Farm Vestn 2019; 70: 329-400; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316 december 2019, letnik 70

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5

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

FARMApro

Spletno izobraževanje za farmacevtske strokovne delavce v lekarnah.

Nov način ovrednotenja FarmaPro vsebin z licenčnimi točkami za magistre farmacije.

Celovit pregled farmakoterapije

Aktualne strokovne vsebine

Video, članek, test

www.farmapro.si

Spletno izobraževanje FarmaPro
je namenjeno strokovni zdravstveni javnosti.

info@farmapro.si

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5 | december 2019 | letnik 70

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Janez Ilaš
Alenka Karničar
Sara Kenda
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: 3.550 izvodov

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

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

Znan slovenski pregovor pravi: »Kakor si sejal, tako boš žel.« In v uredništvu Farmacevtskega vestnika z veseljem ugotavljamo, da je prenova vsebin, ki smo si jo pred leti zastavili, padla na plodna tla. Farmacevtski vestnik tako postaja in ostaja osrednja slovenska strokovna revija s področja farmacije. V vsaki številki poskušamo povezati nekaj preglednih znanstvenih člankov v osrednjo tematiko, ki jo spremljamo ne le farmacevti, ampak tudi zdravniki, biologi, biokemiki in drugi strokovnjaki na širšem zdravstvenem področju.

V zadnji številki letošnjega leta pa predstavljamo prispevke z več strokovnih področij. Tako je skupina prof. dr. Sama Krefta pripravila dva članka, o uporabi konoplje pri zdravljenju kožnih bolezni in o antropozofskem pogledu na učinkovine pomladanskega jegliča. Kolegi toksikologi so pripravili zapis o ocenjevanju tveganja za okolje v povezavi z zdravili za humano uporabo. Sledi članek Maje Bjelošević s sodelavkama o smotrnosti uporabe peptidov v kozmetiki ter članek Maje Černilec in prof. dr. Vladke Čurin Šerbec o pomenu kakovosti protiteles v raziskavah. Tudi na originalni znanstveni članek nismo pozabili: v prispevku skupine raziskovalcev, ki jo vodi prof. dr. Mojca Kerec Kos, se seznanjamo z analizo farmacevtske obravnave bolnikov ob odpustu iz rehabilitacijskega centra, kolegica Melita Stopar Zeme pa je pripravila strokovni članek o titraciji zdravil pri srčnem popuščanju, ki je ena od najpogostejših kroničnih napredujočih bolezni srčnomišičnega sklopa.

Prepričan sem, da si boste med božično-novoletnimi prazniki lahko vzeli več časa za prebiranje zanimivih tem, objavljenih v tej številki Farmacevtskega vestnika.

V imenu uredniškega odbora vam vsem želim mirne in lepe praznike, tistim pa, ki boste kot farmacevtke in farmacevti ter farmacevtski tehniki tudi med prazničnimi dnevi strokovno aktivni, pa pošiljam sledečo misel: »Delate v dobrobit človeka. Izbrali ste si čudovit poklic, ki združuje dve izjemno pomembni področji, ki ju tudi politika ne more uničiti: znanje in zdravje!« Hvala vsem.

prof. dr. Borut Štrukelj
odgovorni urednik FV

VSEBINA / CONTENT

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Melita Stopar Zeme
331 Uporaba zdravil pri zdravljenju srčnega popuščanja
Use of medicines in the treatment of heart failure

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Demetrij Petrica, Tina Žnidaršič, Mojca Kerec Kos
337 Analiza farmacevtske obravnave bolnikov ob odpustu iz Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Republike Slovenije – Soča
Analysis of pharmaceutical care at the discharge from University rehabilitation institute, Republic of Slovenia – Soča

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Mark Stanojević, Marija Sollner Dolenc
345 Ocenjevanje tveganja za okolje za humana zdravila
Environmental risk assessment of medicinal products for human use

Marjeta Zagožen, Andreja Čerenak, Samo Kreft
355 Uporaba konoplje pri zdravljenju kožnih bolezni
Cannabis use for the treatment of skin diseases

Maja Bjelošević, Mirjana Gašperlin, Mirjam Gosenca Matjaž
361 Peptidi v kozmetiki – smotrnost njihove uporabe
Peptides in cosmetics – relevance of their use

Maja Černilec, Vladka Čurin Šerbec
371 Pomen kakovosti protiteles v raziskavah
Significance of antibody quality in research

Klavdija Stare, Samo Kreft, Vesna Forštnerič Lesjak
377 Pomladanski jeglič (*Primula veris* L.) z vidika antropozofske medicine
Primula veris in the anthroposophic medicine

386 DRUŠTVENE VESTI – ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

393 NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

395 OSEBNE VESTI – PERSONAL NEWS

397 LETNO KAZALO, INDEKS AVTORJEV

UPORABA ZDRAVIL PRI ZDRAVLJENJU SRČNEGA POPUŠČANJA

USE OF MEDICINES IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

AVTOR / AUTHOR:
Melita Stopar Zeme, mag. farm., spec. klin. farm.

Lekarna Sevnica, Trg svobode 14, 8290 Sevnica

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: melita@lekarna-sevnica.si

POVZETEK

Prevalenca srčnega popuščanja je v razvitem svetu 1 do 2 % med odraslo populacijo, pri starejših od 70 let pa presega 10 %. Incidenca se vsako leto poveča za približno 2 %. Srčno popuščanje predstavlja veliko breme za bolnika, ker zelo poslabša kakovost življenja, in prav tako za zdravstveni sistem zaradi pogostih hospitalizacij. Preživetje bolnikov po prvi hospitalizaciji je krajše kot pri večini oblik raka. V prispevku smo se osredotočili na srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata, kjer se kot eden od kompenzatornih mehanizmov aktivira nevrohormonski sistem. Dolgotrajno aktiviranje nevrohormonskega sistema povzroči preoblikovanje levega prekata in razrast vezivnega tkiva. Pri obravnavi bolnikov je ključnega pomena pravočasna titracija zdravil, ki zavirajo aktiviran nevrohormonski sistem.

KLJUČNE BESEDE:
HFpEF, HFrEF, nevrohormonski sistem, srčno popuščanje, titracija zdravil

ABSTRACT

The prevalence of heart failure in the developed world is 1-2% among the adult population and over 10 % among the elderly over 70 years. The incidence increases for about 2% every year. Heart failure is a major burden for the patient, as it greatly impairs the quality of life and the health system, due to frequent hospitalizations that are associated with high costs. Survival of patients after the first hospitalization is shorter than in most forms of cancer. In the article we focused on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, where the neurohormonal system is activated as one of the compensatory mechanisms. Prolonged activation of the neurohormonal system causes remodulation of the left ventricle and the connective tissue grows. In the treatment of patients, the early titration of drugs that inhibit the activated neurohormonal system is crucial.

KEY WORDS:
HFpEF, HFrEF, nevrohormonski sistem, srčno popuščanje, titracija zdravil

1 UVOD

Srčno popuščanje je klinični sindrom, pri katerem srce zaradi strukturne ali funkcionalne okvare ob normalnih polnilnih tlakih ne zmore prečrpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam tkiv, oziroma je tega zmožno le ob povečanem polnilnem tlaku prekata (1). Najpogostejša vzroka srčnega popuščanja sta kardiomiopatija in stanje po akutnem miokardnem infarktu, ostali vzroki pa so: koronarna bolezen, arterijska hipertenzija in bolezni srčnih zaklopk, okužbe, bolezni perikarda, kardiotoksične snovi, bolezni vezivnega tkiva, presnovne motnje in aritmije.

2 SRČNO POPUŠČANJE GLEDE NA IZTISNI DELEŽ

Pri srčnem popuščanju je lahko prizadeta črpalna (sistolična) ali polnilna (diastolična) funkcija srca, kar se kaže kot zmanjšan ali ohranjen iztisni delež levega prekata (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Glede na prizadeti del srca ločimo levostransko popuščanje, ki se kaže kot pljučna kongestija, desnostransko, ki se kaže kot sistemska venska kongestija, in obojestransko srčno popuščanje s sočasno pljučno in sistemsko vensko kongestijo.

Srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), poimenovano tudi diastolično srčno popuščanje, je opredeljeno z LVEF ≥ 50 % (2, 3). Pri HFpEF je zmanjšana podajnost levega prekata, torej polnjenje levega prekata v diastoli (3). Značilna je zadebeljena stena levega prekata, zmanjšan volumen levega prekata in povečan volumen levega preddvora (2). HFpEF je praviloma kronično popuščanje, najpogosteje je posledica dolgotrajne hipertenzije, debelosti, sladkorne bolezni in ledvične disfunkcije (4).

Srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), poimenovano tudi sistolično srčno popuščanje, je opredeljeno z LVEF < 40 % (2). Pri HFrEF je okrnjena kontraktilnost oz. hitrost krčenja in je tako zmanjšana črpalna funkcija miokarda. Volumen levega prekata je zvečan in prav tako tlak v levem preddvoru. Tlak v levem preddvoru je zvečan tudi pri diastoličnem popuščanju, kar je v obeh primerih vzrok pljučne kongestije (3).

3 RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKI SISTEM IN SRČNO POPUŠČANJE

Pri HFrEF se aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) kot kompenzatorni mehanizem. Renin je proteolizni encim, ki ga izločajo jukstaglomerularne celice ledvic kot odgovor na spremembe v ledvičnem perfuzijskem tlaku. Renin katalizira pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I, ta pa se pod vplivom encima angiotenzin konvertaze (ACE, *angiotesin converting enzyme*) pretvori v angiotenzin II. Angiotenzin II stimulira sintezo in izločanje aldosterona. Aldosteron vpliva na povečano izločanje K^+ in povečano zadrževanje Na^+ in vode v ledvicah, kar zviša sistemski krvni tlak. Aktivacija RAAS pa ima tudi neposredni učinek na srčno mišico. Angiotenzin II inducira hipertrofijo in apoptozo kardiomiocitov, kar pomembno vpliva na razvoj srčne fibroze in s tem preoblikovanja srčne mišice (5). Aldosteron vpliva na uravnavanje krvnega tlaka s povečano reabsorpcijo vode in natrija v ledvicah (6).

4 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE SRČNEGA POPUŠČANJA

Zdravljenje HFrEF in HFpEF se v smislu uporabe zdravil bistveno ne razlikuje. Razlika pa je v učinkovitosti zdravil v smislu zmanjšanja pogostosti hospitalizacij in izboljšanja preživetja. Zdravljenje HFpEF z zdravili je usmerjeno v zdravljenje sistolične in diastolične hipertenzije in posledično zmanjševanje obolevnosti ter zmanjševanje tekočinske preobremenitve z uporabo diuretikov (2). Trenutno še ne poznamo specifičnih mehanizmov nastanka HFpEF in ustreznih farmakoloških pristopov, ki bi podaljšali preživetje bolnikov s HFpEF. Uporabljamo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagoniste angiotenzina II in zaviralce kalcijevih kanalčkov. Omenjena zdravila, razen zaviralcev kalcijevih kanalčkov, uporabljamo tudi v terapiji HFrEF, kjer dokazano učinkovito zmanjšajo število hospitalizacij ter izboljšajo preživetje. Zdravila, ki podaljšajo preživetje, vplivajo na preoblikovanje levega prekata tako, da zmanjšajo večanje volumna levega prekata (7). Razlika v učinkovitosti je verjetno posledica različne patofiziologije HFpEF in HFrEF (8).

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HFrEF

Zdravljenje bolnikov s HFrEF je potrebno začeti čim prej po postavitvi diagnoze, saj tako upočasnimo napredovanje bolezni in izboljšamo izide zdravljenja. Glede na trenutno klinično stanje bolnika prilagajamo simptomatska zdravila, kot je npr. ob prisotni kongestiji prilagajanje odmerka diuretika (2).

4.1 ZAVIRALCI ANGIOTENZIN KONVERTAZE

Zaviralce angiotenzin konvertaze uporabljamo kot zdravilo prvega izbora pri simptomatičnih bolnikih (NYHA II-IV), ker zmanjšajo število hospitalizacij in zmanjšajo tveganje za

prezgodnjo smrt. Zdravljenje začnemo z nizkimi odmerki in titriramo do največjega odmerka, ki ga bolnik še lahko prenaša. Zaviralci angiotenzin konvertaze delujejo vazodilatorno in zmanjšajo obremenjenost levega prekata, hkrati pa tudi, ob uporabi zadostnega odmerka, učinkovito zavirajo nevrohormonsko aktiviranje, ki kot kompenzatorni mehanizem pri srčnem popuščanju povzroči preoblikovanje levega prekata (9). Uporabo teh učinkovin iz enakega razloga priporočamo tudi pri asimptomatičnih bolnikih (NYHA-I). V klinični praksi bolniki pogosto uporabljajo suboptimalne odmerke (10).

4.2 ANTAGONISTI ANGIOTENZINA IN INHIBITORJI NEPRILIZINA

Novo terapevtsko skupino predstavlja dvokomponentno zdravilo, ki je sestavljeno iz antagonista angiotenzina II in inhibitorja neprilizina (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*). Pri simptomatičnih bolnikih je indicirano kot zamenjava za zaviralce angiotenzin konvertaze, primerno pa je tudi za bolnike, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci angiotenzin konvertaze. Neprilizin je endopeptidaza, ki katalizira razgradnjo natriuretičnih peptidov (NP), te pa proizvaja srce kot homeostazni mehanizem pri srčnem popuščanju. Zaradi aktivacije RAAS se namreč poveča raztezanje srčne mišice, kar spodbudi endokrino funkcijo miocitov, ki preko tvorbe natriuretičnih peptidov nasprotuje preoblikovanju miokarda. Natriuretični peptidi se vežejo na receptorje NP in povečajo tvorbo cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP). cGMP poveča diurezo, natriurezo, relaksacijo srčne mišice in zmanjša preoblikovanje miokarda ter zmanjša izločanje renina in aldosterona, kar je obrambni mehanizem srčne mišice pri srčnem popuščanju (11). Selektivni antagonist receptorja AT1 zmanjša vazokonstikcijo, zadrževanje natrija in vode v telesu ter zmanjša hipertrofijo srčne mišice (2). V skupini ARNI je trenutno le eno zdravilo, in sicer kombinacija sakubitril/valsartan. V raziskavi PARADIGM-HF so pri simptomatičnih bolnikih z HFrEF (LVEF ≤ 35 %) primerjali uporabo kombinacije sakubitril/valsartan z uporabo enalaprila in ugotovili, da je kombinacija v odmerku 97 mg/103 mg dvakrat na dan bolj zmanjšala število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, kardiovaskularno umrljivost in umrljivost zaradi drugih vzrokov kot enalapril 10 mg dvakrat na dan. Najpogostejši neželeni učinki kombinacije sakubitril/valsartan so simptomatična hipotenzija, ugotovljena pri bolnikih, starejših od 75 let, zvišana raven kalija in slabše delovanje ledvic ter življenjsko ogrožajoč angioedem. Da zmanjšamo tveganje za angioedem, kombinacije sakubitril/valsartana ne uvajamo pri bolnikih, ki so že doživeli angioedem. Zdravilo je potrebno uvesti 36 ur po prekinitvi zdravljenja z ACEI (2).

4.3 ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prav tako zmanjšajo število hospitalizacij in tveganje za prezgodnjo smrt, izboljšajo funkcijo prekatov in izboljšajo počutje bolnikov (2). Zagotavljajo blokado nevrohormonskega sistema ter preko ugodnih presnovnih učinkov na kardiomiocite zavirajo njihovo apoptozo, izboljšajo presnovo kalcija v miocitu, delujejo antiaritmično in dolgoročno izboljšajo krčljivost miokarda (9). Njihovo uporabo priporočamo kot dodatek zaviralcem angiotenzin konvertaze ter antagonistom angiotenzina in inhibitorjem neprilizina pri vseh bolnikih s stabilnim blagim ali zmernim sistoličnim srčnim popuščanjem (LVEF < 40 %) (NYHA II-III). Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta so poleg zaviralcev angiotenzin konvertaze oz. antagonistov angiotenzina in inhibitorjev neprilizina ter antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev zdravilo prvega izbora in ga pri stabilnem bolniku začnemo uvajati čim prej, pri bolnikih z zelo napredovalim srčnim popuščanjem (NYHA IV) oz. pri bolnikih, ki so pred manj kot štirimi tedni imeli dekompenzacijo, pa mora uvajanje potekati pod nadzorom specialista, saj lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta na začetku uvajanja poslabšajo srčno popuščanje (2, 12). Varno jih lahko uporabljamo tudi med samo dekompenzacijo, vendar je potrebno včasih odmerek znižati, ko pa se stanje stabilizira, je potrebno odmerek ponovno titrirati do tarčnega odmerka (13).

4.4 ANTAGONISTI MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORJEV

Antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev so tretja skupina zdravil, ki zavira nevrohormonsko aktiviranje. Imajo tudi blago diuretično delovanje. Vežejo se na receptorje za aldosteron in druge steroidne hormone (kortikosteroide, androgene). Njihova uporaba je priporočena pri vseh bolnikih z LVEF ≤ 35 %, ki so kljub uporabi prej omenjenih učinkovin v optimalnem odmerku še vedno simptomatični (NYHA II-IV) (2). Uporabljamo jih lahko pri bolnikih z ohranjeno ledvično funkcijo in normalnim nivojem kalija, ki ju je potrebno med uporabo pogosto kontrolirati.

4.5 ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II

Uporabo antagonistov angiotenzina II priporočamo le kot alternativno zdravljenje pri bolnikih, ki zaradi resnih neželenih učinkov ne prenašajo zaviralcev angiotenzin konvertaze. Antagonisti angiotenzina II ob sočasni uporabi z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev pri bolnikih z LVEF ≤ 40 % zmanjšajo število hospitalizacij in tveganje za prezgodnjo smrt (2). Učinkovitost zdravljenja HFrEF se poveča, če antagoniste angiotenzina II uporabljamo v kombinaciji z inhibitorji neprilizina (ARNI).

4.6. DIURETIKI

Diuretike uporabljamo pri vseh bolnikih z znaki kongestije ne glede na LVEF in tako zmanjšamo dispnejo in edeme ter izboljšamo fizično zmogljivost. Ker povzročijo aktivacijo RAAS, jih moramo uporabljati v kombinaciji z zaviralci angiotenzin konvertaze oziroma antagonisti angiotenzina II/inhibitorja neprilizina (5). Pri napredovalih oblikah srčnega popuščanja uporaba zaviralcev RAAS ni vedno možna, ker imajo bolniki prenizek tlak. Najpogosteje uporabljamo diuretike zanke, ki povzročijo intenzivno in kratkotrajno diurezo. Pri rezistentnih edemih lahko diuretikom zanke dodamo tiazidne diuretike. Uporabe samo tiazidnih diuretikov v nizkih odmerkih (npr. do odmerka 12,5 mg hidroklorotiazida) ne priporočamo, ker nimajo pomembnega diuretičnega učinka in lahko povzročijo elektolitsko neravnovesje (14). Odmerek diuretikov moramo individualno prilagajati glede na klinično izražene znake kongestije. Bolnike je potrebno poučiti, da se stehtajo vsako jutro, ko vstanejo, po tem, ko opravijo malo potrebo, preden se oblečejo in zajtrkujejo. Če telesna masa v enem dnevu naraste za 1,5 do 2 kg, morajo povečati odmerek diuretika, če pa pade, je potrebno odmerek znižati (9).

4.7 ZAVIRALEC KANALČKOV I*f* (IVABRADIN)

Ivabradin upočasni srčno frekvenco tako, da inhibira kanalčke I*f* v sinusnem vozlu. Ivabradin zmanjša umrljivost in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja pri simptomatičnih bolnikih z LVEF ≤ 35 %, ki so v sinusnem ritmu s frekvenco nad 70 udarcev na minuto in prejemajo tarčne odmerke antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev angiotenzin konvertaze in antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev oz. najvišje odmerke, ki jih še lahko prenašajo (2).

5 TITRACIJA ZDRAVIL PRI HFrEF

Pri vseh euvolemičnih bolnikih s HFrEF navadno začnemo najprej uvajati zaviralce angiotenzin konvertaze (ACEI) oz. antagoniste angiotenzina II/inhibitorje neprilizina (ARNI), pri hipervolemičnih pa ACEI oz. ARNI v kombinaciji z diuretikom. Uvajanje ACEI oz. ARNI začnemo z nizkim odmerkom, ki ga po enem do dveh tednih podvajamo do tarčnega odmerka oz. do najvišjega odmerka, ki ga bolnik še lahko prenaša. Pri tem moramo kontrolirati serumski kalij in ledvično funkcijo, in sicer pred uvajanjem ACEI/ARNI in en do dva tedna po začetnem odmerku ACEI/ARNI ter en do dva tedna po podvajanju odmerka. Ko dosežemo odmerek, ki ga več ne višamo, kontroliramo kalij in ledvično funkcijo čez štiri mesece, nato pa vsakih šest mesecev oz. pogosteje, glede na klinično stanje bolnika in ostale prisotne bolezni. Po uvajanju ACEI/ARNI lahko pričakujemo hipotenzijo, zvišanje serumskega kreatinina, zvišanje serumske koncentracije sečnine in kalija, kar je posledica zmanjšane količine angiotenzina II. Angiotenzin II je odgovoren za vazokonstrikcijo eferentnih arteriol in posledično večjo glomerulno filtracijo. Natančna mejna vrednost serumskega kreatinina, do katere večamo odmerek ACEI/ARNI, ni določena. Sprejemljivo je do 30-odstotno zvečanje glede na vrednost pred uvajanjem oziroma do koncentracije serumskega kreatinina, manjše od 221 µmol/L ali oGFR > 30 ml/min/1,73 m² in K^+ < 5,0 mmol/L. Če se vrednosti kreatinina in kalija povečajo nad te vrednosti, mora nadaljnje uvajanje nadzorovati specialist (2). Preveriti je potrebno tudi, ali bolnik morda ni uporabljal nesteroidnih protivnetnih učinkovin, prehranskih dopolnil, ki vsebujejo kalij, oziroma učinkovin, ki povzročijo zadrževanje kalija (spironolakton/eplerenon, magnezij). Če niso prisotni znaki kongestije, je odmerek diuretika potrebno znižati. Če so vrednosti kreatinina in kalija še vedno zvišane, je potrebno odmerek ACEI/ARNI prepoloviti in čez en do dva tedna kontrolirati serumsko sečnino, kreatinin in elektrolite. Povečanje serumske vrednosti K^+ nad 5,5 mmol/L ali povečanje serumskega kreatinina za več kot 100 % nad vrednost pred uvajanjem ACEI oziroma nad 310 µmol/L je lahko posledica obojestranske stenoze ledvične arterije. Zdravljenje z ACEI/ARNI je potrebno prekiniti. ACEI/ARNI je potrebno uvesti tudi pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo, dokler je ledvična funkcija še stabilna (15), ker zmanjšajo smrtnost pri bolnikih s srčim popuščanjem z oGFR < 30ml/min/1,73 m² (16). Pri ledvičnih bolnikih

ACEI/ARNI titriramo še bolj previdno, saj še pogosteje pričakujemo hiperkaliemijo.

