIn (13).*

Na koncu so nas zanimale skupne teme objav, na katere so se uporabniki spletnih družbenih omrežij najpogosteje odzvali. Na podlagi seštevka interakcij, komentarjev in delitev objav nam je programska oprema *Fanpage karma* izpisala pet najbolj priljubljenih objav vsake javne podobe vzorca, ki so bile objavljene med 1. 2. 2020 in 29. 2. 2020. Za analizo smo uporabili programsko opremo *QDA miner lite*. Vsebino vsake objave smo kodirali, objavam pa nato določili teme, kategorije in kode ter njihove frekvence.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 PRIPOROČILA ZA UČINKOVITO UPRAVLJANJE JAVNIH PODOB

Pregledali smo 348 objav. V 109 objavah (31,3 %) smo odkrili 270 različnih zapisov, na podlagi katerih smo kodirali 25 priporočil. Priporočila smo umestili v sedem kategorij: podatki podjetja, sodelovanje z uporabniki spletnih družbenih omrežij, splošna strategija upravljanja, grafični elementi, besedila objav, oglaševanje in izvajanje meritev. Kategorije smo nadalje razdelili na dve temi: splošna priporočila o upravljanju in priporočila o objavljanju.

3.1.1 Splošna priporočila o upravljanju

Kategoriji o podatkih podjetja in sodelovanju z uporabniki spletnih družbenih omrežij smo uvrstili med temo splošnih priporočil o upravljanju (preglednica 1). Izmed vseh sedmih kategorij je kategorija o sodelovanju z uporabniki spletnih družbenih omrežij vsebovala drugo največje število zapisov priporočil (15,2 %). Največje število zapisov splošnih priporočil o upravljanju smo kodirali za priporočilo o odzivanju na potrošniška sporočila (5,2 %).

Na javnih podobah spletnih družbenih omrežij imajo upravitelji možnost, da navedejo podatke o svojih podjetjih. Upraviteljem se še posebej priporoča, da navedejo vse možne kontaktne podatke podjetja. S tem omogočijo obiskovalcem javne podobe, da stopijo v stik s podjetjem na način, ki je zanje najbolj priročen. Takšne javne podobe dosegajo v povprečju višje stopnje angažiranosti (14).

Eden izmed najboljših medijev za odzivanje na potrošniška povpraševanja so spletna družbena omrežja, kjer lahko potrošniki pridejo do odgovorov v zelo kratkem času, hkrati so ti pogovori lahko javno dostopni in razvidni tudi številnim drugim uporabnikom. Najbolj priporočljivo spletno družbeno omrežje za odzivanje na potrošniška vprašanja je Twitter. S celovitim in informativnim odzivanjem na potrošniška sporočila lahko podjetje pokaže, da visoko ceni izkušnje svojih uporabnikov (14).

3.1.2 Priporočila o objavljanju

Velik delež vseh priporočil (82,2 %) se je nanašal na temo priporočil o objavljanju (preglednica 2). Kategorija z največjim številom kodiranih priporočil je bila kategorija o uporabi grafičnih elementov (42,2 %). Izmed 270 zapisov priporočil jih je največ poročalo o pomembnosti učinkovite uporabe videoposnetkov (28,5 %).

Preglednica 1: Splošna priporočila o upravljanju.
Table 1: General management recommendations.

Kratica priporočila	Priporočilo	Število zapisov priporočila	Viri
Kategorija 1: Podatki podjetja			
P-1	Izpolnjevanje vseh informacij podjetja	7 (2,6 %)	L, T, B, S
Kategorija 2: Sodelovanje z uporabniki spletnih družbenih omrežij			
P-2	Odzivanje na potrošniška sporočila	14 (5,2 %)	L, T, B, S
P-3	Uporaba programske opreme LinkedIn Elevate	10 (3,7 %)	L
P-4	Deljenje objav sledilcev	5 (1,9 %)	L, T, B, S
P-5	Širjenje tržnih sporočil s pomočjo vplivnežev	12 (4,4 %)	L, T, S
Legenda: spletni dnevniki: L – LinkedIna, T – Twitterja, B – Bufferja, S – Sprout sociala			

Preglednica 2: Priporočila o objavljanju.
Table 2: Posting recommendations.

Kratica priporočila	Priporočilo	Število zapisov priporočila	Viri
Kategorija 3: Splošna strategija objavljanja			
P-6	Redno objavljanje vsaj enkrat dnevno	13 (4,8 %)	F, L, T, S
P-7	Pripenjanje najpomembnejših objav	3 (1,1 %)	L, T, S
Kategorija 4: Grafični elementi			
P-8	Splošna uporaba videoposnetkov	27 (10,0 %)	F, L, T, B, S
P-9	Uporaba videoposnetkov z dodanim besedilom	7 (2,6 %)	L, T, B, S
P-10	Uporaba navpične ali kvadratne oblike videoposnetkov	10 (3,7 %)	F, L, B, S
P-11	Nalaganje videoposnetkov neposredno na SDO	3 (1,1 %)	L, S
P-12	Uporaba kratkih videoposnetkov in logotipov	18 (6,7 %)	F, L, T, B, S
P-13	Predvajanje videov v živo	12 (4,4 %)	L, T, S
P-14	Uporaba zgodb	8 (3,0 %)	F, B, S
P-15	Prilagajanje objav za uporabnike mobilnih telefonov	9 (3,3 %)	F, L, B, S
P-16	Uporaba slik	14 (5,2 %)	L, T, S
P-17	Uporaba grafičnih formatov za izmenjavo	6 (2,2 %)	T, S
Kategorija 5: Besedila objav			
P-18	Pozivanje k dejanju	12 (4,4 %)	L, T, B, S
P-19	Uporaba ključnikov	20 (7,4 %)	L, T, B, S
Kategorija 6: Oglaševanje			
P-20	Uporaba finančno stimuliranih objav	21 (7,8 %)	F, L, T, B, S
P-21	Oglaševanje najuspešnejših objav	5 (1,9 %)	L, T, B, S
P-22	Uporaba finančno stimuliranih objav z grafičnimi elementi	6 (2,2 %)	L, T, B, S
P-23	Preusmerjanje potrošnikov na spletne strani, ki so tematsko povezane z vsebino objave	2 (0,7 %)	B, S
Kategorija 7: Izvajanje meritev			
P-24	Merjenje rezultatov in prilagajanje strategije objavljanja	22 (8,1 %)	F, L, T, S
P-25	Uporaba A/B testov	4 (1,5 %)	L, T, S
Legenda: spletni dnevniki: F – Facebooka, L – LinkedIna, T – Twitterja, B – Bufferja, S – Sprout sociala, SDO – spletno družabno omrežje			