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je potrebno začeti uvajati vsem bolnikom z LVEF ≤ 40 % takoj, ko so hemodinamsko stabilni in euvolemični. Z začetnim odmerkom začnemo, še predno dosežemo tarčni odmerek ACEI/ARNI. Ker se ob uvajanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko pojavijo negativni inotropni učinki, ki lahko začasno poslabšajo srčno popuščanje, začnemo z nizkimi odmerki. Znake in simptome srčnega popuščanja, kot so utrujenost, preobremenjenost s tekočino, dispneja in večanje telesne mase, moramo oceniti pred uvajanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in en do dva tedna po začetnem odmerku. Odmerke podvajamo na dva tedna do tarčnega odmerka oziroma do najvišjega odmerka, ki ga bolnik še lahko prenaša. Bradikardija, utrujenost in zastajanje tekočine v telesu so najpogostejši neželeni učinki. Utrujenost traja nekaj dni. Zmanjšamo jo lahko s podaljšanjem intervalov titracije, z dodajanjem manjših odmerkov pri titraciji in z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki jih odmerjamo enkrat na dan, zvečer. Povečano zadrževanje vode v telesu lahko zmanjšamo tako, da začnemo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uvajati pri euvolemičnem bolniku in ga poučimo glede nadzora tekočin v telesu (10). Med titracijo je potrebno kontrolirati srčno frekvenco in krvni tlak. Če frekvenca pade pod 50 utripov/min, prepolovimo odmerek, pri hudem poslabšanju, ko ima bolnik izražene simptome bradikardije, pa je te učinkovine potrebno ukiniti (2). Preden spreminjamo odmerek, je potrebno preveriti, ali morda bolnik uporablja še kakšna druga zdravila, ki vplivajo na srčno frekvenco (digoksin, amiodaron, ivabradin oz. zaviralce kalcijevih kanalčkov diltiazem ali verapamil, ki sta kontraindicirana ob sočasni uporabi z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta). Zaradi asimptomatičnega znižanja krvnega tlaka navadno ni potrebno spreminjati odmerkov. Pri pojavu omedlevice, zmedenosti ob prisotnem nizkem tlaku pa ponovno ocenimo smiselnost sočasne uporabe nitratov, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in ostalih vazodilatatorjev. Če je mogoče, zmanjšamo odmerke oziroma jih ukinemo. Če ni znakov in simptomov kongestije, zmanjšamo odmerek diuretika (9).

Antagoniste aldosterona dodamo vsem bolnikom z LVEF ≤ 35 %, ki imajo kljub redni uporabi zaviralcev angiotenzin konvertaze ali antagonistov angiotenzina II in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta še vedno izražene simptome. Pri tem morajo imeti zadostno ohranjeno ledvično funkcijo (serumski kreatinin < 221 µmol/L ali oGFR > 30 mL/min/1,73 m^2) in K^+ < 5,0 mmol/L (2). Pred uvajanjem antagonistov aldosterona najprej preverimo ledvično funkcijo in elektrolite (K^+) ter začnemo z nizkim odmerkom, ki ga večamo na štiri do osem tednov. Serumski kreatinin in K^+ ponovno kontroliramo čez en teden in čez štiri tedne po prvem odmerku oziroma povečanem odmerku antagonista aldosterona. Nadaljnje kontrole kreatinina in K^+ sledijo čez osem in dvanajst tednov, čez šest, devet in dvanajst mesecev, nato pa vsake štiri mesece.

6 SKLEP

Pri farmakološki obravnavi bolnika s srčnim popuščanjem je ključnega pomena, da poznamo pomen uporabe zdravil glede na patofiziologijo HFpEF in HFrEF. Za zdravljenje HFpEF trenutno še nimamo zdravil, ki bi spreminjala potek bolezni. Antihipertenzive odmerjamo glede na vrednost krvnega tlaka. Ko zdravimo povišan krvni tlak, zmanjšamo verjetnost za nastanek HFpEF. Pri obravnavi bolnika s HFrEF pa je zelo pomembno, da takoj ob postavitvi diagnoze uvedemo zdravila, ki zavirajo nevrohormonski sistem, in jih titriramo do tarčnih odmerkov oziroma odmerkov, ki jih bolnik še prenaša. Diuretiki so pri HFrEF simtomatska zdravila in jih je potrebno odmerjati glede na prisotno kongestijo.

7 LITERATURA

1. *McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33(14):1787-847.*
2. *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 2129-200.*
3. *Voga G, Vrtovec B. Srčno popuščanje. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et. al. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 171-80.*
4. *Gong FF, Jelinek MV, Castro JM, et al. Risk factors for incident heart failure with preserved or reduced ejection fraction, and*

valvular heart failure, in a community-based cohort. Open Heart 2018;5:e000782.

5. *Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodelling. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35:569-82.*
6. *Zannad F., Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone–cardiac extracellular matrix relationship. Hypertension. 2001;38:1227-32.*
7. *Iwano H, Little WC. Heart failure: what does ejection fraction have to do with it? J Cardiol. 2013 Jul;62(1):1-3. Epub 2013 May 11.8. Schwartzenberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan;59(5):442-51.*
9. *Vrtovec B, Poglajen G. Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. Zdrav Vestn 2011;80: 302-15.*
10. *Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013;15:1173-84.*
11. *Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci (Lond) 2016;130:57-77.*
12. *Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc. 2009;84(8):718-29.13. Swedberg K. ß-Blockers in worsening heart failure: good or bad? Eur Heart J 2009;30:2177-9.*
14. *Mullens, W. , Damman, K. , Harjola, V. , et al; The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019, 21: 137-55.*
15. *Reed BN, Sueta CA. A Practical Guide for the Treatment of Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). Curr Cardiol Rev. 2015; 11(1): 23-3.*
16. *Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. Eur Heart J. 2015;36(34):2318-26.*

ANALIZA FARMACEVTSKE OBRAVNAVE BOLNIKOV OB ODPUSTU IZ UNIVERZITETNEGA REHABILITACIJSKEGA INŠTITUTA REPUBLIKE SLOVENIJE – SOČA

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL CARE AT THE DISCHARGE FROM UNIVERSITY REHABILITATION INSTITUTE, REPUBLIC OF SLOVENIA – SOČA

AVTOR / AUTHOR:
Demetrij Petrica, mag. farm., spec. klin. farm.[1]
Tina Žnidaršič, mag. farm.[2]
Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.[2]

[1] *Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Linhartova 51, 1000 Ljubljana*
[2] *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: demetrij.petrica@ir-rs.si

POVZETEK

Retrospektivno smo analizirali farmacevtsko obravnavo bolnikov, ki so bili med 1. 9. 2018 in 30. 11. 2018 odpuščeni iz dveh oddelkov Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Republike Slovenije – Soča. Usklajevanje zdravljenja z zdravili, izdelavo in predajo osebne kartice zdravil ter svetovanje bolnikom o odpustni terapiji z zdravili so na izbranih oddelkih izvedli pri več kot 90 % bolnikov, a le če je bil farmacevt obveščen o odpustu bolnika. Kljub optimizaciji odpustne terapije z zdravili v zadnjem tednu pred odpustom, je farmacevt ob odpustu pri 48 od 80 bolnikov z zdravili izvedel 126 farmacevtskih intervencij. Izvedene intervencije smo klasificirali po sistemu PharmDISC in v večini (81,7 %) so bile vezane na stroške zdravljenja ali tehnične/formalne težave. Visoke vrednosti izbranih kazalnikov kakovosti potrjujejo dokaj dosledno izvajanje farmacevtske obravnave v okviru brezšivne skrbi ob odpustu na izbranih oddelkih, zato predlagamo razširitev in poenotenje izvajanja brezšivne skrbi ob odpustu tudi na ostalih oddelkih inštituta.

KLJUČNE BESEDE:
farmacevtska obravnava, farmacevtske intervencije, odpust iz bolnišnice, URI – Soča

ABSTRACT

In the retrospective study we analysed pharmaceutical care for patients discharged from two wards of the University Rehabilitation Institute, Republic of Slovenia in the period from 1. 9. 2018 till 30. 11. 2018. In the selected hospital wards medication reconciliation, preparation of personal medication card and counselling to patients regarding their pharmacotherapy after discharge were performed in more than 90% of patients, but only if the pharmacist was informed about the discharge. Despite the fact that the discharge therapy was optimised a week before the discharge, 126 pharmaceutical interventions were performed in 48/80 patients. The interventions were classified with PharmDISC system and they were most often (81.7%) performed due to the treatment costs or technical/formal problems. High values of selected clinical pharmacy key performance indicators confirm fairly consistent per-

formance of pharmaceutical care at discharge from the wards, included in the study. Therefore, we suggest the extension and unification of the seamless care process at discharge also to other hospital wards.

KEY WORDS:
hospital discharge, pharmaceutical care, pharmaceutical interventions, URI – Soča

1 UVOD

Brezšivna skrb je zagotavljanje neprekinjene preskrbe bolnika z zdravili in farmacevtska obravnava pri prehajanju med različnimi ravnmi zdravstvenega varstva (1). Na sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti naj bi brezšivno skrb izvajali ob sprejemu bolnika v bolnišnico in ob zaključeni bolnišnični obravnavi z namenom zagotavljanja usklajenega zdravljenja z zdravili in neprekinjene preskrbe bolnika z zdravili (2). Prehodi med ravnmi zdravstvenega varstva so namreč kritične točke s povečanim tveganjem za pojav težav, povezanih z zdravili. Pri izvedbi brezšivne skrbi je ključno sodelovanje farmacevta z zdravnikom in ostalimi člani zdravstvenega tima pri celostnem pristopu zdravljenja bolnika (3, 4). Na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Republike Slovenije – Soča (URI-Soča) so brezšivno skrb postopoma vpeljali na vse bolnišnične oddelke do leta 2016, ob sprejemu že v letih 2011 in 2012 in ob odpustu leta 2013 (5).

Farmacevtska obravnava je individualna, celovita in sistematična obravnava bolnikov z namenom zagotavljanja ustreznega zdravljenja z zdravili (1). Ob zaključeni bolnišnični obravnavi vključuje postopek usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ) in pripravo ter izdajo zdravil, ki po vrsti in količini zagotavljajo varen prehod bolnika v ambulantno obravnavo ali v obravnavo v drugem zdravstvenem ali socialnovarstvenem zavodu. Pri UZZ ob odpustu terapijo med hospitalizacijo primerjamo s terapijo pred sprejemom in z odpustno terapijo in v sodelovanju z zdravnikom zagotovimo, da so vse spremembe namerne ter neskladja razrešena pred odpustom in ugotovitve zapisane v odpustni dokumentaciji. Ob izdaji zdravil bolniku zagotovimo tudi svetovanje o nadaljnjem jemanju zdravil po odpustu. Glede na Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni (2) naj bi bolnišnični farmacevt pred odpustom iz bolnišnice na podlagi farmakoterapijskega pregleda izdelal tudi farmakoterapijsko poročilo. To vključuje uskladitev zdravljenja s predhodno predpisanimi zdravili, navedenimi v osebni kartici zdravil (OKZ), informacije o vrsti in količini zdravil, ki jih je bolnik prejel ob odpustu iz bolnišnice v okviru brezšivne skrbi, in informacije o postopku zagotavljanja oskrbe z zdravili, ki jih lekarna na primarni ravni ne zagotavlja. Farmakoterapijsko poročilo naj bi bilo pripravljeno in zabeleženo na način, da so informacije dosegljive bolniku, njegovemu izbranemu osebnemu zdravniku in farmacevtu v drugem zavodu, kjer bolnik nadaljuje zdravstveno ali drugo obravnavo (2).

Med celotnim procesom odpusta lahko nastanejo napake in pri njihovem reševanju sodeluje tudi farmacevt, ki napake zazna in rešuje s farmacevtskimi intervencijami. Farmacevtska intervencija je strokovni poseg nosilca lekarniške dejavnosti v primeru nepopolnosti, nejasnosti ali napak na predpisanem receptu, ki so lahko administrativne ali strokovne narave in bi lahko povzročile ekonomske ali zdravstvene posledice za bolnika ali zdravstveni sistem ter niso skladne s temeljnim namenom zdravljenja ali zdravstvenimi pravili (1).

Dokumentiranje in klasifikacija farmacevtskih intervencij lahko izboljšata farmacevtsko skrb, saj usmerita pozornost farmacevta k najpogostejšim bolnikovim težavam z zdravili ter hkrati ovrednotita vlogo farmacevta pri zagotavljanju varne terapije z zdravili. Razvili so več sistemov za klasifikacijo farmacevtskih intervencij. Lekarniška zbornica Slovenije (LZS) je pripravila svoj klasifikacijski sistem (6), namenjen enotnemu beleženju farmacevtskih intervencij predvsem v zunanjih lekarnah. Težave, ki jih razrešujemo z intervencijami, v tej klasifikaciji delijo na administrativne, ki se nanašajo na administrativni del recepta, in strokovno nekritične ter strokovno kritične. Med strokovno kritične težave sodijo npr. predpisan prekoračen maksimalni dnevni odmerek zdravila, predpisano napačno zdravilo ali odkrite kontraindikacije. Švicarski raziskovalci so za beleženje intervencij v zunanjih lekarnah razvili klasifikacijski sistem PharmDISC (7), ki omogoča razvrščanje farmacevtskih intervencij tako z vidika bolnika kot tudi z vidika predpisa zdravila. PharmDISC sistem ima šest domen (težava, vrsta težave – potencialna ali dejanska, vzrok, intervencija, vpletene osebe in izid). Klasifikacija ni usmerjena na dejanske ali potencialne težave, povezane z zdravili, ampak na same farmacevtske intervencije.

Namen raziskave je analizirati farmacevtsko obravnavo bolnikov ob odpustu iz URI-Soča ter farmacevtske intervencije ob odpustu, z namenom ovrednotenja kakovosti farmacevtske obravnave ter optimizacije postopkov brezšivne skrbi ob zaključeni bolnišnični obravnavi bolnika.

2 METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili od 1. 9. 2018 do 30. 11. 2018 odpuščeni iz dveh oddelkov URI-Soča (Oddelek za rehabilitacijo pacientov po poškodbah, s perifernimi živčnimi okvarami in revmatološkimi obolenji in Oddelek za rehabilitacijo pacientov z okvaro hrbtenjače). Soglasje k izvedbi raziskave je podala Komisija za medicinsko etiko URI-Soča (soglasje št. 33/2018).

Osnovni vir podatkov za analizo je bil obrazec Celostna oskrba z zdravili (COZ), kamor klinični farmacevt beleži podatke o bolniku, o zdravljenju z zdravili in tudi aktivnosti v okviru brezšivne skrbi ob odpustu (UZZ, priprava zaloge zdravil za varen prehod domov, izdelava OKZ in svetovanje bolniku). Dodatno smo podatke pridobili iz bolnišničnega informacijskega programa Medis, kartice zdravstvenega zavarovanja in OKZ.

Farmacevtske intervencije, izvedene po zapisu odpustne dokumentacije in predpisu receptov, smo klasificirali po sistemu PharmDISC (7) ter klasifikaciji LZS (6).

Za vrednotenje kakovosti farmacevtske obravnave v okviru brezšivne skrbi ob odpustu bolnikov smo izračunali naslednje kazalnike kakovosti (8):

1) delež bolnikov z opravljenim svetovanjem o zdravljenju z zdravili ob odpustu,
2) delež bolnikov s prejeto dokumentacijo o preteklih in trenutnih zdravilih ter spremembah pri zdravljenju z zdravili,
3) delež dokumentiranja vseh sprememb glede zdravljenja z zdravili in pojasnila zanje.

Rezultate smo opisali s pomočjo opisne statistike, in sicer s frekvencami za kategorične spremenljivke in mediano z razponom za zvezne spremenljivke. Podatke smo analizirali s programom Microsoft Excel.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

Od 1. 9. 2018 do 30. 11. 2018 so iz izbranih oddelkov URI-Soča odpustili 96 bolnikov (69,8 % moških) s povprečno starostjo 55,2 leti (razpon 17–91 let). Bolniki so bili hospitalizirani zaradi novih poškodb ali poslabšanj stanj, mediana hospitalizacije je znašala 41 dni (razpon 3–196 dni) in je glede na tip obravnave primerljiva z daljšimi ležalnimi dobami na področju neakutne in podaljšane bolnišnične obravnave, npr. negovalni, rehabilitacijski in psihiatrični oddelki bolnišnic.

3.1 FARMACEVTSKA OBRAVNAVA OB ODPUSTU BOLNIKOV

Za pravočasno in kakovostno izvedbo farmacevtske obravnave ob odpustu je pomembno, da je farmacevt pravočasno obveščen o odpustu bolnika. 12 od 96 (12,5 %) bolnikov so odpustili brez vednosti farmacevta, pri ostalih (43/84 bolnikov; 51,2 %) pa je farmacevt prejel obvestilo o odpustu najpogosteje štiri dni prej. Bolnike so v večini primerov (88,5 %) odpustili iz bolnišnice domov, nekaj pa v dom starejših občanov ali pa so jih premestili v drugo bolnišnico. Od 84 bolnikov, pri katerih so farmacevta obvestili o njihovem odpustu, štirje niso prejemali nobenega zdravila na recept ali brez recepta, zato smo farmacevtsko obravnavo ob odpustu (preglednica 1) vrednotili pri 80 bolnikih. Farmacevt je v tednu pred odpustom opravil pregled zdravil in pripravil pisni izvid za zdravnika pri 78 od 80 (97,5 %) bolnikov. Pogovor z zdravnikom je bil opravljen pri 55 od 78 (70,5 %) bolnikov in sočasno so bile dogovorjene potrebne aktivnosti za varen prehod bolnika k naslednjemu zdravstvenemu izvajalcu. Pri preostalih 23 bolnikih pogovora med farmacevtom in zdravnikom najpogosteje ni bilo zaradi nedosegljivosti zdravnika ali pa je bil čas med obvestilom o odpustu in dejanskim odpustom prekratek. Kjer pogovora z zdravnikom ni bilo, je farmacevt sledil navodilom zdravnika v odpustni dokumentaciji. UZZ ob odpustu je farmacevt izvedel v 79 od 80 primerov, sočasno s pripravo OKZ za bolnika.

Farmacevt mora v okviru brezšivne skrbi pripraviti zalogo zdravil za varen prehod bolnika domov ali v drugo obravnavo. Bolniki so imeli v odpustnih pismih skupno navedenih 574 zdravil na recept in brez recepta, od tega je bil od odpustu za 309 zdravil predpisan recept. Rehabilitacijska obravnava bolnikov pogojuje tudi najpogosteje predpisana zdravila na recept po klasifikaciji ATC. Največ jih je bilo iz skupine N (zdravila z delovanjem na živčevje) (109/309; 35,5 %), sledili sta skupina A (zdravila za bolezni prebavil in presnove) (76 od 309; 24,8 %) in skupina C (zdravila za bolezni srca in ožilja) (46/309; 15 %), najpogosteje predpisane zdravilne učinkovine pa so bile pregabalin (29/309; 9,4 %), paracetamol (23/309; 8,4 %) in pantoprazol (19/309; 6,9 %). Mediana novo predpisanih receptov je bila 3 (razpon 1–12) na bolnika. Izmed vseh predpisanih receptov (309) so jih na dan odpusta izdali 277 (89,6 %). Zdravil najpogosteje niso izdali zaradi zahtevanih (do)plačil pri zelenih receptih in belih receptih. Zaradi nepovezane programske opreme je kratek čas od

predpisa elektronskega recepta do izdaje zdravil ob odpustu povečal tveganje, da zdravila niso bila pravočasno pripravljena, za nastanek napak pri izdaji zdravil in podvojevanje predpisanih receptov z obnovljivimi recepti. Optimalno je, da so recepti predpisani vsaj zjutraj na dan odpusta in v naši raziskavi je bilo tako v 84,6 % primerih.

Pomembna aktivnost farmacevta ob odpustu bolnika iz bolnišnice je priprava OKZ. Farmacevt je pri 79 od 80 (98,8 %) bolnikov pripravil OKZ, le-te pa petim bolnikom nato niso predali (preglednica 1). OKZ niso predali v primeru, ko farmacevta na dan odpusta niso obvestili o uri odpusta ali ker računalniški program na oddelku ne omogoča izpisa ažurne OKZ. Vseh pet bolnikov so obravnavali na istem oddelku in štirje od teh so imeli v tednu pred odpustom pogovor s farmacevtom o trenutno predpisanem zdravljenju z zdravili. Mediana zdravil ob sprejemu je bila 8 (razpon 1–21), mediana zdravil ob odpustu pa 7 (razpon 1–19). Med zdravljenjem v bolnišnici so 74 od 80 bolnikov (92,5 %) spremenili zdravljenja z zdravili, kar vključuje dodana, ukinjena, spremenjena zdravila ali pa spremembo v režimu jemanja zdravila. Spremembe terapije so bile na OKZ pravilno zabeležene pri 70 od 74 (94,6 %) bolnikov.

Glede na tveganje za ponovno hospitalizacijo lahko farmacevt bolniku priporoči storitev Pregled uporabe zdravil (PUZ) v zunanji lekarni. Možni vzroki za napotitev na PUZ imajo podlago v protokolu PREVENT, ki so ga razvili za prepoznavanje bolnikov z visokim tveganjem za ponovni sprejem v bolnišnico, in zajemajo fizične omejitve bolnika pri terapiji z zdravili (npr. večje okvare vida, sluha, težave s požiranjem, tetraplegija), zmanjšano kognitivno sposobnost in socialne dejavnike, kompleksne režime odmerjanja zdravil in polifarmakoterapijo, težave s sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili, uporabo zdravil z večjim tveganjem za neželene učinke in poslabšanje kronične bolezni zaradi slabega upravljanja z zdravili (9). PUZ so na OKZ priporočili pri 56 od 79 (70,9 %) bolnikov, najpogosteje zato, ker so bolniki prejemali več kot pet zdravil hkrati (54/56 bolnikov; 96,4 %), imeli težave z upravljanjem z zdravili (18/56; 32,1 %) ali pa farmacevt na podlagi bolnikove samoocene, diagnoze (npr. tetrapareza) ali uporabljenih zdravil (npr. za demenco) izrazil sum na slabo sodelovanje (17/56, 30,4 %).

Sočasno s predajo OKZ je farmacevt izvedel svetovanje bolniku o zdravljenju z zdravili pri 75 od 79 (94,9 %) bolnikov. V raziskavi Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov (*European Association of Hospital Pharmacists*) iz leta 2016 je le 9 od 22 (41 %) slovenskih bolnišničnih/kliničnih farmacevtov potrdilo izvajanje svetovanja bolnikom ob odpustu iz bolnišnice (10). Na URI-Soča so svetovanje pri zdravilih z visokim tveganjem (npr. insulini, antikoagulanti, antiaritmiki, narkotiki idr. (11)) izvedli pri 26 od 33 (79 %) bolnikov, ki so prejemali tovrstna zdravila. To so zdravila z večjim tveganjem za resne neželene učinke ob nepravilni uporabi. Svetovanje o odpustni terapiji so izvedli tudi pri bolniku, ki ni imel narejene OKZ, in pri štirih bolnikih, ki so jim izdelali OKZ, a jim le-te niso predali. Svetovanje glede medicinskih pripomočkov, prehranskih dopolnil in zdravil brez recepta so opravili pri 45 od 47 (95,7 %) bolnikov.

Predaja OKZ bolniku in svetovanje bolniku o nadaljnjem zdravljenju z zdravili po odpustu iz bolnišnice zmanjšata tveganje za težave, povezane z zdravili, po odpustu in verjetnost ponovne hospitalizacije, česar pa v raziskavi nismo spremljali. Predaja natančnega zapisa o zdravljenju z zdravili na OKZ bolniku je trenutno edino farmakoterapijsko poročilo o farmacevtski obravnavi bolnika na URI-Soča farmacevtu na primarni ravni.