Uspeh na spletnih družbenih omrežjih se ne zgodi čez noč. Za najboljše rezultate je treba imeti izdelano strategijo objavljanja. S pogostostjo objavljanja ni treba pretiravati, kljub temu pa priporočajo, da upravitelji objavijo vsaj eno objavo dnevno, in sicer vedno ob istem terminu (15).

Videoposnetki so dostopni, interaktivni in poučni. Upraviteljem omogočajo, da se na bolj osebni ravni povežejo s svojimi sledilci in si pridobijo njihovo zaupanje. Raziskave kažejo, da je odzivnost potrošnikov na objave z videoposnetki kar desetkrat večja v primerjavi z vsemi drugimi vrstami objav. 72 % upraviteljev spletnih družbenih omrežij trdi, da so jim videoposnetki pomagali preusmeriti potrošnike na njihove spletne stran (16). Običajni videoposnetki z vodoravno postavitvijo se dobro obnesejo na računalniških zaslonih, vendar je zgodba popolnoma drugačna na mobilnih telefonih. Spletni dnevniki priporočajo uporabo navpičnih ali kvadratnih videoposnetkov na spletnih družbenih omrežjih. Raziskave so pokazale, da so kvadratni videoposnetki v primerjavi z vodoravnimi v povprečju prejeli 30–35 % več ogledov (17). Zaradi takojšnjega povezovanja videoposnetkov z blagovno znamko je priporočljivo, da se logotip podjetja prikaže v prvih treh sekundah videoposnetka (18). Večina spletnih družbenih omrežij omogoča upraviteljem predvajanje videov v živo. Gre za poceni način objavljanja edinstvene vsebine, ki omogoča povezovanje s sledilci na bolj osebni ravni (19).

Zgodbe so objave v obliki kratkotrajnih videoposnetkov ali slikovnih diaprojekcij, ki se samodejno izbrišejo štiriindvajset ur po objavi (20). V zadnjih letih je njihova priljubljenost strmo narasla. Podatki kažejo, da jih na Facebooku uporablja že 500 milijonov uporabnikov (21).

Eden izmed najpomembnejših delov objav je končni poziv k dejanju. Gre za jasno navodilo upravitelja o tem, kaj naj bralci objave storijo takoj po tem, ko objavo preberejo (22).

Ključniki so besede, ki se začnejo z znakom »#«. Algoritmi spletnih družbenih omrežij razvrščajo objave z dopisanimi ključniki po kategorijah oziroma temah. Na podlagi teh kategorij lahko uporabniki raziščejo vse objave o določeni temi, četudi jih drugače ne bi videli na svojih časovnicah (23).

Finančno stimuliranih objav ne vidijo samo sledilci javne podobe podjetja, ampak tudi druge skupine uporabnikov spletnih družbenih omrežij. Zaradi sprememb algoritmov v preteklih letih je dandanes veliko težje doseči večje število uporabnikov brez finančno stimuliranih objav kot nekdaj. Posledično tržniki vse pogosteje uporabljajo finančno stimulirane objave, da bi tako dosegli svoje digitalne cilje (24).

3.2 OCENA DOSLEDNOSTI IZVAJANJA PRIPOROČIL O UČINKOVITEM UPRAVLJANJU JAVNIH PODOB

Pregledali smo 1.176 objav. V preglednici 3 so navedeni rezultati povprečnih vrednosti kazalnikov za deset mednarodnih farmacevtskih podjetij, s katerimi smo preverjali, ali upravitelji njihovih javnih podob na spletnih družbenih omrežjih izvajajo posamezna priporočila.

Naša raziskava je pokazala, da upravitelji javnih podob farmacevtskih podjetij ne izvajajo priporočila o uporabi objav z zgodbami. Objavili so samo en video v živo, ob istih terminih v dnevu pa so objavili zgolj tretjino vseh objav. Vsaj eno objavo dnevno so objavili na samo 17 od 30 javnih podobah. Upravitelji se odzivajo na potrošniška povpraševanja preko svojih javnih podob. V času analize so to storili upravitelji vseh desetih javnih podob Twitterja. Če izvzamemo javne podobe LinkedIna, kjer je kot kontaktni podatek možno navesti samo spletno stran, so upravitelji šestih javnih podob (30 %) kot kontakten podatek navedli le spletno stran podjetja. S tem so onemogočili svojim sledilcem, da bi prišli v stik s podjetjem neposredno preko spletnih družbenih omrežij.

Videoposnetki povečini niso bili prilagojeni za uporabnike z mobilnimi telefoni. Izmed 322 objav z videoposnetki jih je bilo le 78 (24,3 %) objavljenih v navpični ali kvadratni obliki. Le 57 (17,8 %) jih je bilo krajših od 15 sekund. 240 videoposnetkom (74,5 %) so bila dodana besedila. Upravitelji so logotip dodali 267 videoposnetkom (82,9 %). Je pa res, da se je ta prikazal v prvih treh sekundah v samo 131 primerih (49,1 %). Pogosteje kot objave z videoposnetki so upravitelji uporabljali objave s slikami, saj so jih objavili 544 (46,3 %). Kljub temu kar 310 objav (26,4 %) ni vsebovalo grafičnega elementa.