3.2 FARMACEVTSKE INTERVENCIJE OB ODPUSTU BOLNIKOV

V tednu pred odpustom je farmacevt pregledal in optimiziral zdravljenje z zdravili in v določenih primerih izvedel dogovor o predpisu receptov za varen prehod domov. Izvedene

Preglednica 1: Farmacevtska obravnava ob odpustu bolnikov iz URI-Soča.
Table 1: Pharmaceutical care at the discharge from URI-Soča.

Farmacevtska obravnava	Izvedba (delež bolnikov)
Pregled zdravil pred odpustom	78/80 (97,5 %)
UZZ ob odpustu in priprava osebne kartice zdravil	79/80 (98,8 %)
Predaja osebne kartice zdravil bolniku	74/79 (93,7 %)
Svetovanje bolniku ob odpustu o zdravilih na recept	75/79 (94,9 %)
Svetovanje bolniku ob odpustu o zdravilih brez recepta, medicinskih pripomočkih ali prehranskih dopolnilih	45/47 (95,7 %)

farmacevtske intervencije smo spremljali po zapisu odpustne dokumentacije in predpisanih receptih. Ob odpustu so izvedli 126 intervencij pri 48 od 80 (60 %) odpuščenih bolnikov z zdravili. Mediana izvedenih intervencij je bila 2 na bolnika (razpon 1–9), najpogosteje pa so opravili eno intervencijo, in to pri 19 od 48 (39,6 %) bolnikov. Intervencije so bile najpogosteje vezane na zdravila iz ATC-skupine N (zdravila z delovanjem na živčevje) (40/126; 31,7 %), skupine A (36/126; 28,6 %) in skupine C (19/126; 15,1 %), in sicer za zdravilne učinkovine paracetamol (11/126; 8,7 %), osnovna hranila (ATC skupina V06) (10/126; 7,9 %), bisoprolol (10/126; 7,9 %), laktuloza (8/126; 6,3%) in natrijev metamizolat (7/126; 5,6 %).

V raziskavi smo ovrednotili tudi čas, ki je bil potreben za izvedbo intervencij. 115 od 126 (91,3 %) intervencij je farmacevt rešil v manj kot petih minutah. Za vseh 126 intervencij je farmacevt celokupno potreboval 6,17 ure, pri čemer je upoštevan izključno čas, ki so ga aktivno porabili za reševanje problema. To pomeni v povprečju približno 3 minute na intervencijo. Naveden čas ne vključuje priprave pisnega zapisa prepoznane težave in predloga rešitve za zdravnika v informacijsko dokumentacijo. Izvedene intervencije po zapisu odpustnega pisma in potrebnih receptov smo zapisali le na obrazec COZ, ki ga uporablja farmacevt pri delu na oddelku, in ni del informacijske dokumentacije bolnika. Kjer je bilo to možno, smo vzrok za intervencijo ter izvedeno rešitev dokumentirali v lekarniškem programu pri izdaji zdravila na recept.

3.2.1 Klasifikacija intervencij PharmDICS

Izvedene farmacevtske intervencije smo opredelili v skladu s klasifikacijo PharmDICS (7). Glede na prvo domeno klasifikacije je bila pri 103 od 126 (81,7 %) intervencij težava v stroških zdravljenja ali pa je šlo za tehnično/formalno težavo (preglednica 2). Ker farmacevt v bolnišnični lekarni ne posluje z gotovino, predstavlja kakršno koli gotovinsko plačilo težavo in takšne intervencije smo uvrstili v strošek zdravljenja. Med tehnične/formalne težave smo uvrstili težave, ki so se nanašale na zakonodajne omejitve glede predpisovanja in izdaje zdravil ali pa so bile posledica logistike oskrbe. Pri 23 od 126 (18,3 %) intervencij je bila prisotna težava z učinkovitostjo ali varnostjo terapije z zdravili in glede na optimizacijo in uskladitev odpustne terapije z zdravili v zadnjem tednu pred odpustom je delež te vrste intervencij še vedno relativno velik.

Druga domena klasifikacije PharmDISC se nanaša na vzroke za intervencijo. Pri 61 od 126 (48,4 %) intervencij je bil vzrok za intervencijo tehnične narave, torej povezan z logistiko ali kakovostjo predpisa recepta, 65 od 126 (51,6 %) vzrokov za intervencijo pa je bilo kliničnih in so bili povezani z izbiro terapije s strani predpisovalca in uporabo zdravila s strani bolnika (preglednica 3). Do razlike med 67 intervencijami, vezanimi na formalno/tehnično težavo (prva domena klasifikacije), in 61 intervencijami, pri katerih je bil

Preglednica 2: Razvrstitev farmacevtskih intervencij ob odpustu po sistemu PharmDISC glede na težavo, ki je vodila v intervencijo.
Table 2: Classification of pharmaceutical interventions at discharge with PharmDISC system regarding the problem that was the reason for the intervention.

TEŽAVA	INTERVENCIJE		PRIMERI
	število	%	
Učinkovitost zdravljenja	11	8,7	- na receptu predpisan prenizek enkratni odmerek ali prenizek dnevni odmerek
Varnost zdravljenja	12	9,5	- na receptu predpisan prevelik odmerek - na receptu predpisano prepogosto odmerjanje - predpisan recept za zdravilo, ki ga ni na TL
Strošek zdravljenja	36	28,6	- potrebna plačila belih receptov - zeleni recept z doplačilom
Tehnična/formalna težava	67	53,2	- ni predpisanega recepta za zdravilo, ki je navedeno na OP in COZ - ni zaloge zdravila v lekarni - zdravila predpisane jakosti ni na tržišču - neskladja med receptom in OP v lastniškem imenu zdravila, a enaka zdravilna učinkovina
SKUPAJ	126		

TL – terapevtska lista, OP – odpustno pismo, COZ - obrazec Celostna oskrba z zdravili

vzrok intervencije tehnične narave (druga domena klasifikacije), je prišlo zaradi primerov, ko je bil zapis medsebojno zamenljivega zdravila, različnega na odpustnem pismu ter na receptu. V teh primerih je zdravnik že sam izvedel proces medsebojne zamenjave zdravila, brez vključitve farmacevta. Farmacevt je izdal zdravilo po predpisu na receptu, ki pa je bilo drugačno kot na odpustnem pismu, zato je farmacevt bolniku obrazložil zamenjavo zdravila. V teh primerih je bil vzrok za intervencijo torej pri bolniku in njegovem pomanjkljivem poznavanju zdravila ali pomislekih glede zdravljenja, kar klasifikacija razvršča med klinične vzroke. V švicarski raziskavi iz leta 2016, kjer so farmacevtske intervencije v javnih lekarnah prav tako razvrščali po sistemu PharmDISC, so določili 33,5 % tehničnih in 66,5 % kliničnih vzrokov za intervencije (12). Glede na velik delež tehničnih vzrokov v obeh raziskavah je pomembno, da klasifikacija za beleženje farmacevtskih intervencij ponuja razvrščanje tudi na tem področju.

Intervencije farmacevta so najpogosteje vključevale podajanje dodatnih informacij ali razjasnjevanje težav glede terapije (43/126; 34,1 %), zamenjavo zdravila (29/126; 23 %) ali prilagoditev odmerka (20/126; 15,9 %) (preglednica 3). Pri zamenjavi zdravil je v 89,7 % šlo za medsebojno zamenljiva zdravila.

Farmacevt je intervencije najpogosteje reševal skupaj z bolnikom (102/126 intervencij; 81 %) ali zdravnikom (50/117 intervencij; 42,7 %) (preglednica 3). Zaradi dobrega timskega sodelovanja med zdravnikom in farmacevtom je zdravnik v 64 od 126 (50,8 %) intervencij pooblastil farmacevta, da določene intervencije, ki bi po 54. členu Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (13) zahtevale uskladitev z zdravnikom, izvede samostojno. Med intervencije, ki jih farmacevt izvede samostojno, smo vključili tudi zamenjavo medsebojno zamenljivih zdravil. Primeri, ki jih je izvedel farmacevt samostojno, so: zamenjava zdravil z negativne liste s količinsko ustreznim zdravilom s pozitivne liste (laktuloza 200 ml z laktulozo 500 ml), obrazložitev pacientu, ko predpisanega odmerka ni na tržišču (v odpustnem pismu naveden pregabalin 175 mg, predpisana dva recepta za pregabalin 150 mg in 25 mg), zamenjava predpisanega zdravila na recept, ki je registrirano, vendar ga ni na tržišču v Republiki Sloveniji (recept za mirtazapin 15 mg in izdaja mirtazapin 30mg, brez predpisa novega recepta). 86 od 126 intervencij farmacevta (68,2 %) je bilo sprejetih in izvedenih (preglednica 3), 30/126 pa je bilo delno sprejetih ali sprejetih brez izvedbe, v največji meri so tu zajeta zdravila z doplačilom ali celotnim plačilom.

Preglednica 3: Klasifikacija farmacevtskih intervencij po PharmDISC glede na vzrok za intervencijo, vrsto intervencije, vpletene osebe pri intervenciji in izid intervencije.

Table 3: Classification of pharmaceutical interventions with PharmDISC system regarding the cause of intervention, type of intervention, involved persons and outcome of intervention.

	VZROK INTERVENCIJE	N	%
KLINIČNI VZROKI	**Izbira terapije**	**7**	**5,6**
	Neskladno s smernicami	1	
	Ni indikacije za zdravilo	2	
	Podvajanje terapije	3	
	Neželeni učinek	1	
	Izbira odmerka	**13**	**10,3**
	Prenizek odmerek	9	
	Previsok odmerek	4	
	Uporaba zdravila	**4**	**3,2**
	Neprimeren čas ali pogostost aplikacije	4	
	Bolnik	**41**	**32,5**
	Nezadostno znanje	4	
	Zaskrbljenost glede zdravljenja	1	
	Finančno breme (bolnikovo/javno zdravje)	36	
TEHNIČNI VZROKI	**Logistika**	**47**	**37,3**
	Predpisano zdravilo ni razpoložljivo	26	
	Napaka v procesu zdravljenja	21	
	Kakovost recepta	**14**	**11,1**
	Formalen/regulatoren razlog	14	

INTERVENCIJA	N	%
Zamenjava zdravila	29	23
Prilagoditev odmerka	20	15,9
Prilagoditev pakiranja/količine	13	10,3
Prekinitev terapije	3	2,4
Začetek/nadaljevanje terapije	2	1,6
Razjasnitev informacij/dodatne informacije	43	34,1
Prenos informacij	16	12,7

VPLETENE OSEBE (poleg farmacevta) PRI INTERVENCIJI	N	%
Nihče	2	1,6
Zdravnik	50	39,7
Medicinska sestra/negovalci na domu	2	1,6
Bolnik/sorodnik	102	81

IZID INTERVENCIJE	N	%
Sprejeta in izvedena	86	68,2
Delno sprejeta ali sprejeta brez izvedbe	30	23,8
Nesprejeta	4	3,2
Ni znano	6	4,8

3.2.2 Klasifikacija intervencij po opredelitvi Lekarniške zbornice Slovenije

Farmacevtske intervencije smo razvrstili tudi po klasifikaciji LZS (6), ki se uporablja za beleženje intervencij v zunanjih lekarnah. Kar 94 od 126 (74,6 %) intervencij nismo mogli uvrstiti v nobeno predlagano kategorijo. 14 od 126 (11,1 %) intervencij smo uvrstili v strokovne kritične napake, katerih posledica se lahko odraža v poslabšanju zdravstvenega stanja ali resnejših zapletih. Med temi je bila večina (71,4 %) povezanih s predpisanim prenizkim odmerkom zdravila. Nekritičnih intervencij, ki se nanašajo na kakovost predpisanega recepta, je bilo 18 od 126 (14,3 %). Skoraj polovici teh intervencij (55,6 %) je bila posledica predpisane jakosti zdravila, ki ne obstaja (preglednica 4).
Strokovne nekritične težave iz klasifikacije LZS v večini primerov sovpadajo s tehničnimi težavami iz klasifikacije PharmDISC, strokovne kritične pa s težavami, ki po klasifikaciji PharmDISC vplivajo na učinkovitost in varnost zdravljenja. Glede na velik delež neopredeljenih intervencij lahko zaključimo, da klasifikacija LZS ni najbolj primerna za beleženje farmacevtskih intervencij ob odpustu bolnikov iz bolnišnice. Dejstvo je, da se farmacevtska obravnava ob odpustu bolnika iz bolnišnice razlikujejo od farmacevtske obravnave na primarni ravni.

Preglednica 4: Klasifikacija farmacevtskih intervencij po opredelitvi Lekarniške zbornice Slovenije.
Table 4: Classification of pharmaceutical interventions according to the system defined by the Slovene Chamber of Pharmacies.

	N	%
STROKOVNE NEKRITIČNE TEŽAVE	**18**	**14,3**
Predpisana jakost zdravila ne obstaja	10	
Odmerjanje ni predpisano	2	
Nečitljiv predpis zdravila	6	
STROKOVNE KRITIČNE TEŽAVE	**14**	**11,1**
Predpisan prenizek odmerek	10	
Predpisano napačno zdravilo	4	
NEOPREDELJENO	**94**	**74,6**
Skupaj	126	

3.3 KAZALNIKI KAKOVOSTI FARMACEVTSKE OBRAVNAVE OB ODPUSTU BOLNIKOV

V literaturi (8, 14, 15) smo izbrali tri najpogosteje uporabljane kazalnike kakovosti za ovrednotenje kakovosti farmacevtske obravnave v okviru brezšivne skrbi ob odpustu. Rezultati so predstavljeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Kazalniki kakovosti farmacevtske obravnave ob odpustu bolnikov iz URI-Soča.
Table 5: Clinical pharmacy key performance indicators at discharge from URI-Soča.

KAZALNIK	Vrednost
Delež bolnikov z opravljenim svetovanjem o zdravljenju z zdravili ob odpustu	76/96 bolnikov (79,2 %)
Delež bolnikov s prejeto dokumentacijo o preteklih in trenutnih zdravilih ter spremembah pri zdravljenju z zdravili	74/96 bolnikov (77,1 %)
Delež dokumentiranja vseh sprememb glede zdravljenja z zdravili in pojasnila zanje	70/96 bolnikov (72,9 %)

Glede na izbrane kazalnike se farmacevtska obravnava v okviru brezšivne skrbi ob odpustu na obravnavanih oddelkih URI-Soča izvaja precej dosledno. Vrednosti vrednotenih kazalnikov so večinoma boljše od primerljivih podatkov v literaturi (8, 15), kjer so podane povprečne vrednosti kazalnikov iz več različnih bolnišnic. Ko vrednosti kazalnikov primerjamo z drugimi bolnišnicami je potrebno upoštevati daljšo ležalno dobo na URI-Soča, ki omogoča kliničnemu farmacevtu več časa za izvedbo farmacevtske obravnave.

3.4 OMEJITVE RAZISKAVE

V raziskavo smo vključili dva oddelka URI-Soča, zato rezultatov raziskave ne moremo posplošiti na celoten inštitut. Za boljšo oceno kakovosti izvedbe brezšivne skrbi ob odpustu na celotnem inštitutu bi morali aktivnosti na URI-Soča spremljati daljši čas in na vseh oddelkih. Bolnikov nismo spremljali po odpustu, s čimer smo izgubili podatke o učinkih farmacevtske obravnave ob odpustu na dejansko zmanjšanje težav, povezanih z zdravili, po odpustu.
V raziskavi smo uporabili novo klasifikacijo farmacevtskih intervencij PharmDISC, s katero še ni narejenih veliko podobnih raziskav. Za klasifikacijo težav, povezanih z zdravili, zlasti v zunanjih lekarnah pogosteje uporabljajo klasifikacije organizacije Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Te klasifikacije so, vključno s slovensko različico klasifikacije DRP-SLO-V1 (16), bolj osredotočene na intervencije z vidika bolnika, imajo pa veliko manj možnosti pri razvrščanju

intervencij z vidika predpisa in izdaje zdravila, t. i. tehničnih vzrokov za farmacevtske intervencije, kot uporabljena klasifikacija PharmDISC. Po zaključku naše raziskave je izšla nova verzija klasifikacije PCNE (verzija 9.0) (17), ki ima kot vzroke za težave, povezane z zdravili, dodane logistične težave v procesu predpisovanja in izdaje zdravil.

4 SKLEP

UZZ, predajo OKZ in svetovanje o odpustni terapiji z zdravili so na izbranih oddelkih URI-Soča izvedli pri več kot 90 % bolnikov, a le v primeru, ko so farmacevta obvestili o odpustu bolnika. Kljub optimizaciji odpustne terapije z zdravili v zadnjem tednu pred odpustom je farmacevt ob odpustu pri 48 od 80 bolnikov z zdravili izvedel 126 farmacevtskih intervencij, ki so bile v 53 % vezane na tehnične/formalne težave, v 29 % na stroške zdravljenja in pri 18 % intervencij je bila prisotna težava z učinkovitostjo ali varnostjo terapije z zdravili.

Visoke vrednosti izbranih kazalnikov kakovosti farmacevtske obravnave ob odpustu bolnikov na obravnavanih oddelkih URI-Soča nakazujejo precej dosledno izvajanje farmacevtske obravnave v okviru brezšivne skrbi ob odpustu, a ker smo v raziskavo vključili le dva oddelka URI-Soča, rezultatov ne moremo posplošiti na celoten inštitut.

V prihodnje bi bilo smiselno na URI-Soča več aktivnosti nameniti sistematičnemu vodenju dokumentacije, spremljati, analizirati in nato poenotiti izvajanje farmacevtske obravnave ob odpustu na vseh oddelkih ter dosledno zapisovati izvedene aktivnosti. Vse to bi dolgoročno zmanjšalo časovno obremenjenost kliničnega farmacevta in olajšajo spremljanje ter analizo njegovega dela.

5 LITERATURA

1. *Zakon o lekarniški dejavnosti, Uradni list RS, št. 85/16 in 77/17.*
2. *Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni, Uradni list RS, št. 28/18.*
3. *Stroud A, Adunlin G, W Skelley J. Impact of a Pharmacy-Led Transition of Care Service on Post-Discharge Medication Adherence. Pharmacy (Basel). 2019 Aug;7(3):pii: E128.*
4. *Ensing HT, Stuijt CC, van den Bemt BJ, van Dooren AA, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, et al. Identifying the Optimal Role for Pharmacists in Care Transitions: A Systematic Review. J Manag Care Spec Pharm. 2015 Aug;21(8):614-636.*
5. *Petrica D. Uvedba operativnega postopka za izvajanje storitev klinične farmacije na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča. Lekarništvo. 2017;45(3):73-77.*
6. *Potočnik Benčič D. Farmacevtske intervencije kot kazalnik kakovosti. Lekarništvo. 2018;2:25–29.*
7. *Maes KA, Studer H, Berger J, Hersberger KE, Lampert ML. Documentation of pharmaceutical care: Validation of an intervention oriented classification system. J Eval Clin Pract. 2017 Dec; 23(6):1425–1432.*
8. *Hospital Pharmacy in Canada Report 2016/17 [Internet]. Canadian Society of Hospital Pharmacists, Hospital Pharmacy in Canada Survey Board. Available from: https://www.cshp.ca/reports*
9. *Barnett N, Athwal D. PREVENT TOOL: »High risk« patient referral form [Internet]. NHS, 2012. Available from: https://www.pharmaceutical-journal.com/files/rps-pjonline/Simple%20Tools.pdf*
10. *European Statements of Hospital Pharmacy, Survey Results 2016 [Internet]. European Association of Hospital Pharmacist & Keele University, Centre of Medicines Optimisation. Available from: https://www.eahp.eu/publications/survey/content/2016-eahp-statements-survey*
11. *ISMP's list of high-alert medications in community/ambulatory healthcare, januar 2011 [Internet]. Institute for Safe Medication Practices. Available from: https://ismp.org/recommendations/high-alert-medications-community-ambulatory-list*
12. *Maes KA, Hersberger KE, Lampert ML. Pharmaceutical interventions on prescribed medicines in community pharmacies: focus on patient-reported problems. Int J Clin Pharm. 2018 Apr;40(2):335–340.*
13. *Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, Uradni list RS, št. 86/08, 45/10, 38/12 in 17/14.*
14. *Fernandes O, Toombs K, Pereira T, Lyder C, Bjelajac Mejia A, Shalansky S, et al. Canadian Consensus on Clinical Pharmacy Key Performance Indicators: Knowledge Mobilization Guide [Internet]. Canadian Society of Hospital Pharmacysist Ottawa, Ontario, 2015. Available from: https://www.cshp.ca/clinical-pharmacy-key-performance-indicators*
15. *Australasian Clinical Indicator Report: 2010–2017, 19. izdaja [Internet]. Australian Council on Healthcare Standards (ACHS), Sydney, Australia, 2018. Available from: https://www.achs.org.au/programs-services/clinical-indicator-program/acir-australasian-clinical-indicator-report/*
16. *Horvat N, Kos M. Development and validation of the Slovenian drug-related problem classification system based on the PCNE classification V 6.2. Int J Clin Pharm. 2016 Aug;38(4):950–959.*
17. *The PCNE Classification for Drug-Related Problems V 9.0, 2019 [Internet]. Available from: https://www.pcne.org/news/87/new-version-9-pcne-drp-classification*

OCENJEVANJE TVEGANJA ZA OKOLJE ZA HUMANA ZDRAVILA

ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

AVTOR / AUTHOR:
mag. Mark Stanojević, univ. dipl. kem.[1,2]
prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.[2]

[1] *BiSafe d. o. o., V kladeh 11c, 1000 Ljubljana*
[2] *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

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

POVZETEK

Evropska agencija za zdravila (EMA) je novembra 2018 izdala osnutek prenovljenih smernic za oceno tveganja za okolje za humana zdravila. Prenovljene smernice nadgrajujejo prvotne smernice iz leta 2006 in zagotavljajo bolj dosleden in celovit pristop k oceni tveganja za okolje. Zaradi večje preglednosti uvajajo pristop odločitvenega drevesa, ki nazorno prikazuje lastnosti učinkovin, za katere se zahteva testiranje in ocenjevanje. Hkrati pa bolj jasno definirajo način ocenjevanja tveganja za vsak del okolja posebej. S posodobitvijo dvostopenjskega pristopa k ocenjevanju zmanjšujejo tudi administrativno breme, saj ponujajo podrobnejše tehnične napotke za izpopolnitev ocene izpostavljenosti ter omogočajo vpeljavo ukrepov za zmanjšanje tveganja v drugi fazi. Prav tako osnutek smernice navaja prilagojen pristop k oceni tveganja za potencialne kemične motilce endokrinega sistema in antibiotike. Prenovljene smernice tako predstavljajo izboljšana navodila za oceno tveganja za okolje in uvajajo bolj natančno proučitev vpliva zdravilnih učinkovin na razvoj in reprodukcijo ter endokrini sistem.