Izmed vseh objav na Facebooku jih je bilo finančno stimuliranih samo 12,6 %. Takšne objave so prejele 20,2 % vseh odzivov, kar nakazuje na dejstvo, da gre za učinkovit način širjenja tržnih sporočil, ki bi ga lahko farmacevtska podjetja uporabljala pogosteje. Bolje so upravitelji izvajali priporočilo o uporabi ključnikov in priporočilo o uporabi pozivov k dejanju. Poziv k dejanju je vsebovalo 489 objav (41,6 %). Ključnik pa so upravitelji dodali kar 801 objavi (68,1 %).

3.2.1 Učinkovitost širjenja tržnih sporočil

Upravitelji farmacevtskih javnih podob namenjajo največ pozornosti LinkedInu. V obdobju analize so objavili dvakrat več objav, dvakrat več slik in skoraj dvakrat več video-

Preglednica 3: Rezultati kazalnikov za preverjanje doslednosti izvajanja priporočil.
Table 3: Results of indicators for determining the consistency of the implementation of recommendations.

Kratice priporočil	Kazalniki	Povprečje rezultatov za 10 farmacevtskih podjetij			
		Facebook	Twitter	LinkedIn	Vsa tri OSN
P-1	**Število različnih kontaktnih podatkov**	2,5	1,5	1	1,7
P-2	**Število odzivov na Twitterju**	N/A	32,7	N/A	N/A
P-6, P-24	**Število dnevnih objav**	0,7	1,1	2,3	1,4
P-6, P-24	**Delež objav, objavljenih ob istih terminih v dnevu**	38,4 %	22,6 %	38,8 %	33,3 %
P-8	**Število objav z videoposnetki**	8	9,1	15,1	10,7
P-9	**Delež videoposnetkov z dodanim besedilom**	73,8 %	78,0 %	73,5 %	74,5 %
P-10, P-15	**Delež navpičnih ali kvadratnih videoposnetkov**	26,3 %	29,7 %	20,5 %	24,3 %
P-12	**Delež videoposnetkov, krajših od 15 sekund**	17,5 %	19,8 %	17,2 %	17,8 %
P-12	**Delež videoposnetkov z logotipom**	78,8 %	73,6 %	90,1 %	82,9 %
P-13	**Število videov, predvajanih v živo**	0	0	0,1	0,0
/	**Število vseh objav**	20,6	31	66	39,2
P-14, P-15	**Število zgodb**	0	N/A	N/A	N/A
P-16	**Delež objav s slikami**	46,1 %	51,9 %	43,6 %	46,3 %
P-18	**Delež objav s pozivom k dejanju**	52,4 %	44,5 %	36,8 %	41,6 %
P-19	**Delež objav s ključnikom**	52,9 %	84,8 %	65,2 %	68,1 %
P-20	**Delež finančno stimuliranih objav**	12,6 %	N/A	N/A	N/A
P-20	**Delež odzivov na finančno stimulirane objave**	20,2 %	N/A	N/A	N/A

posnetkov kot na Facebooku in Twitterju skupaj. Hkrati so se potrošniki najpogosteje odzivali na objave na LinkedInu.

Stopnje angažiranosti farmacevtskih javnih podob na Facebooku (0,056 %), Twitterju (0,026 %) in LinkedInu (0,051 %) so bile v primerjavi s stopnjami angažiranosti drugih industrij na Facebooku (0,073 %), Twitterju (0,03 %) in LinkedInu (0,054 %) še vedno podpovprečne (12). Podatki, na katerih temeljijo izračuni stopenj angažiranosti potrošnikov, so zapisani v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati kazalnikov, vezanih na izračun povprečnih stopenj angažiranosti javnih podob vzorca.
Table 4: Results of indicators related to the calculation of average engagement rates on sample profiles.

Kazalniki	Povprečje rezultatov			
	Facebook	Twitter	LinkedIn	Skupaj
Število sledilcev 29. 2. 2020	307.285	159.446	2.024.666	830.465
Število objav	20,6	31	66	39,2
Število interakcij	2945	1068	67.956	24.323
Število komentarjev	82	/	343	213
Število delitev/retweetov	539	217	/	378
Angažiranost potrošnikov	3566	1285	68.299	24.383
Stopnja angažiranosti (%)	0,056	0,026	0,051	0,044

3.2.2 Skupne teme najbolj uspešnih objav

Na eni izmed javnih podob Facebooka so bile v analiznem obdobju objavljene samo štiri objave, na eni javni podobi Twitterja pa samo ena. Končno število analiziranih objav je bilo posledično 145. Rezultati analize so prikazani v preglednici 5.

Postavljanje bolnikov in njihovih težav v ospredje se na javnih podobah farmacevtskih podjetij dokazano obrestuje. Izmed 145 objav, ki so prejele največ odzivov, je bilo samo 40 takšnih, ki so v ospredje postavile organizacijsko kulturo in preglednost poslovanja podjetja (27, 6 %). Ostale objave so se osredotočale na bolnike, njihove težave in druge potrebe potrošnikov, ki jih podjetja rešujejo. Upravitelji niso pozabili poudariti svojih družbeno odgovornih del, novosti v zdravljenju in njihovih prizadevanj v boju proti covid-19. Vse to pa so njihovi sledilci pozitivno sprejeli. Presenetljivo so se sledilci najpogosteje odzivali na objave o obeleževanju praznikov in svetovnih dni (26,9 %).

4 SKLEP

Pretekle raziskave so pokazale, da bi se morali vodilni farmacevtski tržniki izobraziti o pomenu in priložnostih digitalne tehnologije, da bi lahko prišlo do izboljšav na področju uporabe digitalnih medijev v farmacevtski industriji (9). Naša raziskava je pokazala, da bodo morali upravitelji javnih podob farmacevtskih podjetij vložiti še veliko truda, preden bo prišlo do izboljšanja na tem področju. Digitalna strategija upravljanja javnih podob je namreč še vedno pomanjkljiva. Upravitelji ne izvajajo priporočil o učinkovitem upravljanju javnih podob na spletnih družbenih omrežjih dosledno, hkrati so stopnje angažiranosti na farmacevtskih javnih podobah Facebooka, Twitterja in LinkedIna v primerjavi z drugimi industrijskimi panogami še vedno podpovprečne.

5 LITERATURA

1. *Techopedia. Digital marketing. [Internet]. [updated 2017 Jan; cited 2020 Dec 5]. Available from: https://www.techopedia.com/definition/27110/digital-marketing*
2. *Emarketer. US Time Spent with Media 2019. [Internet]. [updated 2019 May; cited 2020 Jan 2]. Available from: https://www.emarketer.com/content/us-time-spent-with-media-2019*
3. *Kotler P, Keller KL. Managing digital communications: online, social media, and mobile. In: Wall S. editor. Marketing management. Harlow: Pearson Education: 2016. p. 637-655.*
4. *Boyd DM, Ellison NB. Social network sites: definition, history and scholarship. Journal of computer-mediated communication. 2007 August;13(1):210–230.*
5. *Herring SC. Web content analysis: expanding the paradigm. In: Hunsinger J, Allen M, Klastrup L. editors. The international handbook of internet research. Berlin: Springer Verlag: 2010. p. 233-249.*
6. *Aitken M, Altmann T, Rosen D. Engaging patients through social media: Is healthcare ready for empowered and digitally demanding patients? [Internet]. [updated 2014 Jan; cited 2019 Dec 27]. Available from: https://www.fuse-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Studien/PDFs/IIHI_Social_Media_Report_2014-vorschau.pdf*
7. *Pew research center. Health online 2013. [Internet]. [updated 2013 Jan; cited 2020 Jan 7]. Available from: https://www.pewresearch.org/internet/2013/01/15/health-online-2013/*
8. *Gryson O. Introduction to digital marketing in the pharmaceutical industry. Rambouillet: Independently published; 2019. 144 p.*

Preglednica 5: Teme, kategorije, kode in frekvence kod objav z največ odzivi.
Table 5: Themes, categories, codes and code frequencies of the most engaging posts.

Teme	Kategorije	Kode	Frekvence kod
Informacije o boleznih in njihovem zdravljenju	Splošne informacije o boleznih in njihovem zdravljenju	**Rak**	**5**
		Otroške bolezni	**4**
		Astma	**2**
		Transplantacije organov	**1**
		Veterinarske bolezni	**1**
	Napredne oblike zdravljenja	**Klinične raziskave**	**3**
		Rak	**3**
		Dostava zdravil z brezpilotnimi zračnimi vozili	**2**
		Sladkorna bolezen	**2**
		Atrijska fibrilacija	**2**
	Zgodbe bolnikov	**Rak**	**3**
		Mišična obolenja	**1**
Informacije o podjetju	Organizacijska kultura	**Poudarjanje prednosti delovnega okolja**	**11**
		Nagrade, ki so jih prejela podjetja ali njihovi zaposleni	**5**
		Zgodbe zaposlenih	**4**
		Organizacija študentskega tekmovanja	**2**
		Zaposlitvene priložnosti	**1**
		Partnerstva z drugimi podjetji	**1**
		Zgodovina podjetja	**1**
		Lokalni dogodki	**1**
	Dobrodelni projekti	**Doniranje hrane in oblačil**	**5**
		Zbiranje denarja za otroke	**4**
		Ozaveščanje o možganski kapi	**3**
		Okoljevarstvo	**3**
		Cepljenje v državah tretjega sveta	**1**
	Preglednost poslovanja	**Poslovna poročila**	**7**
		Vizija prihodnosti	**4**
		Finančna poročila	**3**
Aktualni dogodki	COVID-19	**Razvijanje cepiva**	**14**
		Doniranje finančnih sredstev, zdravil ali medicinske opreme	**7**
	Prazniki in svetovni dnevi	**Dan žensk in deklet v znanosti**	**21**
		Dan redkih bolezni	**6**
		Svetovni dan raka	**5**
		Valentinovo	**4**
		Mesec zgodovine temnopoltih	**2**
		Svetovni dan maternih jezikov	**1**

9. *Fox B, Paley A, Prevost M, Subramanian N. Closing the digital gap in pharma. [Internet]. [updated 2016 Nov; cited 2020 Dec 27]. Available from: https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/closing-the-digital-gap-in-pharma#*
10. *Herring SC. Computer-mediated discourse analysis: an approach to researching online behaviour. In: Barab SA, Kling R, Gray JH. editors. Designing for virtual communities in the service of learning. New York: Cambridge University press: 2004. P. 338-376.*
11. *PharmExec. Pharm exec's top 50 companies 2019. [Internet]. [updated 2019 July; cited 2020 Feb 15]. Available from: https://www.pharmexec.com/view/pharm-execs-top-50-companies-2019*
12. *Medium. 10 Facts Small Business Owners Should Know About Social Media Engagement For LinkedIn. [Internet]. [updated 2014 June; cited 2020 Mar 5]. Available from: https://medium.com/@thriveideas/10-facts-small-business-owners-should-know-about-social-media-engagement-for-linkedin-f63e32b8df04*
13. *Fanpage karma academy. Metrics overview. [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://academy.fanpagekarma.com/en/kpi/*
14. *Buffer blog. The Keys to Epic Engagement on Social Media. [Internet]. [updated 2019 Oct; cited 2020 Mar 5]. Available from: https://buffer.com/resources/social-media-engagement-tips*
15. *LinkedIn blog. How to Build a Brilliant Brand on Social Media [Checklist]. [Internet]. [updated 2019 Dec; cited 2020 Mar 5]. Available from: https://business.linkedin.com/marketing-solutions/blog/best-practices--social-media-marketing0/2019/-checklist--building-a-brilliant-brand-on-social-media*
16. *Twitter blog. How video on Twitter can help your business. [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://business.twitter.com/en/blog/how-video-on-twitter-can-help-your-business.html*
17. *Buffer blog. Inside the Facebook ads of your competitors: how to research, what to learn. [Internet]. [updated 2019 Sep; cited 2020 Feb 14]. Available from: https://buffer.com/resources/facebook-ad-library*
18. *Twitter blog. Creative roundup: 4 best practices for short video on Twitter. [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://business.twitter.com/en/blog/creative-roundup-4-best-practices-for-short-video-on-twitter.html*
19. *Buffer blog. 7 Legitimate Benefits of Using Facebook Live for Business. [Internet]. [updated 2017 May; cited 2020 Mar 28]. Available from: https://sproutsocial.com/insights/facebook-live-for-business/*
20. *Sprout social blog. 7 Ways Brands Take Advantage of Facebook Stories. [Internet]. [updated 2018 Aug; cited 2020 Mar 30]. Available from: https://sproutsocial.com/insights/facebook-stories/*
21. *Sprout social blog. The most important social media trends to know for 2020. [Internet]. [updated 2020 Jan; cited 2020 Mar 5]. Available from: https://sproutsocial.com/insights/social-media-trends/*
22. *Sprout social blog. Social media measurement: how to figure out what works. [Internet]. [updated 2019 Dec; cited 2020 Mar 5]. Available from: https://sproutsocial.com/insights/social-media-measurement/*
23. *Sprout social Blog. Everything you need to know about social media algorithms. [Internet]. [updated 2019 Aug; cited 2020 Jan 27]. Available from: https://sproutsocial.com/insights/social-media-algorithms/*
24. *Sprout social blog. 55 critical social media statistics to fuel your 2020 strategy. [Internet]. [updated 2020 Jan; cited 2020 Mar 5]. Available from: https://sproutsocial.com/insights/social-media-statistics/*