KLJUČNE BESEDE:
Bioakumulativnost, obstojnost, ocena tveganja za okolje (ERA), predvidena koncentracija v okolju (PEC), strupenost

ABSTRACT

In November 2018, the European Medicines Agency (EMA) issued a draft of revised guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. The revised guideline upgrades the first guidelines published in 2006 and provide a more consistent and comprehensive approach to environmental risk assessment. Thus, in terms of greater transparency, a decision tree approach was introduced that clearly illustrates substances properties that trigger the need for its testing and evaluation. At the same time, the guideline defines the risk assessment approach for each environmental compartment more clearly. The revision of a two-tiered assessment approach also reduces administrative burden, since the revised guideline provides more detailed technical guidance to applicants and allows the introduction of risk reduction measures

1 UVOD

Prisotnost biološko aktivnih farmacevtskih učinkovin v okolju je vse bolj zaskrbljujoča. Proizvodnja in poraba zdravilnih učinkovin za humano rabo se iz leta v leto povečuje (1), s tem pa se povečuje tudi izločanje le-teh v okolje. Zaradi narave uporabe se zdravilne učinkovine in njihovi presnovki

in the second phase. The draft guideline also defines the tailored risk assessment approach for potential endocrine active substances and antibiotics. The updated guideline thus provides an improved guidance for environmental risk assessment and introduces more precisely evaluation of the influence of the active substances on development and reproduction as well as on the endocrine system.

KEY WORDS:
Bioaccumulation, environmental risk assessment (ERA), persistence, predicted environmental concentration (PEC), toxicity

neprestano izločajo v okolje, tako so jim lahko organizmi, predvsem vodni, nenehno izpostavljeni. Primer učinkov zdravilnih učinkovin na okolje je feminizacija rib, žab in krokodilov kot posledica kronične izpostavljenosti zdravilnim učinkovinam v kontracepcijskih tabletah, 17-estradiolu in 17-etinilestradiolu. Poudariti moramo, da se sicer te snovi učinkovito odstranjujejo na čistilnih napravah in da se zato sproščajo v okolje le v zelo nizkih koncentracijah (v ng/L), ki pa so kljub temu dovolj visoke, da prihaja do feminizacije moških vretenčarjev (2). Nasprotno se ostanki zdravil proti raku slabo odstranjujejo na čistilnih napravah ter se zato kljub manjši porabi v vodnem okolju prav tako pojavljajo v koncentracijah v ng/L. Le-te so prenizke, da bi lahko neposredno ogrožale vodne organizme, vendar lahko povzročijo dolgotrajne zapoznele učinke, saj neposredno ali posredno delujejo na DNA. Dokazali so, da ostanki kemofarmacevtikov vplivajo na razvoj in razmnoževanje zelenih alg, rakov in rib (3). Velik problem v okolju predstavlja tudi rezistenca na antibiotike. Vode iz čistilnih naprav so predvidoma glavni vir onesnaženja vodnega okolja z antibiotiki in bakterijami, odpornimi na antibiotike. Procesi v čistilnih napravah namreč ustvarjajo okolje, primerno za razvoj rezistenčnih bakterij, saj so bakterije v čistilnih napravah nenehno izpostavljene antibiotikom v subinhibitornih koncentracijah (4).

Da bi bolje ovrednotili potencialne negativne učinke zdravil na okolje in sprejeli ukrepe za zmanjšanje le-teh, je Evropska agencija za zdravila (EMA) novembra 2018 izdala osnutek prenovljenih smernic za oceno tveganja za okolje za humana zdravila (5). Za vsako humano zdravilo, ne glede na vrsto zdravila, za katero predložijo vlogo za dovoljenje za promet, je tako potrebno izdelati oceno tveganja za okolje (ERA, *environment risk assesment*) in oceno obstojnosti, bioakumulativnosti ter strupenosti (PBT, *persistent, bioaccumulative, toxic*). Dodana je tudi zahteva za oceno sekundarne toksičnosti. Še posebej pomembno je, da takšno oceno naredimo za snovi, ki se kopičijo skozi prehranjevalno verigo in imajo tako večje toksične učinke na organizme višje v prehranski verigi. Najbolj opazna sprememba pa je vpeljava termina »enodkrino aktivna snov« ter zahteva za proučitev vpliva zdravilnih učinkovin na razvoj in reprodukcijo.

Kljub temu, da nove smernice zahtevajo izdelavo večjega števila študij, pa se skozi načelo zamenjave, zmanjšanja in izboljšanja skladno z Direktivo 2010/63 o zaščiti živali, ki se uporabljajo v znanstvene namene (6), ohranja skrb za dobrobit živali. Zato so vlagatelji pozvani, da si med seboj izmenjujejo obstoječe študije na živalih ter tako zmanjšajo število novih študij in nepotrebno trpljenje živali.

2 OSNOVNI PRINCIPI ODLOČANJA

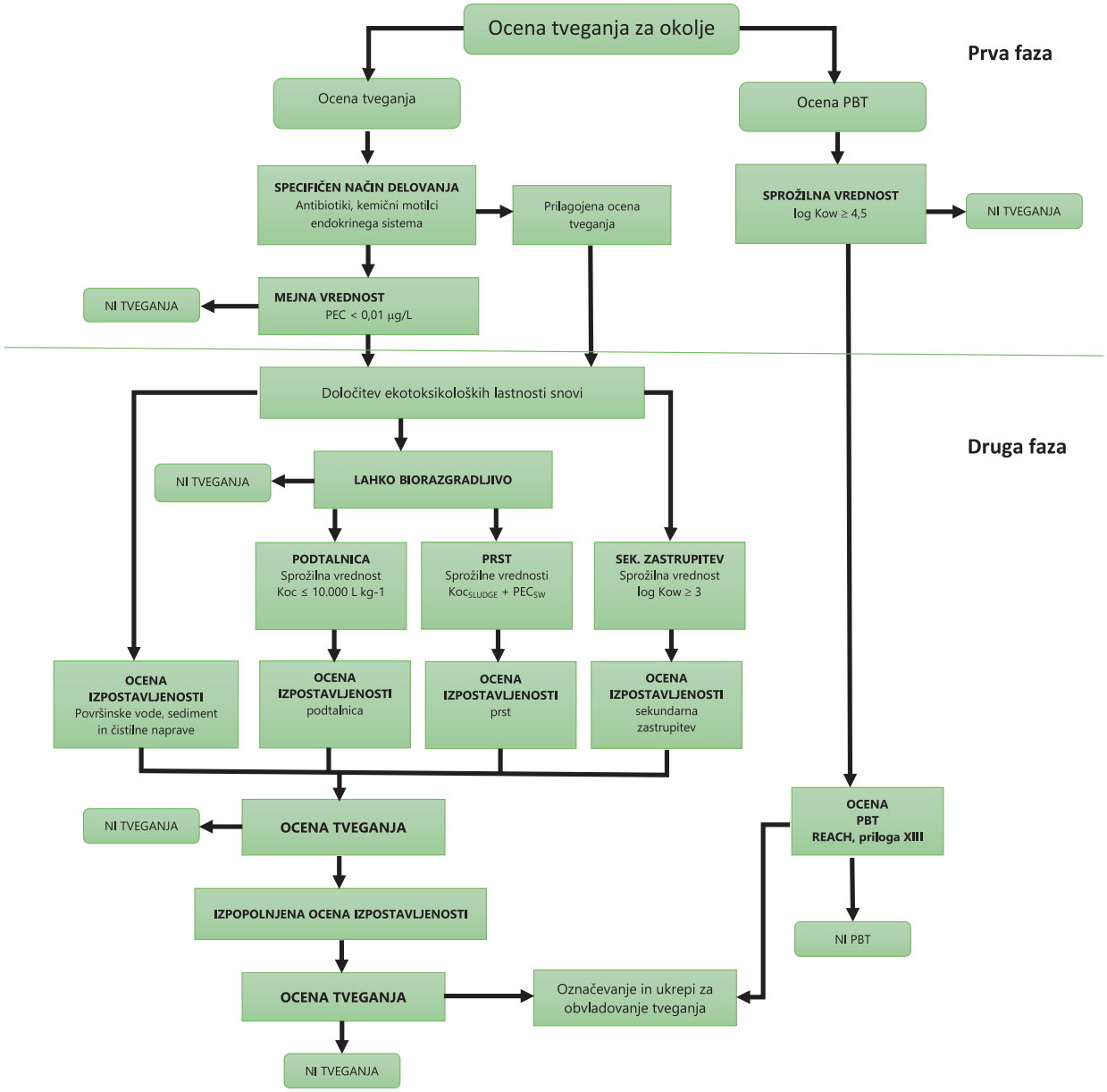
Prenovljene smernice uvajajo odločitveno drevo (slika 1), ki pojasnjuje, kdaj so potrebne študije ERA, in zagotavljajo podrobnejše tehnične smernice. Odločanje je razdeljeno v dve fazi:

1. faza: ocena izpostavljenosti okolja in osnovne značilnosti zdravila ter preliminarna ocena PBT;
2. faza: izvedba potrebnih študij za oceno obnašanja in učinkov v okolju.

Prva faza je obvezna in služi identifikaciji zdravil, za katere je potrebna ocena druge faze. Namen študij prve faze je izračunati predvideno koncentracijo v okolju (PEC, *predicted environmental concentration*). Revidirane smernice ohranjajo mejno vrednost PEC_{sw} (*predicted environmental concentration in surface water*) pod 0,01 mg/L, pri kateri ocena druge faze ni potrebna. Kljub temu pa je za nekatere snovi, ki imajo lahko negativne učinke tudi pri okoljskih koncentracijah pod 0,01 mg/L (npr. kemični motilci endokrinega sistema, antibiotiki oz. protimikrobne učinkovine), potrebno izdelati oceno druge faze ne glede na vrednosti PEC.

V drugi fazi je potrebno ovrednotiti študije o fizikalno-kemijskih lastnostih, obnašanju in učinkih aktivne snovi na okolje. Cilj te faze je določitev tiste koncentracije snovi, pod katero ni več mogoče pričakovati neželenih učinkov na okolje (PNEC, *predicted no effect concentration*,) ter primerjava le te z izračunano predvideno koncentracijo v okolju (PEC).

Vzporedno je potrebno izdelati tudi končno oceno obstojnosti, bioakumulativnosti ter strupenosti (PBT) učinkovin. Pri tem je potrebno proučiti, ali ima aktivna snov določene intrinzične lastnosti, ki bi lahko pri dolgotrajni uporabi privedle do nepredvidenih učinkov na okolje. Posledic kronične izpostavljenosti obstojnim in bioakumulativnim snovem namreč ni mogoče predvideti, zato moramo izpostavljenost okolja takim snovem čim bolj omejiti. Zato je tudi ocena nevarnih lastnosnti PBT ločena od ocene tveganja in jo je potrebno izvesti za vse aktivne snovi ne glede na PEC. Pri tem uporabljamo stopenjsko strategijo, pri kateri v prvi stopnji iz nadaljnjega ocenjevanja izločimo snovi, katerih porazdelitveni koeficient med organsko in vodno fazo (log Kow) je manjši od 4,5. Snovi, katerih log Kow je večji od 4,5, ocenimo v drugi stopnji skladno z merili za oceno PBT, določenimi v prilogi XIII uredbe REACH (7).



Slika 1: Odločitveno drevo za oceno tveganja za okolje (povzeto po 5).
Figure 1: Decision tree for environmental risk assessment (summarized after 5).

3 ZBIRANJE IN OCENJEVANJE PODATKOV

Oceno tveganja za okolje je potrebno izvesti samo za relevantne sestavine v zdravilu. V večini primerov je to zdravilna učinkovina. Za pomožne snovi se ERA običajno ne zahteva, razen če obstaja poseben toksikološki učinek, ki nakazuje na tveganje za okolje pri običajni uporabi zdravila.

Pri oceni tveganja uporabljamo pristop celokupnih ostankov, ki predvideva, da se vsa zdravilna učinkovina izloči kot nemetabolizirana izhodna učinkovina, pri čemer predvidevamo, da ima presnovek enake ali manjše toksične učinke. Da bi preprečili neželeno podvajanje študij na živalih, mora vlagatelj preveriti, ali so na voljo javno dostopne informacije, potrebne za oceno tveganja. Še več, predložiti mora popoln literaturni pregled o vseh podatkih o učinkovini, skladno z opisanimi navodili za iskanje, uporabo in oceno pridobljenih informacij. Vendar za razliko od drugih regulatornih področij (npr. REACH (7), Uredba o biocidnih proizvodih (8)) vlagatelji niso zavezani izmenjavi podatkov študij na živalih, so pa k temu pozvani. Zavezanci po navadi nimajo dostopa do celotnih študij, ki so jih izdelali drugi proizvajalci za namene drugih, prej omenjenih regulatornih področij. Javno dostopni so le povzetki študij, ki pa jih ni moč predložiti kot ustrezen dokaz. EMA namreč zahteva predložitev celotne študije, kar jim omogoča oceno ustreznosti le-te. Tako je žal v večini primerov potrebno ponovno izvesti vse zahtevane ekotoksikološke študije.

Preglednica 1: Študije, ki jih je potrebno opraviti za oceno tveganja druge faze (povzeto po (5)).
Table 1: Studies to be performed to assess the risk of the second phase (summarized after (5)).

Študija	**Smernica**
Fizikalno-kemijske lastnosti	
Topnost v vodi	OECD 105
Porazdelitveni koeficient (oktanol/voda)	OECD 107 ali 123
Konstanta disociacije	OECD 112
UV-Vis absorpcijski spekter	OECD 101
Tališče	OECD 102
Parni tlak	OECD 104
Obnašanje v okolju	
Adsorpcija/desorpcija z metodo šaržnega ravnotežja s 3 prstmi in 2 muljema iz čistilnih naprav	OECD 106
Preizkus biorazgradljivosti	OECD 301
Degradacija v prsti	OECD 307
Toksičnost za vodne organizme	
Alge, inhibicija rasti	OECD 201
Daphnia sp, nižji raki, reprodukcija	OECD 211
Ribe, toksičnosti za zgodnje razvojne stopnje	OECD 210
Toksičnost za tla	
Transformacija dušika (28 dni)	OECD 216
Kopenske rastline	OECD 208
Kolobarniki / *Enchytraeid*	OECD 222/OECD
Skakači	OECD 232
Delovanje čistilnih naprav	
Preskus inhibicije respiracije aktivnega blata	OECD 209
Toksičnost za sediment (ena od spodnjih treh)	
Lumbriculus sp., kolobarniki, sediment	OECD 225
Chironomus, žuželke, sediment-voda, toksičnost	OECD 218/219
Chironomus, žuželke, sediment-voda, življenjski cikel, toksičnost	OECD 233

4 DOLOČANJE EKOTOKSIKOLOŠKIH LASTNOSTI SNOVI

Za potrebe določevanja ekotoksikoloških lastnosti snovi in izvedbo ocene tveganja je potrebno izvesti eksperimentalne študije skladno z dobro laboratorijsko prakso (GLP) in najnovejšimi smernicami, ki jih je izdala Organizacija za sodelovanje in razvoj (OECD), ali primerljivimi mednarodno priznanimi smernicami (preglednica 1).

Osnovne lastnosti snovi, pridobljene iz fizikalno-kemijskih študij, podajo informacije o obnašanju snovi v okolju ter s tem omogočijo prvo presejanje snovi. Tako je za snovi, ki imajo porazdelitveni koeficient oktanol/voda < 4,5, verjetnost za bioakumulacijo majhna in zato ocena PBT za te snovi ni potrebna. Nekoliko nižjo mejno vrednost (log Kow ≥ 3) uporabljamo tudi za oceno sekundarnih zastrupitev. Podatki o topnosti v vodi in konstanti disociacije pa omogočajo preverbo najvišjih možnih koncentracij izpostavljenosti.

Poleg fizikalno-kemijskih študij je potrebno izdelati tudi študije obnašanja snovi v okolju, ki omogočajo napoved njenega prehajanja ter njeno porazdelitev v prsti in vodi. Ker je ta proces kompleksen in odvisen od številnih dejavnikov, je potrebno v študiji uporabiti različne tipe usedlin in prsti. Cilj študij absorpcije je določiti distribucijski koeficient (Kd), ki je definiran kot koeficient vsebnosti snovi v prsti/usedlini in vodni raztopini po vzpostavitvi ravnovesja. Da bi upoštevali razlike v vsebnosti organskega ogljika v različnih medijih, uporabljamo na organski ogljik normaliziran absorbcijski koeficient (Koc), ki je pokazatelj sposobnosti vezave proučevane snovi na organsko snov prsti in usedlin.

Rezultati študije biorazgradljivosti (OECD 301) napovedujejo obstojnost snovi v naravi. Snovi, ki niso lahko biorazgradljive, štejemo za obstojne in je za njih potrebno izdelati oceno PBT. Po drugi strani pa za snovi, ki so lahko biorazgradljive, ni potrebno izdelati ocene tveganja za prst in površinske vode.

Za določanje toksičnosti snovi za vodne organizme (preglednica 1) uporabljamo podatke kroničnih ekotoksikoloških študij, saj se ostanki zdravilnih učinkovin zaradi narave uporabe sproščajo v okolje kontinuirano. Študije je potrebno izdelati za vrste treh trofičnih ravni (alge, raki, ribe). Za določitev PNEC uporabljamo bodisi koncentracijo brez opaznega učinka (NOEC) bodisi efektivno koncentracijo, ki izzove 10 % maksimalnega učinka (EC10) najobčutljivejše testirane vrste, pri čemer ima EC10 prednost pred NOEC, tudi če je njena vrednost višja. Podobno je za določanje toksičnosti snovi za organizme v prsti potrebno izvesti testiranja na treh trofičnih ravneh, ki vključujejo mikroorganizme, talne nevretenčarje in kopenske rastline.

5 MEJNE VREDNOSTI

Smernice opredeljujejo več faz ocenjevanja tveganja za okolje, po katerih snov napreduje, če izpolnjuje določene kriterije. Tako za snovi, katerih mejna vrednost predvidene koncentracije v okolju za površinsko vodo (PEC_{sw}) je pod 0,01 mg/L in ne sodijo med snovi, ki imajo lahko negativne učinke tudi pri nižjih koncentracijah v okolju (npr. kemični motilci endokrinega sistema, antibiotiki), ocena druge faze ni potrebna. Za take snovi lahko zaključimo, da ne predstavljajo tveganja za okolje.

PECsw izračunamo z uporabo enačbe 1 (5):

$$PECsw = \frac{DOSE_{AS} \times F_{PEN}}{WASTEW_{INHAB} \times DILUTION}$$ enačba 1

Pri izračunu PECsw uporabimo naslednje parametre:

- PEC_{SW}, predvidena koncentracija v okolju za površinsko vodo [mg/L]
- $DOSE_{AS}$, Najvišji dnevni odmerek zdravilne učinkovine na prebivalca [mg/inh d]
- F_{PEN}, delež populacije, ki prejema učinkovino, privzeta vrednost: 0,01
- $WASTEW_{INHAB}$, količina odpadne vode na prebivalca na dan [L/inh d], privzeta vrednost: 200
- DILUTION, redčitveni faktor, privzeta vrednost: 10

Za snovi, ki vstopajo v drugo fazo (PECsw > 0,01 mg/L), se vedno zahteva ocena tveganja za površinske vode in mulj čistilne naprave. Oceno tveganja za prst, podtalnico in sekundarno zastrupitev pa izvedemo, kadar določene intrinzične lastnosti učinkovin presegajo zastavljene kriterije.

5.1. KRITERIJI ZA OCENO TVEGANJA ZA PRST IN PODTALNICO

Prvi kriterij za izdelavo ocene tveganja za prst je biorazgradljivost. Za snovi, ki so lahko biorazgradljive, ocene tveganja namreč ni potrebno izvesti, saj je verjetnost akumu-

lacije v prsti majhna. Na drugi strani pa se snovi, ki imajo visoko afiniteto do organskega ogljika (visok Koc), akumulirajo v prsti. V trenutni smernici je ocena tveganja za prst zahtevana, če je Koc v mulju čistilne naprave (Koc_{SLUDGE}) > 10.000 L/kg. Vendar pa so lahko snovi z nižjo adsorpcijsko afiniteto prisotne v mulju čistilne naprave v visokih koncentracijah, tudi kadar je njihov izpust v okolje velik. To se je pokazalo kot prisotnost visokih koncentracij nekaterih učinkovin v vzorcih muljev, kljub temu da je bil Koc < 10.000 L/kg, npr. karbamazepina, ibuprofena in nekaterih antibiotikov (9, 10).

Zato prenovljene smernice kot kriterij vpeljujejo tudi PEC_{sw}, ki odraža količino izpuščene snovi v okolje. Tako je kriterij kombinacija Koc_{SLUDGE} in PEC_{sw}, kot je prikazano v preglednici 2.

Ocena tveganja za vodno okolje in sediment temelji na kronični izpostavljenosti in učinkih le-te, saj je emisija farmacevtskih ostankov v površinske vode stalna. Za določitev ekotoksičnosti za vodno okolje so tako potrebni podatki o kronični ekotoksičnosti, tj. NOEC ali EC10 za vrste iz treh trofičnih ravni (preglednica 1). Pri tem ima EC10 prednost pred NOEC za izpeljavo PNEC, tudi če je prva višja, kar smo že pojasnili v poglavju 2. Ocena tveganja za podtalnico se zahteva, kadar je $Koc_{SLUDGE} \leq 10.000$ L/kg, razen če je snov lahko biorazgradljiva.

5.2 TVEGANJA ZA SEKUNDARNO ZASTRUPITEV

S prenovitvijo smernic so uvedli oceno tveganja za sekundarno zastrupitev. Sekundarna zastrupitev je toksičen učinek na ptice in sesalce, ki nastane zaradi uživanja kontaminiranega plena (ribe ali drugi vodni organizmi). Pomembno je, da ovrednotimo spojine, ki se kopičijo skozi prehranjevalno verigo, predvsem lipofilne spojine. Smernice zato narekujejo, da je, v kolikor je učinkovina lipofilna (log Kow is ≥ 3), potrebno oceniti tveganja za sekundarne zastrupitve.

Za oceno bioakumulacije uporabljamo biokoncentracijski faktor v ribah (BCF_{FISH}), ki ga določamo z eksperimentalno metodo OECD 305. Pri nadaljnji oceni tveganja uporabljamo dve mejni vrednosti. Če je BCF_{FISH} > 100 L/kg, je potrebna dodatna ocena sekundarne zastrupitve z računsko metodo. Če pa je presežena vrednost BCF_{FISH}> 2000, je potrebno izdelati oceno kot v primeru spojin, ki jih uvrščamo med PBT. Smernice ne predpisujejo načina ocene sekundarne zastrupitve z računsko metodo. Lahko pa uporabimo smernice z drugih regulatornih področji (veterinarska zdravila (11), REACH (7) oz. Okvirna direktiva o vodah (12)).

6 OCENA TVEGANJA

Osnovi vsake ocene tveganja sta ocena izpostavljenosti in izračun koncentracije snovi, pod katero ni pričakovati neželenih učinkov ter primerjava le-teh.

Smernice podajajo navodila za izdelavo ocene druge faze za snovi, za katere v prvi fazi ni bilo mogoče zagotoviti, da je uporaba varna. Smernice v tej fazi omogočajo dvostopenjski sistem odločanja. Stopnja A podaja osnovne metode izračuna izpostavljenosti okolja (PEC), ki upoštevajo najslabši možni scenarij. Najslabši možni scenarij je koncept pri obvladovanju tveganj, pri katerem upoštevamo najslabši realistični scenarij izpostavljenosti, ki ga je še moč pričakovati v dani situaciji. Da bi poenostavili metode izračuna, so privzete vrednosti določene tako, da pri normalni uporabi izračunanih vrednosti v okolju običajno ni moč preseči.

V kolikor ocena stopnje A pokaže, da tveganje ni sprejemljivo, pa nam smernice ponujajo tudi orodja za izpopolnitev

Preglednica 2 Kriterij za oceno tveganja za organizme v prsti (5).
Table 2 Combined trigger value for risk assessment of soil organisms (5).

Koc_{SLUDGE} * [L/kg]	**PECSW** [µg/L]
$Koc_{SLUDGE} \geq 10.000$	Sproži oceno tveganja ne glede na PEC_{SW}
$5.000 \leq Koc_{SLUDGE} < 10.000$	≥ 1
$2.500 \leq Koc_{SLUDGE} < 5.0000$	≥ 2
$1.000 \leq Koc_{SLUDGE} < 2.500$	≥ 3
$Koc_{SLUDGE} < 1.000$	Ne sproži ocene tveganja ne glede na PEC_{SW}

** Kadar imamo za KOC_{SLUDGE} tri ali več meritev, uporabljamo geometrično sredino. Kadar pa imamo le dve meritvi, je potrebno uporabiti najvišjo vrednost.*

ocene izpostavljenosti ter omogočajo vpeljavo ukrepov za zmanjšanje tveganja (stopnja B). To daje bolj realno oceno izpostavljenosti okolja, vendar zahteva dodatne meritve izpostavljenosti ali ukrepe za obvladovanje tveganja.
Smernice podajajo tudi navodila za izračun koncentracije snovi, pod katero ni več mogoče pričakovati neželenih učinkov na okolje (PNEC), z uporabo podatkov eksperimentalnih metod in faktorjev ocenjevanja. Izpeljava PEC in PNEC je določena za vsak del okolja in kadar je razmerje PEC/PNEC ≥ 1, je tveganje nesprejemljivo. V nadaljevanju opisujemo le oceno stopnje A, ki običajno zadostuje za opredelitev tveganja.

6.1 OCENA TVEGANJA ZA POVRŠINSKE VODE

Da bi določili potencialno tveganje za površinske vode, primerjamo PEC_{SW} (izračunan v prvi fazi, enačba 1) s $PNEC_{SW}$. $PNEC_{SW}$ določimo iz eksperimentalnih podatkov o toksičnosti za vodne organizme (preglednica 2) za vrste treh trofičnih ravni (alge, nižji raki, ribe) v vodnem okolju. Za določitev PNEC uporabljamo bodisi NOEC bodisi EC10 najobčutljivejše vrste, ki ga dodatno še delimo s faktorjem ocenjevanja 10. Oceno tveganja nato izračunamo kot razmerje $PEC_{SW}/PNEC_{SW.}$ Kadar je razmerje PEC/PNEC < 1, sklepamo, da učinkovina ne bo predstavljala tveganja za površinske vode, in nadaljnje ocenjevanje ni potrebno. Kadar pa je razmerje PEC/PNEC ≥ 1, je potrebno izpeljati oceno po smernicah, opisanih v stopnji B.

6.2. OCENA TVEGANJA ZA SEDIMENT

Ocena izpostavljenosti temelji na rezultatih študije absorbcije/desorbcije na najmanj treh vrstah prsti, pri čemer uporabljamo najvišjo vrednost porazdelitvenega koeficienta (Koc), kadar so na voljo študije treh prsti, oz. srednjo vrednost Koc, kadar so na voljo študije štirih ali več prsti. Na podlagi tako določenega Koc nato izračunamo porazdelitveni koeficient med suspendirano snovjo in vodo ($K_{SUSP-WATER}$). Koncentracijo aktivne snovi v sedimentu nato izračunamo v skladu z enačbo 2 (5):

$$PECsw = \frac{DOSE_{AS} \times F_{PEN}}{WASTEW_{INHAB} \times DILUTION}$$ enačba 2

Pri izračunu potrebujemo naslednje parametre:

- $K_{SUSP-WATER}$, porazdelitveni koeficient med suspendiranimi snovmi in vodo
- r_{SUSP}, gostota suspendiranih snovi [kg/m^3], privzeta vrednost: 1.150
- PEC_{SW}, predvidena koncentracija v okolju za površinske vode [mg/L], gl. enačbo 1

Za določitev PNEC za sediment ($PNEC_{SED}$) je potrebno izdelati najmanj eno študijo toksičnosti za sediment (preglednica 1). Prednostno uporabljamo metode s standardnim dodatkom. Če to ni mogoče, lahko uporabimo tudi drugo, bolj primerno metodo. Za določitev PNEC uporabimo bodisi NOEC bodisi EC10. Rezultate toksičnosti za sediment je pred izračunom PNEC potrebno še normalizirati na sediment s standardno vsebnostjo ogljika (10 %) v skladu z enačbo 3 (5):

$$EC10_{ST}\ ali\ NOEC_{ST} = EC10\ ali\ NOEC \times \frac{FOC_{ST}}{FOC_{TEST}}$$ enačba 3

Pri izračunu uporabljamo naslednje parametre:

- FOC_{ST}, delež organskega ogljika v standardnem sedimentu (*Free Organic Carbon in Standard Sediment*), privzeta vrednost: 0,1
- FOC_{TEST}, delež organskega ogljika v testiranem sedimentu (*Free Organic Carbon in Tested Sediment*)

PNEC nato izračunamo z uporabo faktorja ocenjevanja 100, če je izdelana zgolj ena študija (PNEC = NOEC ali EC10/faktor ocenjevanja).
V primeru, da je izdelanih več študij, pa lahko uporabimo najnižji EC10 ali NOEC ter faktor ocenjevanja 50.

6.3 OCENA TVEGANJA ZA ČISTILNE NAPRAVE

PEC za čistilno napravo (PEC_{STP}) izračunamo na podlagi PEC_{SW}. Skladno s smernicami PEC_{SW} pomnožimo s faktorjem 10, saj je potrebno upoštevati, da v čistilni napravi ne prihaja do redčenja s pritoki, kot je to pravilo v površinskih vodah. $PNEC_{STP}$ pa določimo na podlagi preskusa inhibicije respiracije aktivnega blata (OECD 209), pri čemer NOEC ali EC10 delimo s faktorjem ocenjevanja 10.

6.4 OCENA TVEGANJA ZA PODTALNICO

Pri izračunu PEC za podtalnico (PEC_{GW}) smernice predvidevajo, da snov vstopa v podtalnico izključno s filtracijo skozi rečno strugo, zato izračun temelji na PEC_{SW}. PEC_{SW} pomnožimo s faktorjem 0,25, da dobimo PEC_{GW}. Pri izračunu PNEC za podtalnico ($PNEC_{GW}$) uporabljamo $PNEC_{SW}$, ki ga delimo s faktorjem ocenjevanja 10, saj je ekosistem podtalnice zaradi manjše sposobnosti za okrevanje bolj občutljiv kot ekosistem površinskih voda.

6.5 OCENA TVEGANJA ZA PRST

Ocena izpostavljenosti upošteva uporabo blata čistilnih naprav kot glavno vstopno pot učinkovine v prst. V prvem koraku izračunamo začetno koncentracijo v tleh po prvi uporabi z uporabo predvidene koncentracije aktivne snovi v blatu. Izračun PEC_{SOIL} izvedemo v skladu z enačbo 4 (5):

$$PEC_{SOIL} = \frac{C_{SLUDGE} \times Appl_{SLUDGE}}{D_{epth} \times Density}$$ enačba 4

Pri izračunu uporabljamo naslednje parametre:

- PEC_{SOIL}, predvidena koncentracija v prsti po prvem nanosu [mg/kg ww]
- C_{SLUDGE}, koncentracija snovi v blatu [mg/kg ww]
- $Appl_{SLUDGE}$, aplicirana letna količina blata [kg/m^2], privzeta vrednost: 0,5
- Density, gostota mokre prsti [kg/m^3], privzeta vrednost: 1.700

Za snovi, ki se kopičijo in se ne razgradijo zlahka, pa je potrebno oceniti tudi koncentracijo v tleh po ponovni uporabi blata.

$PNEC_{SOIL}$ pridobimo iz eksperimentalnih podatkov o dolgodobni ekotoksičnosti za mikroorganizme v tleh (nevretenčarji in rastline) (preglednica 1). Za določitev $PNEC_{SOIL}$ uporabljamo bodisi NOEC bodisi EC10 najobčutljivejše vrste, pri čemer slednjega delimo s faktorjem ocenjevanja 10.

7 PRILAGOJENA OCENA TVEGANJA ZA UČINKOVINE

Za učinkovine, ki imajo lahko negativne učinke tudi pri zelo nizkih koncentracijah (npr. kemični motilci endokrinega sistema, antibiotiki), se zahteva prilagojena ocena tveganja (*tailored assessment*). Za antibiotike so tako predpisane dodatne zahteve za testiranje toksičnih učinkov na nižje razvitih vodnih organizmih, s katerimi določimo učinek (preglednica 3). Za določitev PNEC ponovno uporabimo NOEC ali EC10 najbolj občutljivega organizma, ki ga delimo s faktorjem ocenjevanja 10.

Preglednica 3: Zahtevani testi za prilagojeno oceno tveganja za antibiotike.
Table 3: Tests required for a tailored antibiotic risk assessment.

Organizem	Metoda
Anabaena flos-aquae (cianobakterija)	OECD 201
Synechococcus leopoliensis (cianobakterija)	OECD 201
Raphidocelis subcapitata (zelena alga)	OECD 201
Daphne magna (nižji rak)	OECD 211

Kemični motilci endokrinega sistema vplivajo na delovanje endogenih hormonov že pri koncentracijah pg/L. Vplivajo na razvoj in razmnoževanje organizmov, rušijo hormonsko homeostazo v telesu, kar vodi do sprememb v njihovem razvoju in odraslem obdobju življenja. Če torej obstajajo dokazi, da lahko učinkovina vpliva na razvoj ali razmnoževanje, ki je posledica vpliva na hormonske receptorje, raven hormonov ali kakorkoli drugače spreminja aktivnost estrogenov, androgenov ali drugih steroidnih hormonov, je potrebno izdelati prilagojeno oceno tveganja. Prilagojena ocena tveganja mora temeljiti na mehanizmu delovanja posameznega kemičnega motilca endokrinega sistema. Preglednica 4 povzema eksperimentalne metode za to določanje, ki pa jih moramo smiselno izbrati glede na način delovanja kemičnega motilca endokrinega sistema. Za ke-

Preglednica 4: Pregled priporočenih metod za učinkovine z endokrinim mehanizmom delovanja (povzeto po 5).
Table 4: Overview of recommended methods for active substances with endocrine mechanism of action (summarized after 5).

Mehanizem delovanja	Priporočena metoda
Agonist estrogenskega receptorja	Preskus celotnega življenjskega cikla rib (DRP št. 95 /OECD 240)
Antagonist estrogenskega receptorja	Test spolnega razvoja rib (OECD 234) ali Preskus celotnega življenjskega cikla rib (DRP št. 95 / OECD 240)
Agonist androgenega receptorja	Test spolnega razvoja rib (OECD 234) ali Preskus celotnega življenjskega cikla rib (DRP št. 95 / OECD 240)
Antagonist androgenega receptorja	Preskus celotnega življenjskega cikla rib (DRP št. 95 / OECD 240)
Inhibicija aromataze	Test spolnega razvoja rib (OECD 234) ali Preskus celotnega življenjskega cikla rib (DRP št. 95 / OECD 240)
Agonist ali antagonist receptorja tiroidnega hormona	Analiza rasti in razvoja ličink dvoživk (OECD 241)

mične motilci endokrinega sistema z drugačnimi mehanizmi delovanja kot so opisani v preglednici 4, pa se mora ocenjevalec sam odločiti za uporabo primernega testa.

8 OCENA OBSTOJNOSTI, BIOAKUMULACIJE IN TOKSIČNOSTI (PBT)

Snovi, ki so obstojne, bioakumulativne in strupene (PBT), ter snovi, ki so zelo obstojne in zelo bioakumulativne (vPvB, *very persistent and very bioacumulative*), so snovi, ki se kopičijo v organizmih in se zato ohranijo v okolju. Zaradi njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti ni mogoče napovedati njihove usode v okolju in toksičnih učinkov, ki bi se lahko pojavili po daljši izpostavljenosti. Kronična izpostavljenost in dolgodobni kumulativni škodljivi učinki tako onemogočajo določitev PEC s standardnimi modeli ali eksperimentalnimi metodami. Zato je potrebno izvesti oceno PBT za vse snovi, tudi učinkovine, ki so dovolj lipofilne (log Kow > 4,5), da se lahko akumulirajo v okolju. Dokončna ocena PBT pa se nato izvede skladno z metodologijo, zapisano v smernicah REACH za oceno PBT (13).

9 SKLEP

Cilj prenove smernic o oceni tveganja za okolje za humana zdravila je zagotoviti bolj dosleden in celovit pristop k oceni tveganja za okolje. Ne smemo pozabiti, da se za nekatera zdravila zahteva ocena tveganja še po drugih smernicah. Tako se zdravila, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO), ocenjuje skladno z Oceno tveganja za okolje za humana zdravila, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (Modul 1.6.2) (14). Za radiodiagnostične in radioterapevtske medicinske snovi je potrebno upoštevati dodatne zahteve glede emisijskih standardov za sevanje, določene v Direktivi o določitvi temeljnih varnostnih standardov za varstvo pred nevarnostmi zaradi ionizirajočega sevanja (15). S prenovo trenutno veljavnih smernic (16) so uvedli pristop odločitvenega drevesa, ki nazorno prikazuje, za katere učinkovine se zahteva večji obseg testiranja in ocenjevanja tveganja. Pri tem so še posebej pomembne mejne vrednosti, ki so v prenovljenih smernicah bolj jasno definirane. Še vedno se ohranja mejna vrednost 0,01 mg/L za predvidene koncentracije v okolju za površinsko vodo (PECsw), pod katero nadaljnja ocena tveganja za večino učinkovin ni potrebna. Izjema so tiste, ki lahko negativno vplivajo na organizme v okolju tudi pod to mejo (npr. antibiotiki, kemični motilci endokrinega sistema). Za slednje prenovljene smernice jasno definirajo način ocenjevanja tveganja. Dopolnjen je tudi kriterij za pripravo ocene tveganja za prst. V trenutni smernici je ocena tveganja za prst zahtevana, če je Koc v mulju čistilne naprave > 10.000 L/kg. Vendar pa so lahko snovi z nižjo adsorpcijsko afiniteto kljub temu prisotne v blatu v visokih koncentracijah, če je njihov izpust v okolje velik. Zato prenovljene smernice kot kriterij za pripravo ocene tveganja za prst vpeljujejo tudi PECsw, ki odraža količino izpuščene snovi v okolje. Prenovljene smernice tudi bolj jasno definirajo način izračuna predvidene koncentracije v okolju za vsak del okolja posebej (površinske vode, podtalnica, čistilna naprava, prst, sediment, sekundarna zastrupitev). Ponujajo tudi orodja za izpopolnitev ocene izpostavljenosti ter omogočajo vpeljavo ukrepov za zmanjšanje tveganja (stopnja B), če ocena stopnje A pokaže, da tveganje ni obvladljivo. Dvostopenjski pristop k ocenjevanju zmanjšuje tudi administrativno breme, saj se poglobljena ocena zahteva le za učinkovine, za katere se z osnovnimi izračuni ne dokaže varnosti uporabe. Poleg tega prenovljene smernice predpisujejo izvedbo ocene PBT skladno z metodologijo, zapisano v smernicah REACH za oceno PBT (13), s čimer zagotavljajo harmoniziran pristop k oceni PBT. Hkrati smernice spodbujajo izmenjavo obstoječih podatkov o spojini oz. učinkovini. Vsi ti ukrepi imajo tudi ugodne ekonomske učinke ter hkrati zmanjšujejo nepotrebna testiranja na živalih.

10 LITERATURA

1. *The Pharmaceutical Industry in Figures, Kay Data 2018. EFPIA [Internet]. [Cited 2019 Avgust 10]. Available from: https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf*
2. *Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquat Toxicol. 2006 Jun;76(2):122-59.*
3. *Isidori M, Lavorgna M, Russo C, Kundi M, Žegura B, Novak M, et al. Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain. Environ Pollut. 2016 Dec;219:275-87.*
4. *Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. Sci total environ, 2013 Jan; 447:345-60.*

5. *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (draft). EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1.*
6. *Direktiva 2010/63/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 22. septembra 2010 o zaščiti živali, ki se uporabljajo v znanstvene namene. UL L 276, 33-79.*
7. *Uredba (ES) št. 1907/2006 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 18. decembra 2006 o registraciji, evalvaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (REACH). UL L 396, 1-849.*
8. *Uredba (EU) št. 528/2012 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 22. maja 2012 o dostopnosti na trgu in uporabi biocidnih proizvodov. UL L 167, 1-123.*
9. *Martín J, Camacho-Muñoz D, Santos JL, Aparicio I, Alonso E. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. J. Hazard. Mater. 2012 Nov;40:239-40.*
10. *Martín J, Santos JL, Aparicio I, Alonso E. Pharmaceutically active compounds in sludge stabilization treatments: anaerobic and aerobic digestion, wastewater stabilization ponds and composting. Sci Total Environ, 2015 Jan;97:503-4.*
11. *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. EMA/CVMP/ERA, 2005.*
12. *Technical guidance for deriving environmental quality standards. European comission, 2017.*
13. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.11: PBT Assessment. Version 3.0. European Chemicals Agency, 2017.*
14. *Environmental risk assessments for medicinal products containing, or consisting of, genetically modified organisms (GMOs). European medicines agency, 2006; EMEA/CHMP/473191/06 - Corr.*
15. *Direktiva Sveta 2013/59/Euratom z dne 5. decembra 2013 o določitvi temeljnih varnostnih standardov za varstvo pred nevarnostmi zaradi ionizirajočega sevanja in o razveljavitvi direktiv 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom in 2003/1 2013; UL L 13, 1-73.*
16. *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. s.l. : European medicines agency, 2006; EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2.*

BRACCO

LIFE FROM INSIDE

mark medical™
empowering healthcare.

UPORABA KONOPLJE PRI ZDRAVLJENJU KOŽNIH BOLEZNI

CANNABIS USE FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

AVTOR / AUTHOR:
Marjeta ZAGOŽEN, mag. inž. agr.[1]
izr. prof. dr. Andreja ČERENAK, univ. dipl. biol.[1]
prof. dr. Samo KREFT, mag. farm.[2]

[1] *Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije, Cesta Žalskega tabora 2, 3310 Žalec*
[2] *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: marjeta.zagozen@ihps.si

POVZETEK

Uporaba navadne konoplje (*Cannabis sativa* L.) v medicinske namene postaja vedno bolj pomembna. Znanstvena literatura s področja dermatologije navaja ugodne farmakološke učinke kanabinoidov na prekomerno izločanje sebuma, eriteme, srbečico, sklerodermijo, atopijski dermatitis, psoriazo, rane in kožni rak. V članku podrobneje obravnavamo vlogo kanabinoidov pri zdravljenju omenjenih bolezni.

KLJUČNE BESEDE:
Cannabis sativa, kanabinoidi, konoplja, koža, kožne bolezni

ABSTRACT

Hemp (*Cannabis sativa* L.) use is becoming increasingly important in medicine. Scientific literature in the area of dermatology presents positive pharmacological effects of cannabinoids in over-secretion of sebum, erythema, pruritus, scleroderma, atopic dermatitis, psoriasis, wonds and skin cancer. The role of cannabinoids in the treatment of the aforementioned diseases is reviewed in the article.

KEY WORDS:
Cannabis sativa, cannabinoids, hemp, skin, skin diseases

1 UVOD

Navadna konoplja (*Cannabis sativa* L.) je rastlina z dolgo zgodovino uporabe, ki so jo tradicionalno gojili že pred več tisoč leti. Uporabljamo jo tako v prehrani, gradbeništvu, kmetijstvu, pri izdelavi prediva, v kozmetiki in tudi v farmaciji. Pred prepovedjo so konopljo uporabljali predvsem za pridobivanje vlaken za izdelavo platna, vrvi ter za stiskanje olja iz semen. Leta 1937 so v Ameriki uporabo konoplje prepovedali, čemur so sledile tudi druge zahodnoevropske države, predvsem zaradi potencialne zlorabe psihoaktivnih učinkov THC (delta-9-tetrahidrokanabinola), saj sta se v prvi polovici 20. stoletja med mladimi zelo povečala uporaba hašiša ter kajenje marihuane (1).

Prve natančnejše medicinske raziskave o zdravilnih učinkih konoplje segajo v leto 1832 (2). Človek ima v telesu endokanabinoidni sistem, s katerim lahko razložimo farmakološke učinke konoplje (3). Endokanabinoidni sistem med drugim sestavljajo endokanabinoidi, encimi, ki so vključeni v metabolizem in druge biosintezne procese, ter receptorji, na katere se vežejo kanabinoidi (4). Najbolj znana sta receptorja CB_1 in CB_2. CB_1 je v koži prisoten predvsem v živčevju, CB_2 pa se nahaja tudi v keratinocitih, diferenciranih epitelnih celicah in lasnih foliklih. V splošnem se CB_2 večinoma nahaja v tkivih, ki niso nevronska (5). Receptorji CB_1 in CB_2 se nahajajo tako v zdravem kot v patološko spremenjenem tkivu (3) in nanje se vežejo tako fitokanabinoidi kot tudi endokanabinoidi in sintezni kanabinoidi (2).

Do danes poznamo okrog 100 različnih fitokanabinoidov. Glede na izvor jih razdelimo v tri skupine: endogene, fitokanabinoide in sintezne kanabinoide. Endokanabinoidi nastajajo v našem telesu. Najbolj znana sta 2-arahidonoil-glicerol (2-AG) in anandamid (AEA). Proteini, ki uravnavajo proizvodnjo in razgradnjo endokanabinoidov skupaj s kanabinoidnimi receptorji, tvorijo endokanabinoidni sistem. Fitokanabinoda THC in kanabidiol (CBD) najdemo v konoplji, sintezni kanabinoidi pa so pridobljeni sintezno in po kemijskih ter strukturnih lastnostih podobni endokanabinoidom in fitokanabinoidom. Najpogostejši sintezni kanabinoidi so WIN-55,212-2, JHW-133, (R)-metanandamid (MET) in CP 55,940 (6).

Najbolj poznana in raziskana fitokanabinoida sta CBD in THC, pri čemer ima THC psihoaktivne učinke. CBD ima antikonvulzivne, protivnetne, antipsihotične in antioksidativne lastnosti, THC pa pozitivno vpliva na povečanje apetita, zmanjšuje bolečino, vpliva na spastičnost, je nevroprotektiv in ima protivnetni učinek (7). Danes v raziskave vse bolj vključujejo tudi kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG). CBC ima protivnetni in proapoptozni učinek, deluje protiglivno ter proti *Staphylococcus aureus* (8, 9). CBG so dokazali šibko protibakterijsko, antioksidativno in protivnetno delovanje *in vitro* (9) ter protitumorno delovanje na mišjih modelih (10).

Poleg kanabinoidov vsebuje konoplja tudi druge sekundarne metabolite, kot so terpeni, flavonoidi, steroidi, alkaloidi in lignani (11).

Konoplja pozitivno deluje tudi na nekatere dermatološke bolezni, saj je kožni endokanabinoidni sistem vključen v proces regulacije proliferacije in diferenciacije celic ter vnetnih procesov (2, 4).