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

EVROPSKA NOČ RAZISKOVALCEV 2020 NA FAKULTETI ZA FARMACIJO

Izr. prof. dr. Janez Mravljak

Evropska noč raziskovalcev je vseevropski projekt, kjer se v enem dnevu po mestih v Evropi zvrstijo številni dogodki na temo raziskovanja in inovacij. S projektom želimo javnost seznaniti in ozavestiti o pozitivni vlogi dela raziskovalcev in s tem približati razumevanje ter vpliv dela raziskovalcev na vsakodnevno življenje občanov, s posebnim poudarkom na mladih, ki se za karierno pot šele odločajo.

Evropska noč raziskovalcev 2020 - *Humanistika, to si ti! Vede o ljudeh, vede za ljudi* je pod vodstvom Filozofske fakultete, Univerze v Ljubljani, letos potekala v petek, 27. 11. 2020. Ker želimo s projektom približati poklic raziskovalk in raziskovalcev splošni javnosti in spodbuditi mlade k začetku raziskovalne kariere, smo pripravili pester nabor dogodkov in aktivnosti. V preteklih letih je program Evropske noči raziskovalcev potekal v živo tudi na Fakulteti za farmacijo, zaradi epidemije covid-19 pa smo letos vse dogodke prenesli v spletno okolje. Posneli smo kratke videe z naslovi: Destilacija aromatičnih rastlin, Izdelava naravne kozmetike – kopalne krogle, Izolacija DNA, Kako nastane tableta?, Krvne celice, Krvne skupine, Računalniške metode – alternativa testiranju na živalih, Sijoča koža in zdravi zobki za širok nasmeh, Slončkova zobna pasta, Srebrovo zrcalo, Svetleča lava in Zdravila prihodnosti. Obiskovalce

spletnih strani pa smo popeljali na virtualni ogled ene najstarejših lekarn v Ljubljani, lekarne Mirje, kjer so lahko podrobneje spoznali delo lekarniškega farmacevta, prostore lekarne in njihovo namembnost.

V sklopu preddogodkov smo priredili okroglo mizo, še pred epidemijo pa obiskali vrtce po Sloveniji. Na spletni okrogli mizi *Vitamini in minerali: "jejmo mavrico"* smo razpravljali o aktualnih vitaminih in mineralih in predstavili novo znanstveno monografijo *Minerali, vitamini in druge izbrane snovi*, ki jo je izdalo Slovensko farmacevtsko društvo. Na obiskih po vrtcih smo otrokom predstavili zdravila, poklic farmacevta in njegovo vlogo v javnem zdravju. Spodbujali smo radovednost o zdravilih in farmaciji ter odgovarjali na vprašanja, kot so: »Kako nastanejo zdravila?«, »Kako nam zdravila pomagajo pri ozdravitvi?«, »Zakaj farmacevti nosimo bele halje?« ... Skupaj z otroki smo izdelali tudi kremo z dišečimi olji in zobno pasto.

Vsi videi in posnetek okrogle mize so dostopni na domači strani **Noči raziskovalcev** (1) ter na YouTube kanalu **Fakultete za farmacijo** (2).

Spletne povezave:

1. *https://noc-raziskovalcev.ff.uni-lj.si/*
2. *https://www.youtube.com/channel/UCA6twYocvPRnLPBltaEeZcA*

NOSNO PRŠILO ZA ZAŠČITO PRED OKUŽBO S KORONAVIRUSOM (SARS-COV-2)

asist. Maja Bjelošević,
izr. prof. dr. Alenka Zvonar Pobirk

V času, ko se cel svet bori proti epidemiji nalezljive bolezni covid-19, je skupina strokovnjakov z Univerze v Birminghamu razvila pršilo za nos kot pomoč pred okužbo z virusom. Osnovna ideja je podobna kot pri pršilih z antialergijskim delovanjem, ki jih uporabljamo s ciljem preprečitve stika alergenov z nosno sluznico. Formulacija tako temelji na zmesi polisaharidov gelana in λ-karagenana, ki na površini nosne sluznice ustvarita fizično pregrado za virus. λ-karagenan, ki je sestavljen iz monomernih enot D-galaktoza-2-sulfata in D-galaktoza-2,6-disulfata in je močno negativno nabit, sodeluje tudi pri deaktivaciji koronavirusa. Raziskave na celičnih kulturah so pokazale, da pršilo učinkovito preprečuje okužbo z virusom, njegov učinek pa je bil opazen do 48 ur po aplikaciji. Uporaba tovrstnih pršil lahko predstavlja še en delček v mozaiku zaščitnih ukrepov proti SARS-CoV-2. Učinkovitost slednjih se sešteva in skupni učinek je tem večji, čim več preventivnih ukrepov izvajamo sočasno.

Vir:

1. *Med-tech innovation news. https://www.med-technews.com/news/researchers-develop-nasal-spray-that-guards-against-covid-19/*

PLATFORMA NA OSNOVI TANKIH FILMOV, KI OMOGOČA SHRANJEVANJE CEPIV PRI SOBNI TEMPERATURI

izr. prof. dr. Alenka Zvonar Pobirk,
doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž

Raziskovalci z University of Texas at Austin, Austin, ZDA, so razvili novo platformo na osnovi tankih filmov, ki zaščiti žive viruse, bakterije, protitelesa in encime brez dolgotrajnega hlajenja (hladna veriga). Navdih zanjo so dobili v naravi – v insektih in drugih organizmih, ki lahko v jantarju preživijo na milijone let. Formulacija na osnovi tankega filma, v katero so po analogiji z jantarjem »zatalili« rekombinantni adenovirus, je slednjemu nudila ustrezno zaščito tudi po 16 ciklih zamrzovanja in odtajanja. Za kritična dejavnika stabilnosti sta se izkazali tvorba amorfne trdne formulacije s temperaturo steklastega prehoda nad sobno temperaturo in tvorba vezi med virusom in sestavinami tankega filma (med atomi dušika in vodika). Z oralno aplikacijo optimiziranega tankega filma z živim virusom influence so pri glodavcih dosegli primerljiv ali boljši humoralni imunski odziv kot s klasično intramuskularno aplikacijo cepiva. Rezultati raziskave imajo velik potencial, saj je po oceni WHO zaradi prekinitve hladne verige v svetovnem merilu letno zavrženih do 50 % cepiv.

Vira:

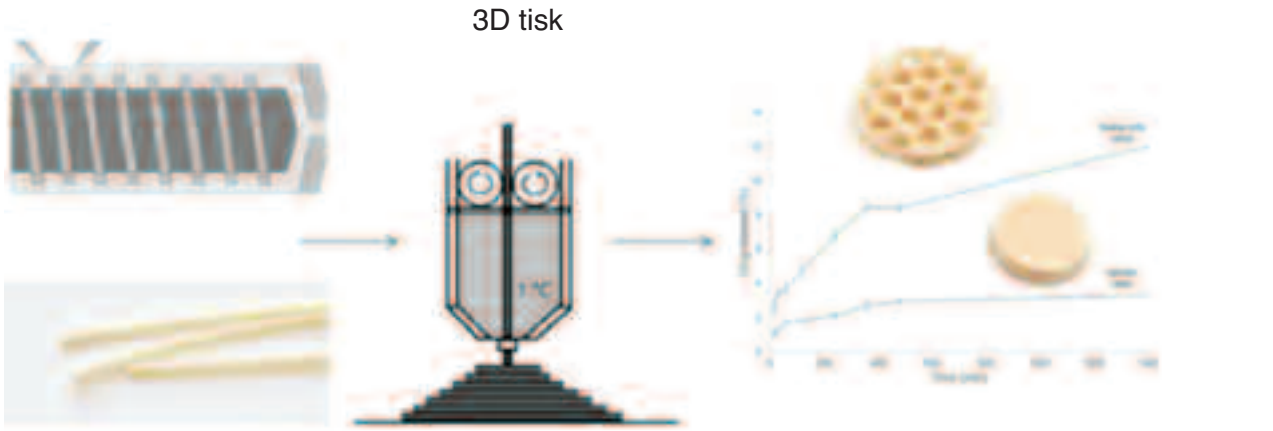
1. *European Pharmaceutical review. https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/114559/thin-film-platform-to-preserve-vaccines-at-room-temperature-developed/*
2. *Bajrovic I, Schafer SC, Romanovicz DK and Croyle MA. Novel technology for storage and distribution of live vaccines and other biological medicines at ambient temperature. Sci Adv. 2020 Mar 4;6(10):eaau4819.*

IZTISKANJE TALIN KOT METODA PRIPRAVE FILAMENTOV ZA UPORABO V 3D TISKANJU

asist. Maja Bjelošević,
izr. prof. dr. Alenka Zvonar Pobirk

Iztiskanje (vroče) taline je široko uporabljan tehnološki proces za pripravo farmacevtskih oblik, ki v današnjem času pridobiva na pomenu, tudi v povezavi s 3D tiskanjem. *Viidik in sodelavci* so razvili postopek za pripravo iztiskancev iz polikaprolaktona in arabskega gumija z visokim deležem vgrajene zdravilne učinkovine (do 40 %). Iztiskance so v naslednjem koraku uporabili kot filamente in jih s pomočjo 3D tiska natisnili v tableto. Učinkovina se je sproščala bistveno hitreje iz 3D natisnjenih tablet z bolj porozno strukturo (s t. i. rešetasto obliko) v primerjavi s konvencionalnimi cilindrično oblikovanimi tabletami (slika 1). Proti koncu leta 2020 smo tudi na Katedri za farmacevtsko tehnologijo Fakultete za farmacijo UL dobili novo aparaturo za iztiskanje talin (natančneje istosmerni dvopolžni ekstrudor), ki skupaj s tiskalnikom predstavlja odlično popotnico za vrhunsko znanstveno-raziskovalno delo na področju farmacevtske tehnologije.

Vir:
1. *Viidik L, Vesala J, Laitinen R, Korhonen O, Ketolainen J, Aruväli J, et. al. Preparation and characterization of hot-melt extruded polycaprolactone-based filaments intended for 3D-printing of tablets. Eur J Pharm Sci. 2021 Mar 1;158:105619.*



iztiskanci pripravljeni z iztiskanjem taline

profila sproščanja zdravilne učinkovine

S SVETLOBO AKTIVIRANI LIPOSOMI ZA DOSTAVO GENSKE TERAPIJE CRISPR

Asist. Maja Bjelošević,
doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž

Avstralski znanstveniki z Univerze Novi južni Wales, natančneje iz Sydneya, so razvili novo metodo za dostavo genske terapije CRISPR, ki temelji na uporabi liposomov, induciranih s pomočjo svetlobe. Dosedanje terapije za dostavo molekul CRISPR temeljijo na uporabi virusov, nova tehnologija pa uporablja kot dostavni sistem liposome, ki predstavljajo bolj varen in tarčno specifičen dostavni sistem. Raziskovalci so s pomočjo celičnih linij in živalskih modelov dokazali, da se liposomi aktivirajo s pomočjo LED-svetlobe, pod vplivom katere takoj sprostijo molekule CRISPR, ki nato potujejo do tarčnih genov. S pomočjo svetlobe lahko aktivirajo liposome, vgrajene do enega centimetra pod površino kože.