2 VLOGA SPOJIN IZ KONOPLJE V DERMATOLOGIJI

Poleg receptorjev CB_1 in CB_2 so v koži prisotni še drugi receptorji, pomembni za uravnavanje delovanja endokanabinoidnega sistema, npr. TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) in serotoninski receptor 5-HT (2). TRPV1 je prisoten predvsem v keratinocitih in celicah gladkih mišic, medtem ko ga v dermalnih fibroblastih in povrhnjici ni. Aktivacija receptorja TRPV1 inhibira sintezo lipidov v keratinocitih. Pri obsevanju z UV-svetlobo lahko pride do vnetnega odziva v keratinocitih, saj se aktivira receptor TRPV1, ki preko z UV-svetlobo inducirane matrične metaloproteinaze sproži nastanek vnetnih citokinov v keratinocitih. Endokanabinoid anandamid preko vezave na receptor TRPV1 povzroči apoptozo v melanocitih. Receptor gama, aktiviran s proliferatorjem peroksisomov (PPARγ), je prisoten v melanocitih, keratinocitih in fibroblastih in ima pomembno vlogo pri sintezi lipidov. Njegovo direktno aktivacijo povzroča N-palmitoil-etanolamid (PEA). Učinek na PPARγ pojasni antifibrotično delovanje kanabinoidov, kot je AEA. Prav tako inhibira proliferacijo celic T ter povzroča apopotozo celic B. Agonisti tega receptorja so v mišjih modelih zmanjšali vnetje in preprečili fibrozo (2). Imunski sistem kože je močno povezan z endokanabinoidnim sistemom (2). V znanstveni literaturi različni avtorji obravnavajo vpliv endokanabinoidnega sistema v koži ter kanabinoidov na zdravljenje kožnega eritema, psoriaze, kožnega raka, sistemske skleroze, srbečice, atopijskega dermatitisa in celjenja ran. V nadaljevanju tega preglednega članka bomo vpliv na te bolezni tudi povzeli.

2.1 SEBUM

Sebum, ki ga izločajo žleze lojnice, je sestavljen iz lipidov in ščiti kožo pred mikrobi, ima antioksidativne lastnosti ter preprečuje vnetje (14). Na prekomerno izločanje sebuma tako pri ženskah kot pri moških vplivajo hormoni (testosteron, progesteron, prolaktin, kortizol, rastni hormon, inzulin, adrenalin ...). Najpogosteje se prekomerno izločanje sebuma pojavi v puberteti, pogosto pa je povezano tudi s psihološkimi težavami. Prekomerno izločanje sebuma je namreč pogosto povezano z nastankom aken (14).

Ali in Akhtar sta v slepi in primerjalni raziskavi proučevala vpliv kreme s 3-odstotnim ekstraktom semen konoplje na prekomerno izločanja sebuma in zdravljenje kožnega eritema. Uporaba kreme dvakrat na dan 12 tednov je pri 11 prostovoljcih statistično značilno zmanjšala izločanje sebuma na obrazu in kožni eritem. Študija je pokazala, da fenolne snovi, ki se nahajajo v izvlečku semen konoplje, delujejo antioksidativno ter inhibirajo encim 5-α-reduktazo, ki je odgovoren za pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron, ki aktivira izločanje kožnega sebuma (15).

2.2 PSORIAZA

Psoriaza ali luskavica je kronična bolezen kože, ki povzroča hiperkeratozna območja, predvsem na lasišču, komolcih, kolenih in zadnjici. Bolezen je povezana z vnetjem, epidermalno hiperplazijo, disregulacijo keratinocitov in hipervaskularnostjo v koži. Mehanizem te bolezni še ni popolnoma

raziskan, znano pa je, da pri njenem nastanku sodelujejo imunske celice, kot so dendritične celice in limfocit Th1 in Th17, ter keratinociti. Psoriaza se pojavlja v blagi do srednji obliki, ki jo zdravimo dermalno in s fototerapijo, medtem ko je pri hujši obliki potrebno sistemsko zdravljenje (3).
Uporaba kanabinoidov pri zdravljenju psoriaze je povezana z njihovimi protivnetnimi in protiangiogenimi učinki. V raziskavah so pokazali, da sintezni kanabinoid JWH-133 s svojim protiangiogenim učinkom zmanjša ekspresijo angiogenih dejavnikov. Kanabinoidi pri vnetju pomagajo tako, da povzročijo apoptozni učinek na imunske celice, zmanjšajo celično proliferacijo, kontrolirajo proizvodnjo citokinov ter indukcijo regulatornih celic T. Imajo tudi nadzor nad proliferacijo in diferenciacijo keratinocitov (3).

2.3 KOŽNI RAK

Melanom je huda oblika kožnega raka, ki nastane zaradi maligne transformacije melanocitov, ki so odgovorni za pigmentacijo kože in zaščito pred škodljivimi vplivi ultravijoličnega sevanja. Največja smrtnost zaradi melanoma se pojavlja v Evropi, Severni Ameriki in Avstraliji (2).
Ugotovili so, da celice melanoma izražajo kanabinoidne receptorje CB_1 in CB_2. Navajajo, da lahko sintezni agonisti (kanabinoidi) receptorjev CB_1 in CB_2 inhibirajo rast kožnega malignega tumorja pri miših s tem, da pride do apoptoze tumorskih celic (4). Endokanabinoidi in fitokanabinoidi povzročijo apoptozo in inhibicijo širjenja celic tumorja. Zmanjšajo pojavljanje proangiogenih mediatorjev in njihovih receptorjev, prav tako zmanjšajo vaskularno hiperplazijo (5). V nasprotju s to raziskavo pa so Hart in sod. ugotovili, da nekateri kanabinoidi povečajo proliferacijo tumorskih celic in s tem spodbujajo napredovanje rasti tumorja (16). Nekaj sinteznih kanabinoidov, fitokanabinoidov in endokanabinoidov v različnih študijah preizkušajo kot potencialna zdravila pri zdravljenju kožnega raka (2).
Blazques in sod. so proučevali celice melanoma pri miših in človeku. Ugotovili so, da so agonisti receptorjev CB_2 (THC, Win-55 in 212-2) preko apoptoze zmanjšali število celic melanoma in s tem inhibirali nadaljnji razvoj melanoma v miših. Melanom kot vrsta kožnega raka še vedno predstavlja zelo kompleksen izziv, saj kažejo pacienti z napredovalo obliko melanoma slab odziv na imunoterapijo na osnovi cepiva in kemoterapijo (17).

2.4 PRURITUS

Pruritus ali srbečica je povezana z neprijetnim občutkom, ki spodbudi željo po praskanju. Spremlja ga drgnjenje in praskanje na lokalnem ali pa na širšem območju. Srbečica lahko izvira direktno v koži ali pa se lahko razvije v centralnem živčnem sistemu preko hematogenih ali nevrogenih dejavnikov. Pogosto je srbečica pridružen simptom nekaterim metabolnim in endokrinim boleznim (bolezni ledvic, pomanjkanje železa), infekcijskim boleznim (HIV, AIDS, parazitoze), hematološkim, nevrološkim in psihosomatskim boleznim (18).
Pri poskusu na mačkah so po enomesečni uporabi kanabinoida PEA dokazali zmanjšan obseg pruritusa za 64 % (19). V raziskavi vpliva kanabinoidov na zdravljenje srbečice so ugotovili, da je pri 38,1 % pacientov, ki so tri tedne dvakrat na dan uporabljali kremo, ki je vsebovala kanabinoida AEA in PEA, občutek srbenja popolnoma izginil, pri 52,4 % pacientov pa se je srbečica občutno zmanjšala (20). Zmanjšanje srbečice, povzročene s histaminom, je povzročil tudi sintezni kanabinoid HU-210 (21).

2.5 SKLERODERMIJA

Sklerodermija ali sistemska skleroza je kronična avtoimunska motnja, pri kateri koža otrdi zaradi fibroze tkiva, kar lahko vodi tudi do poškodbe notranjih organov. Do bolezni privedejo trije glavni patološki procesi: porušen imunski odziv, ki spodbuja nastajanje protiteles, poškodbe mikrovaskularnih endotelijskih celic in disfunkcija fibroblastov, kar vodi v prekomerno kopičenje kolagena, fibrozo. Pri tem ima vzbujen endokanabinoidni sistem oz. endokanabinoidni receptorji, na katere se vežejo kanabinoidi, pozitiven učinek na celično diferenciacijo in apoptozo, angiogenezo (oživljenje) ter imunsko funkcijo. Sintezni kanabinoid WIN 55,212-2 je povzročil apoptozo patoloških fibroblastov brez negativnega učinka na zdrave fibroblaste (2).

2.6 ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis je pogosta kronična vnetna bolezen kože, ki vključuje genetske in imunološke spremembe. Pojav bolezni je povezan z motnjami v barierni funkciji kože ter povišano dovzetnostjo kože za alergene in draženje (22). Hude oblike bolezni zdravimo s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrina (3).
Preko receptorjev CB_1 in TRPV1 endokanabinoidi (predvsem AEA) tako *in vitro* kot *in vivo* povzročajo celično apoptozo ter zmanjšujejo rast keratinocitov pri človeku (3). Gaffal in sod. so v raziskavah na miših ugotovili, da ima THC kljub izbitim genom za receptorje CB_1 in CB_2 pri miših pozitiven vpliv na zmanjšanje vnetnega odziva, zato predvidevajo vključenost drugih receptorjev, kot so TRPA1, GPR55 ali PPAR (25).

Pulvirenti in sod. so v pilotnem poskusu proučevali učinkovitost mazila z 2-odstotno vsebnostjo adelmidrola (analog PEA). Študija je pokazala 80-odstotno izboljšanje pri zdravljenju atopijskega dermatitisa s tem, da se je pri pacientih zmanjšalo srbenje in nastajanje eritema. Protivnetni učinek sta pokazala tudi fitokanabinoid CBD in endokanabinoid PEA, ki se vežeta na receptorje CB_1 in TRPV1. PEA zmanjšuje tanjšanje kože ter srbenje (26).

2.7 CELJENJE RAN

Receptorji CB_2 so porazdeljeni po številnih celicah (limfociti, monociti, fibroblasti, keratinociti), ki sodelujejo pri procesu celjenja ran. Pri poskusu na miših so ugotovili, da agonisti receptorja CB_2 (kot je agonist Gp1a), zmanjšujejo vnetni učinek in fibrozo ter pospešijo epitelizacijo oz. zaprtje ran. Prav tako lahko preprečujejo nastanek brazgotine (27).

3 SKLEP

Endokanabinoidi in fitokanabinoidi izražajo pomembne učinke pri zdravljenju kožnih bolezni, kot so akne, psoriaza, kožni rak, srbečica, sistemska skleroza in atopijski dermatitis, saj preko delovanja na endokanabinoidne receptorje preprečujejo napredovanje bolezni, okužbe in vnetja. Delovanja endokanabinoidnega sistema še vedno ne poznamo v celoti, zato bodo v prihodnosti potrebne številne raziskave, tudi na področju dermatologije, ki bodo osnova za izbiro pravega terapevtskega pristopa. Ker so izdelki iz konoplje in izdelki s kanabinoidi trenutno v velikem porastu tako v farmacevtski kot kozmetični industriji, se moramo kot stroka zavedati regulatornih omejitev, predvsem pa med laično javnostjo širiti kakovostne informacije.

4 LITERATURA

1. *Kocjan Ačko D. Poljščine: pridelava in uporaba. Ljubljana: Kmečki glas; 2015. 187 s.*
2. *Del Rio C, Millan E, Garcia V, Apendino G, De Mesa J, Munoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. Biochem Pharmacol. 2018 Nov;175:122-133.*
3. *Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Adv Pharmacol. 2017 Jun;80:67-134.*
4. *Biro T, Toth BI, Hasko G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and terapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci. 2009 Oct;30(8):411-420.*
5. *Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin- possible target for future threapies in dermatology. Exp Dermat. 2009 Aug;18(8):669-679.*
6. *Eaglestone LRM, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP. Cannabinoids in dermatology: A scoping review. Dermatolo Online J. 2018 Jun;24(6): 1-17.*
7. *Bhattaacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winston-Brown T, Nosarti C, O' Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite Effects of Δ-9-tetrahiydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Phychopatholoy. Neuropsychopharmacology. 2010 Feb;35(3):764-774.*
8. *Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an anciant herb. Trends Pharmacol Sci. 2009 Oct;30(10):515-527.*
9. *Appendino G, Gibbson S, Giana A, PAgani A, Grassi G, Stavri M. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa : a structure-activity study. J Nat Prod. 2008 Aug;71(8):1427-1430.*
10. *Beak S, Kim YO, Kwag JS, Choi KE, Jung WY, Han D. S. Boron trifluoride etherate on silica- A modified Lewis acid reagent (VII). Antitumor activity of cannabigerol against human oral epitheloid carcinoma cells. Arch Pharm Res. 1998 Jun;21(3):353-356.*
11. *Janatova A, Frankova A, Tlustoš P, Hamouz K, Božik M, Klouček P. Yield and cannabinoids contents in different cannabis (Cannabis sativa L.) genotypes for medical use. Ind Crops Prod. 2018 Feb;112:363-367.*
12. *Booth JK, Bohlmann J. Terpenes in Cannabis sativa - From plant genome to humans. 2019 Jul;284:67-72.*
13. *Wilkinson JD, Williamson EM.. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. J Dermatol Sci. 2007 Feb;45(2):87-92.*
14. *Wojcik A, Budzisz E, Rotsztejn H. Skin surface lipids and their measurement. Post Dermatol Alergol. 2011 6:498-505.*
15. *Ali A, Akhtar N. The safety and efficiency of 3 % Cannabis seeds extract for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. J of Pharm Sci.. 2015 Jul;4: 1389-1395.*
16. *Hart S, Fischer OM, Ullrich A.. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor, Cancer Res. 2004 Mar;64(6):1943–1950.*
17. *Blazques C, Carracedo A, Barrado L. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. FASEB J. 2006 Dec; 20(14):2633-2635.*
18. *Grudmann S, Ständer S. Chrobic pruritus: clinic and treatment. Ann Dermatol. 2011 Feb;23:1-11.*
19. *Stander S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. Exp Dermatol. 2008 Mar;17:161–169.*
20. *Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. Acta Dermatovenerol Croat. 2005 Dec;13:97–103.*

21. *Singh D, Fisher J, Shagalov D, Varma A, Siegel DM. Dangerous plants in dermatology: Legal and controlled. Clin Dermatol. Mar;2018 26:399-419.*
22. *Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg Ji. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medication in adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2018 Dec;79(6):1028-1033.*
23. *Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment, Br J Dermatol. 2014 Jul;170:7–11.*
24. *Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et.al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2009 Aug;129(8): 1892–1908.*
25. *Gaffal E, Glodde N, Jakobs M, Bald T, Tuting T. Cannabinoid 1 receptors in keratinocytes attenuate fluorescein isothiocyanate-induced mouse atopic-like dermatitis, Exp Dermatol. 2014 Jun;23(6):401–406.*
26. *Pulvirenti N, Nasca MR, Micali G. Topical adelmidrol 2 % emulsion, a novel aliamide, in the treatment of mild atopic dermatitis in pediatric subjects: a pilot study. Acta Dermatovenerol Croat. 2007 May;15(2):80-3.*
27. *Wang LL, Zhao R, Li JY, et al. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. European J of Pharmacol. 2016 Sep;786:128-136.*

Včeraj, danes, jutri.

OSNOVNI CERTIFIKAT
Družini prijazno podjetje

TEVA | PLIVA | živeti življenje

Na osnovi **tradicije** in **kakovosti** pomagamo k **izboljšanju zdravja** in gradimo prihodnost z **razvojem inovativnih** zdravil.

Datum priprave informacije: oktober 2019. Pliva Ljubljana, d.o.o., Pot k Sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče, tel. 01 58 90 390, e-mail: info@tevasi.si, www.tevasi.si

SN/Rx/19/0038

PEPTIDI V KOZMETIKI – SMOTRNOST NJIHOVE UPORABE

PEPTIDES IN COSMETICS – RELEVANCE OF THEIR USE

AVTOR / AUTHOR:
asist. Maja Bjelošević, mag. ind. farm.
prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.
doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjam.gosenca.matjaz@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Kozmetologija je dandanes ena najhitreje razvijajočih se znanstvenih področij. Posledično postaja razvoj kozmetičnih izdelkov vedno bolj inovativen ter usmerjen k posamezniku in njegovim potrebam oz. željam. Tako se soočamo z novimi trendi, ki vključujejo kozmetične izdelke z dodano vrednostjo, ter skladno z miselnostjo o industriji »brez odpadkov« (*zero-waste*) spreminjajo dosedanje nakupovalne navade potrošnikov. V ta pristop nedvoumno sodijo kozmetični izdelki na osnovi bioloških makromolekul, vključno s peptidi. V prispevku so predstavljene prednosti peptidov kot kozmetično aktivnih sestavin, hkrati z izzivi, ki jih predstavljata razvoj in vrednotenje učinkovitosti tovrstnih izdelkov. Skozi prispevek želimo odgovoriti na vprašanje o smotrnosti uporabe peptidov v aktivni negi, torej o delovanju v globljih plasteh kože, ter hkrati pojasniti njihove učinke na površini kože.

KLJUČNE BESEDE:
aktivna nega kože, bioaktivni peptidi, kozmetični izdelki, proteini sirotke

ABSTRACT

Nowadays, cosmetology and cosmetic products are one of the fastest-growing scientific areas, increasingly focused towards individuals' needs and preferences. Thus, we are facing with new trends that include cosmetic products with added value plus a zero-waste mentality which is changing current consumers' habits. Cosmetic products based on biological macromolecules, including peptides, can indisputably be enclosed within this field, representing the scope of this article. In the following review, new trends in the field of cosmetic products with incorporated peptides as cosmetically active ingredients are pointed out. Moreover, benefits as well as challenges in terms of development and efficiency of such products are critically depicted. Throughout the contribution, authors want to answer the question regarding relevance of using peptides in the active care as well as their effects on the skin surface.

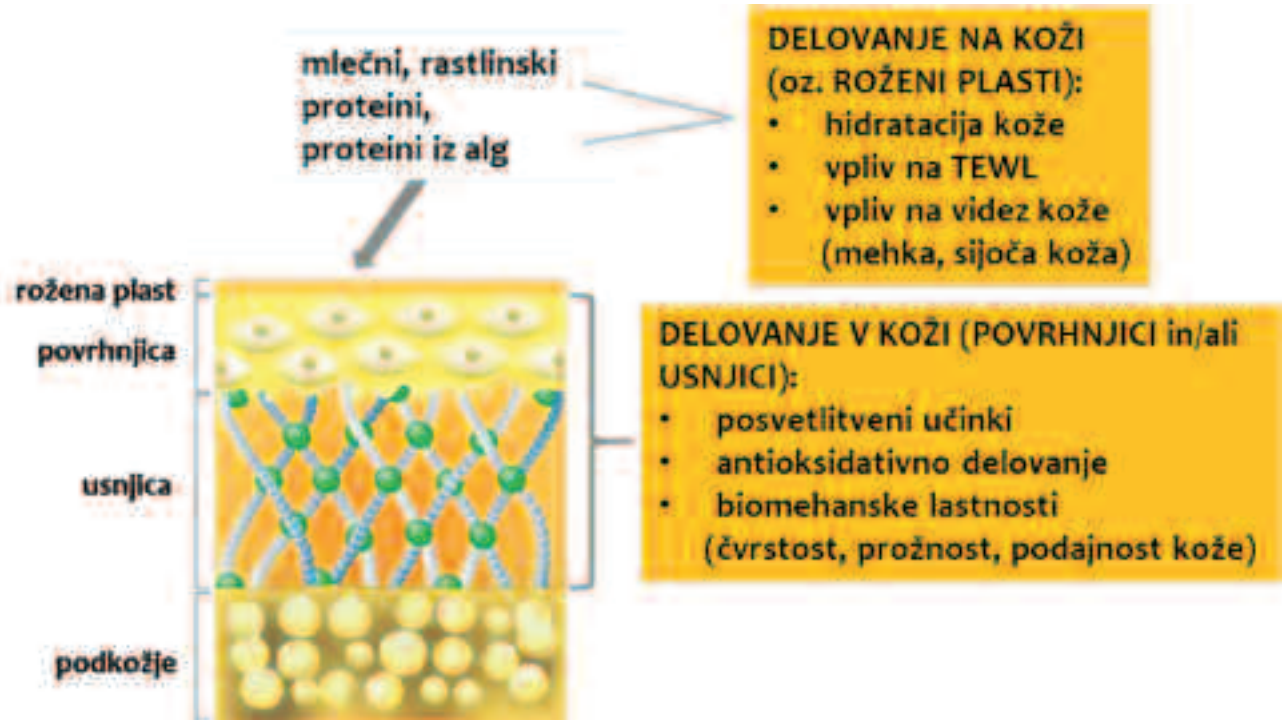
KEY WORDS:
active skin care, bioactive peptides, cosmetic products, whey proteins

1 UVOD

Kozmetična industrija se dandanes sooča s trendi, ki so vedno bolj usmerjeni k posamezniku in razvoju izdelkov z dodano vrednostjo. Tako smo priča razvoju kozmetičnih izdelkov (KI) z vgrajenimi biološkimi makromolekulami, kot so peptidi in proteini. Začetek uporabe peptidov in protei-

nov v kozmetične namene, predvsem za čiščenje in nego kože, sega že v obdobje pred našim štetjem. Znana je uporaba sojine moke za pripravo mask za obraz ali kameljega in oslovega mleka za čiščenje kože in las. V začetku prejšnjega stoletja so prvič, čeprav nevede, peptide v izvlečku kvasovk uporabili za zdravljenje ran, kar je postavilo temelje njihovi današnji uporabi v aktivni negi kože (1).

Kljub začetnim pomislekom o smotrnosti uporabe peptidov in proteinov v KI so se uveljavili kot pomembna skupina kozmetično aktivnih sestavin (KAS). Učinki peptidnih in proteinskih molekul na kožo so raznovrstni, od vlažilnih, protimikrobnih do antioksidativnih in so odvisni predvsem od mesta njihovega delovanja. Nekateri komercialno dostopni kozmetično aktivni peptidi in njihovi mehanizmi delovanja so predstavljeni v preglednici 1. Dilema o meji med KI in zdravilom (dermatikom) je na področju kozmetologije stalnica in se pri izdelkih z vgrajenimi biološkimi molekulami samo še poglobi. Po strogi definiciji KI namreč ne sme izkazovati biološkega učinka, zato se je v primeru uporabe bioloških molekul kot KAS uveljavila uporaba izraza »kozmecevtik«. Kozmecevtiki so KI, namenjeni aktivni negi kože in imajo izražene klinične učinke na kožo, vplivajo namreč tako na njeno strukturo kot biološke funkcije in torej niso namenjeni zgolj lepšanju zunanjega videza kože oz. ohranjanju le-te v dobrem stanju, kot to velja za običajne KI. KI z vgrajenimi peptidnimi in proteinskimi KAS podpirajo tiste mehanizme in celice v koži, ki so odgovorni za antioksidativno delovanje, posvetlitvene učinke ter spodbujanje imunske zaščite kože, istočasno pa nadomeščajo naravno prisotne proteine, za kar je zahtevana penetracija in delovanje v globljih, živih plasteh kože (slika 1) (2). Poleg kozmecevtikov pomemben segment predstavljajo KI z vgrajenimi peptidnimi in proteinskimi molekulami, ki so primarno namenjeni delovanju na površini kože oz. v metabolno neaktivni roženi plasti (slika 1). V tem primeru izkoriščamo njihovo sposobnost vezave in zadrževanja vode v vrhnjih plasteh kože zaradi nastanka filma na površini kože. Posledično se zmanjša transepidermalna izguba vode, tj. pasivna izguba vode skozi intaktno roženo plast, kar pripomore k videzu mehke in gladke kože. Peptidne in proteinske molekule za uporabo v KI so bodisi pridobljene z biotehnološkimi postopki ali pa so živalskega, rastlinskega (vključno z algami) in glivnega izvora.