Vir:
1. *Aksoy YA, Yang B, Chen W, Hung T, Kuchel RP, Zammit NW, et al. Spatial and Temporal Control of CRISPR-Cas9-Mediated Gene Editing Delivered via a Light-Triggered Liposome System. ACS Appl. Mater. Interfaces 2020 Nov 25;12(47):52433-52444.*

PRIHODNJI DOGODKI SFD:

Študentska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva organizira

1. ŠSSFD KONGRES

24.–27. marec 2021

SPLETNA IZVEDBA

Osrednja tema:

MOČ PERSONALIZIRANE MEDICINE

Sekcija kliničnih farmacevtov
pri Slovenskem farmacevtskem društvu organizira

10. simpozij SKF

18.–19. junij 2021

Radenci, Hotel Radin

Osrednja tema:

BOLNIK IN ZDRAVILA V PSIHIATRIJI

• •

Ob 46. letni skupščini SFD bomo organizirali SIMPOZIJ SFD

16. in 17. september 2021

Gospodarsko razstavišče, Ljubljana

Osrednji temi:

DIGITALNA PREOBRAZBA V FARMACIJI in
ZDRAVLJENJE BOLEZNI KOŽE

• •

Sekcija farmacevtov javnih lekarn
pri Slovenskem farmacevtskem društvu
načrtuje jeseni že 17. simpozij SFJL

Osrednja tema:

ŽENSKE IN ZDRAVILA

Samo za strokovno javnost.

ITAMI

140 mg **zdravilni obliž**

natrijev diklofenakat

Kadar vas akutna, lokalizirana bolečina naredi nezmožne za ...

Enostavno gibanje

Bolečine zaradi poškodb lahko močno vplivajo na vsakodnevne dejavnosti, kot tudi na opravljajanje težkih nalog in na kvaliteten spanec.

Športne aktivnosti

Poškodbe so pogosta težava pri športnikih, zaradi katerih velikokrat prenehajo s treningi.

Lokalno lajšanje (do največ 7 dni) bolečine pri akutnih nategih, zvinih ali udarninah okončin, ki so posledica topih poškodb (npr. športnih poškodb).

Učinkuje 12 ur lokalno na bolečem področju.

Odmerjanje in način uporabe

En zdravilni obliž 2-krat dnevno, zjutraj in zvečer

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Itami 140 mg zdravilni obliž

Sestava: En zdravilni obliž vsebuje diklofenak v obliki 140 mg natrijevega diklofenakata. **Terapevtske indikacije:** Za lokalno simptomatsko in kratkotrajno lajšanje (do največ 7 dni) bolečine pri akutnih nategih, zvinih ali udarnin okončin, ki so posledica topih poškodb, npr. športnih poškodb pri mladostnikih, starejših od 16 let in odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** *Odrasli in mladostniki, starejši od 16 let:* En zdravilni obliž je treba nalepiti na boleče področje dvakrat dnevno, zjutraj in zvečer. Največji dnevni odmerek sta 2 zdravilna obliža, tudi če je potrebno zdraviti več kot eno poškodovano področje. Iz tega razloga zdravite samo eno boleče področje naenkrat. *Trajanje uporabe*: Zdravilo Itami je namenjeno za kratkotrajno uporabo. Trajanje uporabe ne sme biti dalјše od 7 dni. Terapevtske koristi dalјše uporabe niso ugotovili. Zdravilo Itami je treba uporabljati najkrajši možen čas, potreben za obvladovanje simptomov. *Starejši bolniki in bolniki z ledvično ali jetrno okvaro:* To zdravilo je treba uporabljati previdno pri starejših bolnikih, ki so bolj nagnjeni k neželenim učinkom. *Pediatrična populacija*: Na razpolago ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let. Če je pri mladostnikih, starih 16 let in več, to zdravilo potrebno za lajšanje bolečine uporabljati več kot 7 dni ali če se simptomi poslabšajo, je za bolnika/starše mladostnika priporočljiv posvet z zdravnikom. **Način uporabe:** Samo za dermalno uporabo. Zdravilni obliž se lahko uporablja samo na nepoškodovani koži brez bolezni in se ga ne sme nositi med kopanjem ali tuširanjem. Zdravilnega obliža se ne sme deliti na več delov. Če je potrebno, se za pričvrstitev zdravilnega obliža lahko uporabi mrežast povoj. Zdravilnega obliža se ne sme uporabljati skupaj z okluzivnim povojem. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov; preobčutljivost na acetilsalicilno kislino ali drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID); pri bolnikih, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavili napadi astme, urtikarija ali akutni rinitis; aktivni peptični ulkus; uporaba na poškodovani koži, ne glede na vrsto lezije: eksudativni dermatitis, ekcem, okužena lezija, opeklina ali rana; zadnje trimesečje nosečnosti; uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilni obliž ne sme priti v stik z očmi ali sluznicami oziroma se ne sme uporabljati na očeh ali sluznicah. Nalepi se ga lahko samo na nepoškodovano kožo brez bolezni in ne na rane ali odprte poškodbe. Neželene učinke je mogoče omejiti z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka za najkrajši možni čas. Pri bolnikih, ki imajo ali so v preteklosti imeli bronhialno astmo ali alergije, se lahko pojavi bronhospazem. Zdravljenje je treba nemudoma prekiniti, če se po uporabi zdravilnega obliža pojavi izpuščaj. Bolnike je treba opozoriti, da zdravljenega področja po odstranitvi zdravilnega obliža ne smejo izpostavljati direktni sončni svetlobi ali solariju, da se s tem zmanjša tveganje za pojav fotosenzitivnosti. Pri uporabi zdravilnega obliža z diklofenakom ne moremo izključiti možnosti sistemskih neželenih učinkov, če ga uporabljamo na veliki površini kože in skozi daljše obdobje. Kljub temu, da so pričakovani sistemski učinki zanemarljivi, je treba zdravilne obliže uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic, srca ali jeter ali anamnezo peptičnega ulkusa, vnetne črevesne bolezni ali hemoragične diateze. Pri starejših bolnikih je treba nesteroidna protivnetna zdravila uporabljati previdno, saj pri njih obstaja večja verjetnost za pojav neželenih učinkov. Sočasno se ne sme niti lokalno niti sistemsko uporabljati nobenega drugega zdravila, ki vsebuje diklofenak ali katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID). **Interakcije:** Ker je pri predpisani uporabi zdravilnih obližev sistemska absorpcija zelo majhna, je tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili zanemarljivo. **Neželeni učinki:** Pogosto se lahko pojavijo izpuščaj, ekcem, eritem, dermatitis (vključno z alergijskim in kontaktnim dermatitisom), pruritus, pekoč občutek na mestu nanosa in reakcije na mestu aplikacije. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Fidia Farmaceutici SPA, Via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (PD), Italija. **Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Stada d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana. **Datum priprave besedila:** 6. 4. 2020

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

STADA | fidia farmaceutici s.p.a.

Stada d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana, Slovenija | www.stada.si

Doseganje celovitosti podatkov
z ALCOA+

Akronim "ALCOA+" definira postopke dela, ki so pomembni za doseganje celovitosti podatkov, še posebej v reguliranih industrijah. ALCOA+ temelji na devetih točkah in je oblikovan tako, da premaga izzive pri vzdrževanju celovitosti podatkov. Naši inštrumenti in naše rešitve podpirajo ta pristop.

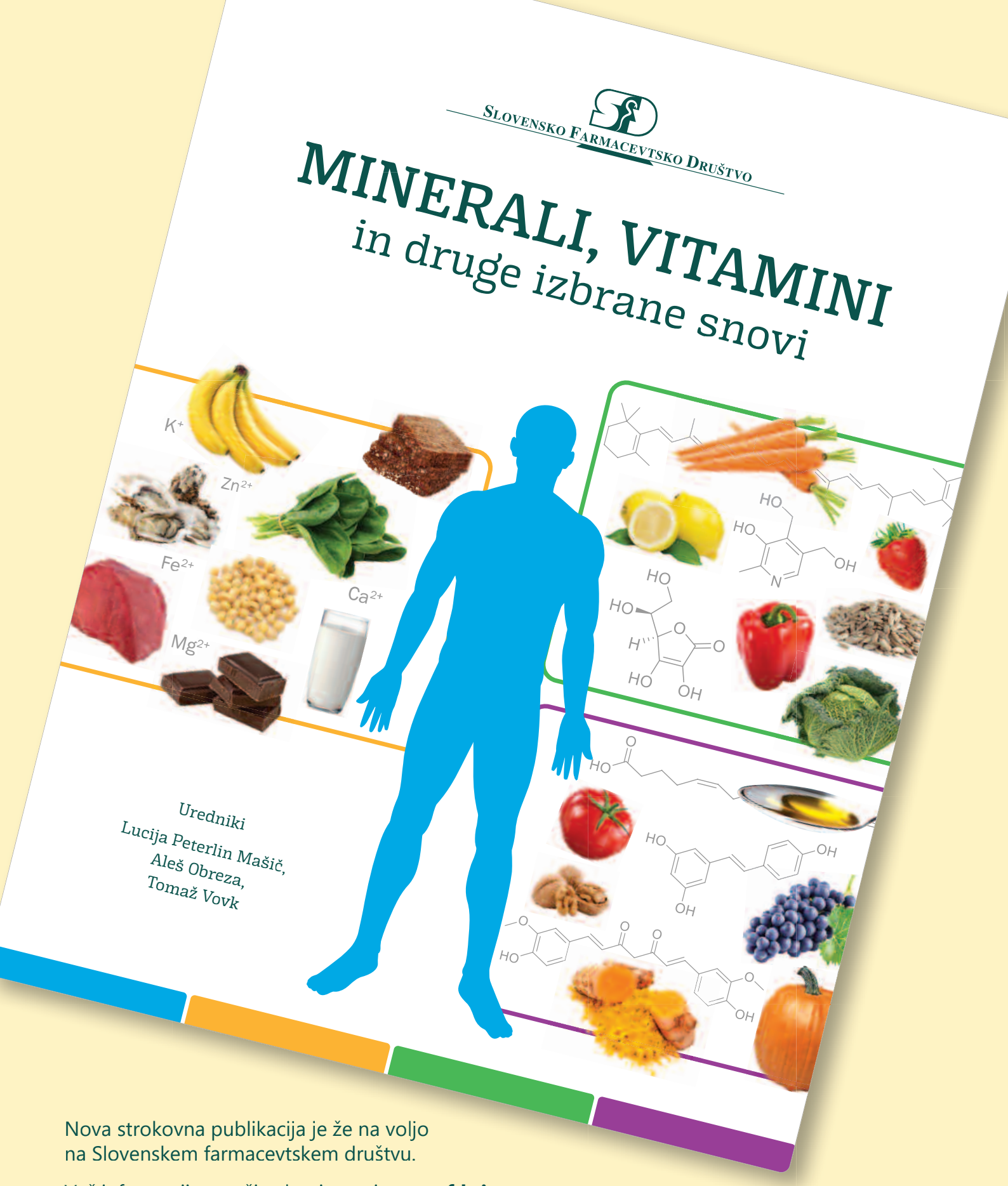
▸ **www.mt.com/lab-data-integrity**

Green MT

Zajemite,
pripravite, delite

Spremenite izgubo podatkov v ulovljene podatke z IC Data Center

▸ **www.mt.com/ICDataCenter**



Nova strokovna publikacija je že na voljo na Slovenskem farmacevtskem društvu.

Več informacij na naši spletni strani **www.sfd.si**.

Infiniti MRM

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija 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

KEMOFARMACIJA