Slika 1. Shematski prikaz mesta vezave peptidov oz. proteinov ter njihovi učinki v in na koži. Prirejeno po: https://www.ivforlife.com/8-key-vitamins-beautiful-skin-healthier/.

Figure 1. Schematic representation of peptides/proteins binding site and their effects in and on the skin. Adapted after: https://www.ivforlife.com/8-key-vitamins-beautiful-skin-healthier/.

Peptide in proteine glede na izvor in delovanje razdelimo v naslednji skupini (slika 1):

- *peptidi in proteini, ki strukturno in funkcijsko posnemajo delovanje proteinov, naravno prisotnih v koži in laseh (kolagen, elastin);*
- *peptidi in proteini, ki niso fiziološko prisotni v koži in laseh, in jih v KI vgrajujemo zaradi specifičnih učinkov na kožo in lase* (3).

Omenjena delitev je sicer ohlapna, a predstavlja dobro osnovo za razumevanje delovanja človeku lastnih proteinskih molekul v primerjavi s proteini oz. peptidi rastlinskega in živalskega izvora, predvsem s stališča mesta delovanja, torej na ali v koži.

2 PROBLEMATIKA DERMALNE ABSORPCIJE PEPTIDOV

Proteini so makromolekule, sestavljene iz zaporedja 100 do nekaj 1000 aminokislin (6), medtem ko so peptidi manjše molekule z do 100, po nekaterih definicijah pa celo zgolj do 20 aminokislinami. V kozmetiki najpogosteje uporabljamo peptide z do 7 aminokislinami, njihova molekulska masa pa praviloma ne presega 1000 Da (7, 8). Ustrezen obseg dermalne absorpcije KAS, natančneje prehod skozi kožno bariero, ki jo predstavlja predvsem rožena plast, je predpogoj za njihovo delovanje in posledično učinke v živih plasteh kože in je v prvi vrsti odvisen od fizikalno-kemijskih lastnosti KAS (9). Do penetracije v kožo lahko pride, če molekulska masa znaša manj kot 500 Da, porazdelitveni koeficient oktanol/voda je med 1 in 3, temperatura tališča pod 200 °C, topnost v vodi nad 1 mg/mL in molekula nima (preveč) polarnih centrov (2, 9).

Za biološke makromolekule sta problematični predvsem velikost in topnost. Tako ne preseneča, da na področju KI oz. kozmecevtikov večinoma uporabljajo peptide, katerih manjša molekulska masa pogojuje tudi optimalnejše lastnosti glede topnosti. V tem okviru je najbolj razširjen pristop uporaba hidroliziranih proteinov, pri čemer s hidrolizo peptidne vezi nastane več peptidnih fragmentov manjših molekulskih mas, ki lažje prehajajo skozi roženo plast kože

Preglednica 1. *Pregled nekaterih komercialno dostopnih kozmetično aktivnih peptidov in njihovih mehanizmom delovanja (4, 5).*
Table 1. *Overview of some commercially available cosmetically active peptides and their mechanism of action (4, 5).*

Peptid	Mehanizem delovanja	Podjetje
Tripeptid-2	Stimulacija ECM preko inhibicije metaloproteinaze	Atrium Biotechnologies
Tripeptid-1	Stimulacija ECM preko rastnega faktorja	Atrium Biotechnologies
Acetilpeptid-1	Stimulacija melanina preko regulacije melanocit-stimulirajočega hormona	Atrium Biotechnologies
Nonapeptid-1	Inhibicija tirozinaze	Atrium Biotechnologies
Palmitoil heksapeptid-6	Obnova kožne strukture	Grant Industries
Oligopeptid-10	Zaščita strukturne integritete kože	Grant Industries
Tripeptid-1	Inhibicija glikacije kolagena	Lipotec
Tripeptid-10 citrulin	Tvorba kolagenskih vlaken	Lipotec
Acetiltetrapeptid-5	Zmanjšanje edema preko inhibicije encima angiotenzin konvertaze	Lipotec
Heksapeptid-10	Stimulacija proliferacije celic	Lipotec
Palmitoil tripeptid-5	Stimulacija sinteze kolagena	Pentapharm
Oligopeptid-20	Inhibitor metaloproteinaz	Pentapharm
GHK-baker	Zdravljenje ran	Procyte
Palmitoil oligopeptid	Sinteza kolagena	Sederma
Palmitoil tetrapeptid-7	Elastičnost kože preko redukcije delovanja IL-6	Sederma
Palmitoil pentapeptid-3	Stimulacija sinteze kolagena	Sederma
Palmitoil oligopeptid	Stimulacija sinteze kolagena in hialuronske kisline	Sederma

(10, 11). Naslednji pristop je kemijska modifikacija peptidnih molekul, kot na primer tvorba konjugatov z maščobnimi kislinami za povečanje lipofilnosti, in posledično je večja penetracija (npr. palmitoil oligopeptid in acetil heksapeptid-3) (12). Prav tako so dokazali, da lahko s silikonizacijo ali tvorbo kvarternih amonijevih soli dosežemo prehod peptidnih fragmentov z molekulsko maso do 2200 Da (3). Prehod skozi kožno bariero je pri zreli in suhi koži v povprečju lažji, saj so za ti stanji značilne tanjše plasti kože in prisotnost t. i. mikropoškodb (2). S tega vidika je ugodno, da so KI z vgrajenimi peptidi primarno namenjeni ravno za podporo in nego teh stanj kože.

3 BIOAKTIVNI PEPTIDI – ANALOGI KOLAGENA IN ELASTINA

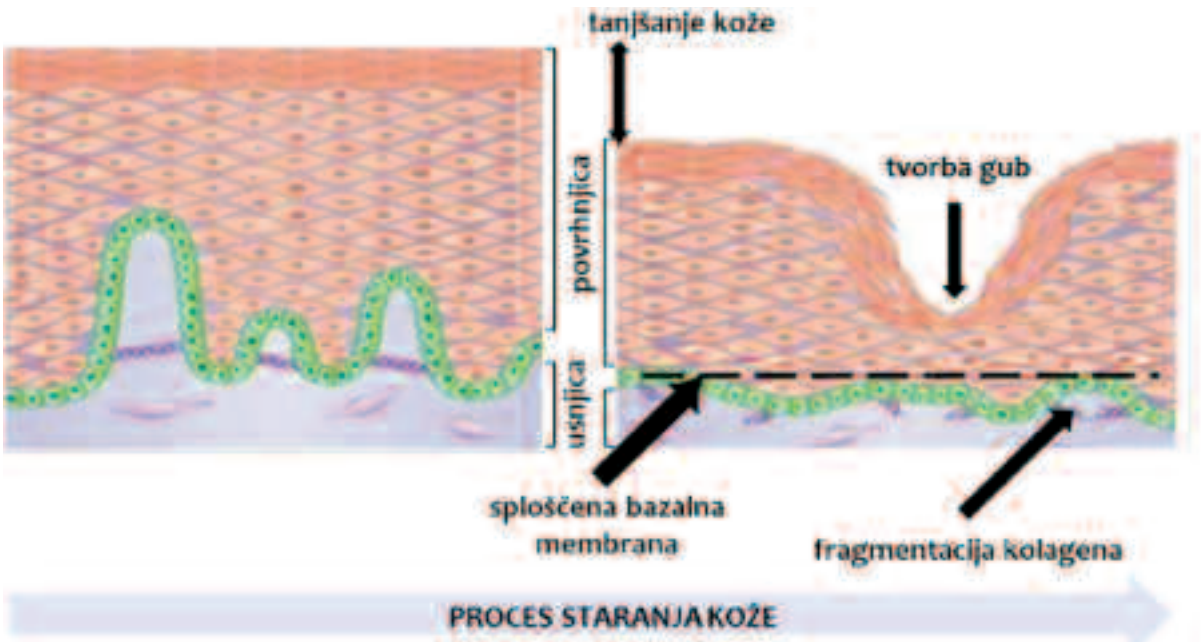
3.1 SPREMEMBE V ZRELI KOŽI

Koža se z leti spreminja, zunanji videz pa je tesno povezan z njeno specifično strukturo. Ker predstavlja primarno bariero med okoljem in notranjostjo organizma, prve znake staranja navadno najprej opazimo na koži. Vidne spremembe, značilne za zrelo kožo, kot so: groba/hrapava, suha, bledikava in ohlapna koža z bolj ali manj izrazitimi gubami in pigmentnimi lisami, so tesno povezane s strukturnimi in funkcijskimi spremembami, in sicer tanjšimi plastmi kože, povečano prepustnostjo, upočasnjenim celjenjem ran, pogostejšimi vnetji in povečano nagnjenostjo za nastanek kožnega raka. Naštete spremembe so skupek intrinzičnega (kronološkega) staranja kot naravnega procesa ter ekstrinzičnega staranja, kjer govorimo o pospešenem staranju zaradi izpostavljenosti kože zunanjim dejavnikom, predvsem ultravijoličnemu (UV) sevanju (od tu izraz fotostaranje kože) (13).

Staranje zajame vse plasti kože. Spremenijo se tekstura, navlaženost in barva povrhnjice (epidermisa), z napredujočim staranjem pa se izrazijo predvsem spremembe strukturne urejenosti spodaj ležeče usnjice (dermisa). Posledično postane koža neelastična, ohlapna, z vedno bolj izrazitimi gubami. Vezivno tkivo usnjice, ki daje koži osnovno strukturo in ustrezne mehanske lastnosti, v grobem tvorijo fibroblasti, obdani z zunajceličnim ogrodjem, ki ga tvori gosta mreža kolagenskih in elastinskih vlaken v glikoproteinskem gelu. Kolagen, družina proteinov z značilno strukturo trojne vijačnice, je med tremi najbolj zastopanimi proteini našega telesa in tudi usnjice. Kolagenska vlakna so sestavljena zlasti iz kolagena tipa I (80–85 %), ki je odgovoren za veliko natezno moč kože in s tem njeno čvrstost ter je tako ključen v procesu staranja, tipa III (10–15 %), ki prispeva k podajnosti kože, ter v manjšem deležu iz kolagena tipa V, ki skupaj z elastinskimi vlakni zagotavlja povrnitev kože v izhodiščno stanje po vsakem njenem premiku, raztezku. Strukturne in funkcionalne spremembe v procesu (foto)staranja so posledica številnih vzajemnih mehanizmov, ki vodijo do porušenega ravnotežja med sintezo in razgradnjo peptidov zunajceličnega ogrodja, kar se izrazi v vidnih znakih staranja (izrazite kožne linije in gube, povešena, mlahava koža). Na eni strani se zaradi zmanjšanega števila fibroblastov in zmanjšanja njihove metabolne aktivnosti zmanjša sinteza sestavin zunajceličnega ogrodja, zlasti kolagena. Značilno upade razmerje med kolagenoma tipa I in III. Zaradi upada kolagena tipa IV oz. VII v bazalni membrani med povrhnjico in usnjico ta postane sploščena, kar oslabi njeno mehansko stabilnost in dodatno prispeva k nastanku gub (slika 2). Po drugi strani se poveča razgradnja zunajceličnega ogrodja, zlasti po dolgotrajnem ali ponavljajočem se izpostavljanju UV-sevanju (4, 14). Kapaciteta sistema antioksidantov v koži se izčrpa, presežek znotrajceličnih reaktivnih kisikovih spojin povzroča nenadzorovane reakcije oksidacije DNA, proteinov in drugih sestavin kože oz. aktivira signalne poti, ki vodijo v povečano izražanje metaloproteinaz, skupine Zn^{2+} vsebujočih proteolitičnih encimov, ki razgrajujejo proteine zunajceličnega ogrodja usnjice (15). Trodimenzionalna mreža vezivnih vlaken oslabi: kolagenska vlakna fragmentirajo, postajajo debelejša, bolj topna ter se začnejo združevati v nestrukturirane vrvičaste skupke. Prav tako se začnejo kopičiti odebeljena elastinska vlakna. Hkrati značilno upade tudi količina glikozaminoglikanov, zlasti hialuronske kisline, ki sicer vezana na kolagenska in elastinska vlakna zaradi velike sposobnost za vezavo vode (njen volumen se lahko poveča celo do tisočkrat) daje ustrezen volumen usnjice in pripomore k videzu prožne, voljne, mladostne kože (14).

Zato se ob ostalih pristopih (npr. uporabi antioksidantov, retinoidov, polihidroksi kislin, hialuronske kisline …) na področju aktivne nege (foto)starane kože vedno bolj uveljavljajo tudi peptidi in proteini, ki strukturno in funkcijsko posnemajo delovanje naravno prisotnih proteinov, zlasti kolagena in elastina.

Vedenje o delovanju peptidov kot KAS je v veliki meri doprinos raziskav celjenja ran, kjer so že v 30. letih prejšnjega stoletja opazili, da se rane hitreje celijo po nanosu ekstrakta fermentiranih kvasovk. Z razvojem znanosti so identificirali in potrdili, da so za to odgovorni krajši peptidi, ki spodbujajo angiogenezo in nastanek granulacijskega tkiva ter tudi sintezo kolagena (16). V letu 1973 so razvili prvi sintezni peptid



Slika 2. Značilne spremembe kože v procesu staranja. Prirejeno po: https://www.ascpskincare.com/content/members/Peptides_and_how_they_work.pdf.
Figure 2. Distinctive alternations during skin aging. Adopted from: https://www.ascpskincare.com/content/members/Peptides_and_how_they_work.pdf.

za uporabo v KI, in sicer kompleks tripeptida glicil-histidil-lizin z bakrom, nato pa je na začetku 21. stoletja sledil preboj s palmitoil pentapeptidom 4, ki je odprl vrata drugim kratkoverižnim, stabilnim sinteznim peptidom (2). Govorimo o t. i. bioaktivnih peptidih, ki se vpletajo v fiziološke procese oz. signalne poti med celicami in tako izboljšajo stanje kože (15, 17).

Bioaktivne peptide glede na mehanizem delovanja razdelimo v tri skupine, in sicer: ***(i)*** peptide kot signalne molekule, ***(ii)*** peptide kot prenašalce ter ***(iii)*** peptide, ki zavirajo sproščanje živčnih prenašalcev (2, 17).

3.2 PEPTIDI KOT SIGNALNE MOLEKULE

Za ***peptide kot signalne molekule*** je značilno, da vplivajo na signalne poti celičnih procesov, značilnih za staranje. Spodbudijo sintezo ogrodnih proteinov, predvsem kolagena, v določeni meri tudi elastina. Hkrati se poveča proliferacija ostalih glikoproteinov usnjice (glikozaminoglikanov oz. proteoglikanov in fibronektina). Povečana sinteza kolagenskih in elastinskih vlaken ter glikoproteinov omogoča nastanek strukturiranega zunajceličnega ogrodja, kar pripomore k videzu mlajše, bolj čvrste kože (5). Aktivacija in proliferacija fibroblastov (in s tem povečana sinteza ogrodnih proteinov) je odziv na peptidne fragmente elastina in kolagena, t. i. matrikine, ki nastanejo po razgradnji zunajceličnega ogrodja (4). Primer signalnega peptida je peptidni fragment elastina, heksapeptid valil-glicil-valil-alanil-prolil-glicin (VGVAPG), ki spodbuja sintezo kolagena in hkrati zavira sintezo elastina. Deluje kemotaktično na fibroblaste, kjer se veže na membranske receptorje. Z namenom povečane penetracije v kožo uporabljamo ester s palmitinsko kislino (palmitoil oligopeptid) (17, 18). Naslednji primer je pentapeptid z aminokislinskim zaporedjem lizil-treonil-treonil-lizil-serin (KTTKS oz. derivat s palmitinsko kislino Matrixyl®), z zaporedjem, značilnim za prokolagen tipa I. Spodbudi nastajanje proteinov zunajceličnega ogrodja, zlasti kolagena tipov I in II ter fibronektina (2). Določeni signalni proteini delujejo po drugih mehanizmih, npr. derivat tripeptida lizin-fenilalanin-lizin s *trans* obliko oleinske kisline, ki je ključna za to, da spojina zavira delovanje kolagenaz, medtem ko je peptidna domena ključna za aktivacijo transformirajočega rastnega dejavnika β (TGF-β) (18).

3.3 PEPTIDI KOT PRENAŠALCI

Peptidi kot prenašalci omogočajo prenos in stabilizacijo oligoelementov, kot sta baker in mangan, potrebnih za ce-

ljenje in potek encimskih reakcij v kožnih celicah. Zlasti je pomembna njihova vloga za prenos bakra, ki ima pomembno vlogo pri celjenju ran in je kofaktor encimov lizil oksidaze, tirozinaze, superoksid dismutaze ter citokrom C-oksidaze, ki so ključni encimi pri sintezi kolagena in elastina, melanogenezi in endogenemu antioksidativnemu delovanju (18). Primer takšnega peptida je tripeptid glicil-histidil-lizin (GHK), ki tvori kompleks GHK-baker (lamin®). Je eden izmed najbolj proučevanih peptidov, zaporedje GHK je namreč značilno za proteine zunajceličnega ogrodja (npr. alfa verige kolagena), iz katerih se sprosti v primeru poškodb ali vnetja in podpira proces celjenja. Spodbuja razgradnjo velikih agregatov kolagena v brazgotinah, sintezo proteinov zunajceličnega ogrodja ter rast in migracijo celic, protivnetne in antioksidativne odzive in pravzaprav deluje kot signalni peptid. Načeloma velja, da je najbolj učinkovit v vlogi spodbujanja privzema bakra v celice, in sicer preko aktivacije omenjenih encimov, spodbujanja sinteza kolagena tipa I, proteoglikanov in glikozaminoglikanov ter povečanja aktivnosti tkivnih zaviralcev metaloproteinaz 1 in 2, kar prispeva k preoblikovanju strukture usnjice. Sposobnost kompleksa baker-GHK, da izboljša čvrstost in teksturo (foto)starane kože ter hkrati zmanjša obrazne gube in linije ter hiperpigmentacijo kože, so potrdili tako *in vitro* kot v kliničnih raziskavah (2, 5).

3.4 PEPTIDI, KI ZAVIRAJO SPROŠČANJE ŽIVČNIH PRENAŠALCEV

Preprečevanje krčenja oz. relaksacija mišic je še eden izmed pristopov za zmanjšanje finih linij kože in globokih gub. ***Peptidi, ki zavirajo sproščanje živčnih prenašalcev***, posnemajo delovanje botulina, in sicer zavirajo sproščanje živčnega prenašalca v živčno-mišičnem stiku, s pomembno razliko, da delujejo po dermalnem nanosu in jih ni potrebno injicirati. Krčenje mišic zaradi sproščanja acetilholina in vezave na receptorje mišične celice nastopi po fuziji veziklov acetilholina s presinaptično membrano. Slednje vodi v spremembo membranskega potenciala in vdor Ca^{2+} ionov, začetek kaskade s fuzijo veziklov pa regulira kompleks proteinov SNARE (receptorski proteini SNAP na veziklu in membrani skupaj s sinataksinom). Sintezne peptidne molekule zavirajo nastanek proteinskega kompleksa in s tem sproščanje nevrotransmiterja oz. krčenje mišic. Poleg vidnega učinka mehčanja linij in zmanjšanja gub se zmanjša tudi hrapavost kože. V to skupino uvrščamo acetil heksapeptid 3 (Argireline®), ki oponaša aminokislinsko zaporedje proteina SNAP-25 (17, 19). V primeru s placebom kontrolirane raziskave, ki je potekala 30 dni na desetih prostovoljkah, je prišlo do bistvenega izboljšanja stanja gub in hrapavosti kože okrog oči po nanosu kreme (dvakrat dnevno) z vgrajenim acetil heksapeptidom. Potrdili so sinergistični učinek acetil heksapeptida 3 na zmanjšanje gub v kombinaciji s pentapeptidom-18 (Leuphasyl®), ki zavira sproščanje kateholaminov in tako posnema delovanje enkefalinov. Zanimiv primer sta tudi pentapeptid-3 (Vialox®) in tripeptid-3 (SYN®-AKE), oba antagonista acetiholinskega receptorja na postsinaptični membrani. Učinkovitost tripeptida-3 za mehčanje obraznih linij in gub zaradi relaksacije mišic so potrdili v več študijah, tako na živalskih modelih kot na prostovoljcih (5, 18).

4 MLEČNI PROTEINI

Že iz zgodovine poznamo uporabo mleka v kozmetične namene, predvsem za doseganje videza negovane in gladke kože. Proteini v mleku oz. kot stranski produkt predelave mlečnih izdelkov obsegajo zelo široko skupino. So pogosta sestavina KI za nego las in lasišča, kjer proteini s tvorbo filma hidratirajo las na površini, medtem ko manjši peptidni fragmenti vlažijo jedro lasu, saj penetrirajo v lasno sredico. Prav tako vplivajo na obnovo celic lasnih foliklov ter tako omejijo oz. preprečujejo prekomerno izpadanje las, posledično povečajo gostoto las ter njihovo debelino (zaradi hidratacije notranjih slojev lasu). Z uravnavanjem prekomernega izločanja sebuma preprečujejo tudi nastanek prhljaja. (3). Follicusan™ nemškega proizvajalca CLR je znan primer zaščitenih biološko aktivnih mlečnih proteinov za vgradnjo v KI (20).

Najobširnejšo skupino mlečnih proteinov predstavljajo kazeini. Znana je uporaba derivata s palmitinsko kislino v vlogi nosilca, ki izkazuje visoko sposobnost odstranjevanja nečistoč in ga uporabljamo v izdelkih za čiščenje kože in las. Zaradi inhibitornega učinka na bakterijske kolagenaze kazeini preprečujejo poškodbe dlesni, nastanek kariesa in zobne gnilobe ter so pomembna sestavina KI za ustno higieno (3).

Mlečni proteini učinkovito zavirajo iritacijo in izkazujejo sposobnost zmanjševanja rdečice kože preko delovanja na mediatorje vnetja. S tem pospešujejo obnovo kože po izpostavitvi zunanjim stresnim dejavnikom. Z inhibiranjem oz. uravnavanjem sinteze melanina v melanocitih (*in vitro* in *in*

vivo) vplivajo na pigmentacijo kože in izkazujejo posvetlitveni učinek. Mlečni proteini omejujejo tudi prezgodnje staranje kože, in sicer ugodno delujejo na debelino povrhnjice in stimulirajo celično komunikacijo med povrhnjico in usnjico. Tako izboljšajo teksturo kože, zaradi česar je smotrna uporaba v izdelkih proti staranju kože (3, 21).

4.1 SIROTKA IN PROTEINI SIROTKE

V skladu z idejo t. i. krožnega gospodarstva, kjer je cilj zagotoviti čim manj odpadkov, smo trenutno priča vse večji uporabi stranskega produkta predelave mleka – sirotke in proteinov sirotke za razvoj in izdelavo KI z dodano vrednostjo. Po predelavi mleka ima sirotka še vedno bogato proteinsko sestavo. Proteini sirotke so skupina topnih mlečnih proteinov, ki jih pridobimo z obarjanjem kazeinov z uravnavanjem pH mleka in obsegajo: β-laktoglobulin (48–58 %), α-laktalbumin (13–19 %), imunoglobuline (8–12 %), serumski albumin (5–6 %), laktoferin (2 %), laktoperoksidazo (0,5 %), glikomakropeptid (12–20 %), lizocim, laktofericin in citokine. Glede na delež proteinov tako ločimo več skupin sirotke, in sicer prašek sirotke z deležem proteinov do 15 %, koncentrat in izolat proteinov sirotke ter njuni hidrolizirani obliki, pri čemer slednji vsebujejo vsaj 80 % proteinov (12).

Če je bila do konca prejšnjega stoletja sirotka obravnavana kot odpadni material in je predstavljala veliko obremenitev za okolje, pa so napredki v tehnologijah separacije in čiščenja sirotki vrnili vrednost in uporabnost tako v prehrambne kot tudi kozmetične namene (22). Za kozmetične namene so uporabni neobdelani celotni proteini sirotke in tudi izolati hidroliziranih posameznih proteinov (22). Delež sirotke v formulaciji je odvisen od njene proteinske sestave oz. predvsem celokupnega deleža proteinov (23). Bioaktivni peptidi sirotke, pogosto v kombinaciji z vitamini, učinkovito spodbujajo sintezo kolagena in s tem preprečujejo oz. omejujejo učinke (foto)staranja kože, po podobnih mehanizmih, kot smo predstavili v *poglavju 3.2* (24, 25). Med posameznimi proteini sirotke je znana uporaba hidrolizirane oblike laktoferina. Gre za glikoprotein iz družine transferinov, z molekulsko maso 80 kDa, poznan tudi pod prvotnim imenom laktotransferin. Aminokislinska sestava laktoferina se razlikuje glede na izvor laktoferina, vendar načeloma velja, da ga tvori okrog 700 (690 do 703) aminokislin (26, 27). Delovanje laktoferina kot kozmetično aktivne sestavine obsega protimikrobno in protivnetno delovanje. Kot kelator železa, ki je esencialen element za rast in razmnoževanje bakterij, izkazuje bakteriostatične in baktericidne učinke (28, 29, 30). Hkrati laktoferin izkazuje visoko afiniteto do lipopolisaharidov, kar posledično vodi do razgradnje zunanje membrane po Gramu negativnih bakterij, obenem pa vstopa v interakcijo tudi s komponentami celične stene po Gramu pozitivnih bakterij (26, 27). Zaradi enakega delovanja, kot ga izkazujejo kazeini, je tudi laktoferin pogosto sestavina KI za ustno higieno (30). Tudi ostali proteini sirotke izkazujejo številne ugodne učinke. β-Laktoglobulin poleg protimikrobnega učinka deluje na imunski sistem, pri čemer z vplivom na proliferacijo, aktivacijo in migracijo imunskih celic krepi imunske odzive, medtem ko albumin predstavlja bogat vir esencialnih aminokislin, njegova uporaba pa je zelo široka in dobro poznana (22). Tako kot večina predstavljenih proteinov je albumin prisoten v KI za čiščenje kože oz. las ter vlaženje kože (31). Znana je tudi uporaba lepotilnih mask in dekorativne kozmetike s sirotko in njenimi proteini, zaradi naravnega izvora in visoke čistosti pa jih uporabljamo tudi v KI za novorojenčke in otroke (3, 23). Pomembni so tudi kot pomožne snovi v KI, saj izkazujejo številne funkcionalne lastnosti, kot so sposobnost vezave vode, stabilizacija pene, sposobnost emulgiranja in geliranja (32).

5 PROTEINI IZ ALG

Morje ima izredno bogato biološko diverziteto, ki obsega številne mikroorganizme, živalske in rastlinske organizme ter plankton. Med naštetimi so danes v znanstveno-raziskovalnem okolju na področju kozmetologije v ospredju predvsem alge. Delovanje peptidov alg oz. njihovih ekstraktov na kožo obsega posvetlitvene, luščilne, antibakterijske in antioksidativne učinke, vpliv na regeneracijo kože, proliferacijo melanocitov in diferenciacijo keratinocitov. Dodatno pa v KI delujejo kot zgoščevala (povečajo viskoznost) in vlažila (vežejo vodo). Tako jih najdemo v emulzijskih sistemih, hidrogelih, šamponih, obraznih maskah, milih, tonikih, KI za zaščito pred soncem ter KI proti staranju in celo v dekorativni kozmetiki (33). Peptidni hidrolizati iz alg rodu *Porphyra*, *Spirulina* sp. in *Chlorella* sp. imajo dokazano sposobnost zadrževanja vlage v koži in ugodno delujejo na barierno funkcijo kože, kar se kaže tudi v znižani vrednosti transepidermalne izgube vode. Podoben učinek imajo tudi na lase, ki jim povečajo sijaj in gladkost ter spodbujajo njihovo obnovo (34). Peptidi, izolirani iz ekstrakta zelenih, rjavih in modrih alg, preko stimulacije sinteze kolagena in diferenciacije keratinocitov ter zaviranja delovanja metalo-

proteinaz zmanjšujejo nastajanje gub, doprinesejo k čvrstosti in elastičnosti kože ter s tem omejijo staranje kože zaradi fizioloških in okoljskih dejavnikov. Z inhibicijo delovanja encima tirozinaze omejujejo sintezo melanina in s tem hiperpigmentacijo kože (35, 36).

6 RASTLINSKI PROTEINI

Zaradi omejevanja uporabe sestavin živalskega izvora hidrolizirane oblike rastlinskih proteinov pridobivajo vse večji pomen. Med proteini rastlinskega izvora v kozmetiki najdemo peptidne fragmente ovsa, pšenice, soje, jojobe, avokada, mandljev, konoplje in sezama ter številne druge (37). V splošnem peptidi rastlinskega izvora izboljšajo hidratacijo kože in las ter zmanjšajo transepidermalno izgubo vode skozi roženo plast.

Hidrolizirani *proteini ovsa* imajo zaradi svoje specifične aminokislinske sestave zelo izrazite vlažilne lastnosti in jih pogosto dodajajo balzamom za lase z namenom ohranja obstoječe strukture las in obnavljanja poškodovanih las. Ugodne učinke so potrdili tudi po nanosu na kožo, kjer je kombinacija ovsenih proteinov in beta-glukana zmanjšala iritacijo in vnetje kože (38).

Sojini proteini prav tako sodijo v sklop široko uporabljanih proteinov tako na področju farmacije kot kozmetologije, predvsem zaradi bogate proteinske sestave in vsebnosti izoflavonov. Soja v povprečju vsebuje kar 40 % proteinov in 20 % lipidov. Hidrolizirane oblike sojinih proteinov spodbujajo procese obnove kože in izboljšajo njene mehanske lastnosti. Preko inhibicije kožnih elastaz, ki so odgovorne za razgradnjo elastinskih vlaken v usnjici, izboljšajo čvrstost kože, izoflavoni pa z zadrževanjem vlage v koži prispevajo k videzu napete kože; gube so tako manj izrazite. Z inhibiranjem tirozinaze tudi omejujejo sintezo melanina in s tem pojav hiperpigmentacije (3, 22).

Blagodejne učinke na kožo in lase izkazujejo tudi *mandljevi* in *pšenični proteini* v naravni in hidrolizirani obliki ter kot kopolimeri s polisiloksanom/polivinilpirolidonom. Slednji po nanosu blagodejno vplivajo na ohranjanje intercelularnih lipidov rožene plasti ter tako omejijo transepidermalno izgubo vode in s tem vzdržujejo barierno funkcijo kože. Pšenične proteine najdemo v različnih KI, kot so balzami in šamponi za lase, losjoni za nego kože po britju in izdelkih za čiščenje in nego kože. Mandljeve proteine uporabljamo predvsem za lajšanje iritacije kože in povečanje njene hidratacije ter so tako primerni za suho in občutljivo kožo. Zaradi visoke afinitete do keratina so pogosto sestavina KI za nego las (3).

7 SKLEP

Pri sodobnem inovativnem razvoju kozmetičnih izdelkov imajo biološke makromolekule, kot so peptidi in proteini, velik potencial kot kozmetično aktivne sestavine. Cilj kozmetičnih izdelkov z vgrajenimi peptidnimi molekulami je prednostno aktivna nega, ki zaobjema penetracijo in delovanje v živih plasteh kože. Pri formuliranju je potrebno upoštevati omejitve, ki jih predstavlja koža, natančneje rožena plast, ki ovira prehod kozmetično aktivnih sestavin v globlje plasti kože. Za aktivno nego so zato primernejši manjši bioaktivni peptidi z do sedmimi aminokislinami, zlasti analogi kolagena in elastina. Po drugi strani imajo peptidne in proteinske molekule tudi učinek vezave in zadrževanja vode v vrhnjih plasteh kože, kar neposredno vpliva na zunanji videz kože. Pričakovati je, da bo v skladu s skrbjo za okolje in zagotavljanjem čim manj odpadkov skupina kozmetičnih izdelkov z (bioaktivnimi) peptidi še pridobivala na pomenu. In čeprav sta dandanes razvoj in prodaja izdelkov z vgrajenimi peptidnimi molekulami v velikem razmahu, slednje ne zmanjša, temveč poveča nujnost nadaljnjih znanstvenih raziskav, predvsem z vidika vrednotenja učinkovitosti *in vivo* za peptide, katerih učinki še niso potrjeni, in s tem ni nedvoumne utemeljitve relevantnosti njihove uporabe.

8 LITERATURA

1. *Kocbek P. Proteini, peptidi in rastni dejavniki v aktivni negi kože. In: Zvonar A, Kočevar Glavač N, editors. Koža in sonce: kozmetično aktivne sestavine in izdelki za zaščito in aktivno nego kože. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2012. p. 74-82.*
2. *Schagen SK. Topical Peptide Treatments with effective Anti-Aging results. Cosmetics 2017,4,16.*
3. *Proteins and peptides for personal care. In: Lad R, editor. Biotechnology in personal care. 1st ed. Florida: CRC Press; 2006. p. 57-79.*
4. *Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. Clin Dermatol. 2009; 27:485-94.*

5. Gorouhi F, Maibach HI. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. Int J Cosmet Sco. 2009;31:327-45.
6. Boyer RF. Aminokisline, peptidi in proteini. In: Abram V et al., editors. Temelji biokemije. Ljubljana: Študentska založba; 2005. p. 69-94.
7. Lintner K. Peptides and proteins. In: Draelos ZD. Cosmetic dermatology-products and procedures. Wiley-Blackwell, 2010: 292-301.
8. Łubkowska B, Grobelna B, Maćkiewicz Z. The use of synthetic polypeptides in cosmetics. Copernican letters. 2010;1:75-82.
9. Gašperlin M. Transdermalna dostava zdravilnih učinkovin. Farm. Vest. 2006 May;57:100-105.
10. Secchi G. Role of protein in cosmetics. Clin Dermatol. 2008 Avg;26(4):321-5.
11. Simionato AV, Carrilho E, Tavares MF. Characterization of protein hydrolysates of cosmetic use by CE-MS. J Sep Sci. 2011 Apr;34(8):947-56.
12. Prokopowicz M, Różycki KM. Innovation in cosmetics. World Sci News. 2017 Apr;72:448–56.
13. Ramos-e-Silva M, Ribeiro Celem L, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31:750–58.
14. Gosenca M. Koža – najpomembnejša dva kvadratna metra našega življenja. V. Kočevar Glavač N, Janeš D. (ured.): Sodobna kozmetika : sestavine naravnega izvora. 1. izd. Velenje: Širimo dobro besedo, 2015. str. 17-32.
15. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. Int J Mol Sci 2016;17,868.
16. Lupo MP, Cole AL. Cosmeceutical peptides. Dermatol Ther. 2007;20:343-349.
17. Lima TN, Moraes CAP. Bioactive Peptides: Application and Relevance for Cosmeceuticals. Cosmetics 2018;5,21.
18. el Hadmed HH, Castillo RF. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. J Cosmet Dermatol. 2016;15:514-19.
19. Fields K, Falla, TJ, Rodan K, Bush L. Bioactive peptides: signaling the future. J Cosmet Dermatol. 2008; 8:8-13.
20. CLR Berlin [Internet]. FollicusanTM [update 2019 June; cited 2019 June 8]. Available from: https://www.clr-berlin.com/
21. Pharmacos [Internet]. LactokineTM fluid pf [update 2019 June; cited 2019 June 7]. Available from: https://www.pharmacos.in/product.php?Id=315
22. Luo Y, Wang T. Pharmaceutical and cosmetic applications of protein by-products. In: Singh Dhillon G, editor. Protein Byproducts [Internet]. Academic Press; 2016 [cited 2019 Jun 5]. Chapter 9. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128023914000094
23. Staples LC, inventor; Kroger Co; assignee. Whey protein containing cosmetic formulations. Canadian patent CA 1166576A. 1984 May 1 Available from: https://patents.google.com/patent/CA1166576A/en
24. Bartfay WJ, Davis MT, Medves JM, Lugowski S. Milk whey protein decreases oxygen free radical production in a murine model of chronic iron-overload cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2003 Sep;19(10):1163-8.
25. Collins DF, Mammone T, Marenus KD, inventor; Color Access Inc; assignee. Topical compositions containing whey proteins. United States patent US 6203805B1. 2001 March 20 Available from: https://patents.google.com/patent/US6203805B1/en
26. Trybek G, Metlerski M, Szumilas K, Aniko-Włodarczyk M, Preuss O, Grocholewicz K, et al. The biological properties of lactoferrin. Cent Eur J Sport Sci. Med. 2016 Dec;3(15):25–35.
27. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P.Lactoferrin: A Natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. Int J Mol Sci. 2017 Jul;18(9): 1–26.
28. Ferrin-tech [Internet]. Antiinflammatory activities of lactoferrin; 2017 [updated 2018 August 20; cited 2019 June 6]. Available from: https://ferrin-tech.com/antiinflammatory-activities-of-lactoferrin/
29. Hassoun LA, Sivamani RK. A systematic review of lactoferrin use in dermatology. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Nov;57(17):3632-9.
30. Wakabayashi H, Yamauchi K, Takase M. Lactoferrin research, technology and applications. Int Dairy J. 2006 Nov 1;16(11):1241–51.
31. Carter DC, inventor; New Century Pharmaceuticals Inc; assignee. Serum albumin compositions for use in cleansing or dermatological products for skin or hair. United States patent US 7829072B2. 2010 November 9 Available from: https://patents.google.com/patent/US7829072B2/en
32. Tavares TG, Malcata FX. Whey and Whey Powders: Protein Concentrates and Fractions. Encyclopedia of Food and Health. 2015 Sep;506–13.
33. Ariede MB, Candido TM, Jacome ALM, Velasco MVR, de Carvalho JCM, Baby AR. Cosmetic attributes of algae - A review. Algal Res. 2017 Jul;25:483–7.
34. Morone J, Alfeus A, Vasconcelos V, Martins R. Revealing the potential of cyanobacteria in cosmetics and cosmeceuticals — A new bioactive approach. Algal Res. 2019 Aug.;41:1-9.
35. Sumathy B, Kim EK. Effect of marine cosmeceuticals on the pigmentation of skin. In: Kim SK, editor. Marine cosmeceuticals: Trends and prospects. 1st ed. Florida: CRC Press; 2011. p. 63–6.
36. Mega Sari D, Anwar E, Nurjanah N, Erwina Arifianti A. Antioxidant and Tyrosinase Inhibitor Activities of Ethanol Extracts of Brown Seaweed (Turbinaria conoides) as Lightening Ingredient. Pharmacogn J. 2019 Feb;11:379–82.
37. Cosmetic ingredient review [Internet]. Safety assessment of plant-derived proteins and peptides as used in cosmetics; 2017 [update 2019 May; cited 2019 June 8]. Available from: https://www.cir-safety.org/sites/default/files/pltpep062017tent.pdf
38. The Herbarie [Internet] Blending nature and science - Innovative natural products for cosmetics and toiletries: Hydrolized oats [update 2019 June; cited 2018 June 6]. Available from: https://www.theherbarie.com/Hydrolyzed-Oats.html

Xarelto®.
Zaščita po meri vašega srčno-žilnega bolnika[1]

Xarelto® rivaroksaban

NOVO
ESC SMERNICE PRIPOROČAJO
ZA KKS

COMPASS

NOVA INDIKACIJA:
Xarelto® 2,5 mg dvakrat dnevno + Aspirin® 100 mg enkrat dnevno za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo z velikim tveganjem za ishemične dogodke.

Aspirin®
100 mg enkrat dnevno

Xarelto®
2,5 mg dvakrat dnevno[a]

BAYER

VascularAdviser.com

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Xarelto 2,5 mg filmsko obložene tablete
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila.
▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti,
KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana. Pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, makrogol 3350, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKA INDIKACIJA:** Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in klopidogrelom ali tiklopidinom, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s povišanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev. Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo (KB) ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAB) z velikim tveganjem za ishemične dogodke, **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulacijskim zdravilom, razen v primerih zamenjave zdravljenja na ali z rivaroksabana ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; sočasno zdravljenje AKS z antitrombotiki pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom (TIA); sočasno zdravljenje KB/PAB z acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki so v zadnjem mesecu doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kap ali katero koli drugo možgansko kap; bolezen jeter ter hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah, *Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:* pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma; Rivaroksaban se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetrsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement), *Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:* v kombinaciji z drugimi antitrombotiki kot ASK in klopidogrel/tiklopidin, pri mlajših od 18 let, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z dronedaronom, Zdravljenja z zdravilom Xarelto se pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ne priporoča, *Previdna uporaba zdravila Xarelto:* pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitve, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri bolnikih > 75 let ali z nižjo telesno maso, pri bolnikih s KB s hudim simptomatskim popuščanjem srca; med nevraksialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Xarelto in acetilsalicilno kislino ali zdravilom Xarelto in acetilsalicilno kislino in klopidogrelom/tiklopidinom, sočasno prejemajo NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa, Xarelto filmsko obložena tableta vsebuje laktozo, **NEŽELENI UČINKI:** *Pogosti:* anemija, omotica, glavobol, krvavitev v očesu, hipotenzija, hematom, epistaksa, hemoptiza, krvavitve v dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu, okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, krvavitev po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. *Občasni:* trombocitoza, trombocitopenija, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija, suha usta, moteno delovanje jeter, urtikarija, hemartroza, slabo počutje, povečane vrednosti: bilirubina, alkalne fosfataze in GGT v krvi, LDH, lipaze, amilaze. *Redki:* zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, vaskularna pseudoanevrizma (opazili občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS po perkutanem koronarnem posegu). *Zelo redki:* anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS, *Neznana pogostnost:* utesnitveni sindrom, sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany **ZA NADALJNJE INFORMACIJE O ZDRAVILU XARELTO SE LAHKO OBRNETE NA:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **VERZIJA:** EU/11 (07/2019)

[a]Previdna uporaba pri bolnikih z očistkom kreatinina CrCl 15–29 ml / min in CrCl 30–49 ml / min, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečujejo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; uporaba ni priporočena pri bolnikih z očistkom kreatinina CrCl < 15 ml / min.
KKS, kronični koronarni sindrom

Referenca 1. Xarelto® (rivaroksaban), Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.

POMEN KAKOVOSTI PROTITELES V RAZISKAVAH

SIGNIFICANCE OF ANTIBODY QUALITY IN RESEARCH

AVTOR / AUTHOR:
mag. Maja Černilec, univ. dipl. kem.
prof. dr. Vladka Čurin Šerbec, univ. dipl. kem.

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Center za razvoj in izdelavo diagnostičnih reagentov, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: maja.cernilec@ztm.si

POVZETEK
Protitelesa sodijo med najbolj uporabljana orodja v raziskavah, diagnostiki in terapiji. Njihova naravna vloga je, da uničujejo patogene, v laboratoriju pa z njimi določamo ali proučujemo proteine in druge molekule. Z različnimi biotehnološkimi postopki lahko pripravimo unikatna protitelesa. Veliko povpraševanje je privedlo do široke ponudbe, znotraj katere mnogokrat težko najdemo protitelesa, primerna za določen namen, saj so pogosto pomanjkljivo opredeljena. V članku poudarjamo pomembnost uporabe preverjeno kakovostnih protiteles v raziskavah ter pristope k njihovi validaciji. Uporabnik protiteles je namreč tisti, ki mora zagotoviti zanesljive rezultate z uporabo ustreznih in kakovostnih reagentov.

KLJUČNE BESEDE:
protitelesa, validacija, zanesljivost rezultatov

ABSTRACT
Antibodies are among the most used tools in research, diagnostics and therapy. Their natural role is to destroy pathogens, whereas in the laboratory we use them to determine proteins and other molecules or to study them. Various biotechnological procedures are applied for production of unique antibodies. The high demand has led to the existence of a wide range of often under-defined antibodies, and it is often difficult to select a suitable one for a particular purpose. This article emphasises the importance of using validated antibodies in research, as well as approaches for their validation. Namely, the antibody user is exclusively responsible for providing reliable results by using appropriate reagents of adequate quality.

KEY WORDS:
antibodies, validation, reliability of results

1 UVOD: PROTITELESA IN NJIHOVA PRIPRAVA

Protitelesa so topni glikoproteini iz skupine imunoglobulinov. Proizvaja jih imunski sistem v odzivu na patogene oz. organizmu tuje molekule. V laboratorijih z njimi določamo antigene, predvsem proteine, pa tudi druge vrste molekul. Del molekule antigena, na katerega se protitelo veže, imenujemo epitop, vezavno mesto na protitelesu pa paratop. Znanstveniki uporabljajo protitelesa za raziskave že od začetka prejšnjega stoletja, neprecenljiva pa je tudi njihova uporaba v diagnostičnih laboratorijih in pri zdravljenju različnih bolezni. Protitelesa lahko okvirno razdelimo na poliklonska, monoklonska in rekombinantna.

Preprost način pridobivanja protiteles je imunizacija eksperimentalnih živali z želenim proteinom ali drugim antigenom. Eksperimentalne živali najpogosteje imuniziramo s sinteznimi peptidi ali očiščenimi proteini. Prednost sinteznih peptidov je v tem, da sami izberemo krajše aminokislinsko zaporedje, na katerega želimo, da se protitelo veže. Težava pri uporabi omenjenih peptidov pa je, da aminokislinski ostanki v peptidu pogosto zavzemajo strukturo,

ki se razlikuje od tridimenzionalne strukture v zrelem proteinu. Protitelesa, pridobljena proti peptidom, so tako usmerjena proti linearnim epitopom ter so večinoma uporabna v metodah, v katerih določamo denaturirane proteine, npr. prenos western. Kadar kot imunogen uporabimo očiščen nativni protein, pridobimo protitelesa proti aminokislinskim ostankom v nativni konformaciji. Epitopi takih protiteles običajno niso linearni, pač pa diskontinuirni, saj se vežejo na specifičen del tridimenzionalne strukture proteina. Tako pridobljena protitelesa so uporabna v metodah, s katerimi določamo nativne proteine, kot so: pretočna citometrija, encimskoimunski test ELISA, imunohistokemija in fluorescenčna mikroskopija.

Serum imunizirane živali vsebuje poliklonska protitelesa različnih afinitet proti različnim epitopom nekega antigena kot tudi številna protitelesa proti drugim antigenom (1). Ta se med seboj razlikujejo v razredih, podrazredih, specifičnostih in afinitetah do epitopa. Zadostno količino identičnih protiteles znotraj poliklonskega nabora protiteles pridobimo tako, da limfocite B imunizirane živali zlijemo z nesmrtnimi mielomskimi celicami, nato pa s primernim izborom pridobimo monoklonske celične linije. Posamezna linija proizvaja monoklonska protitelesa s točno določeno epitopsko specifičnostjo (2).

Z razmahom molekularne biologije in biotehnologije se je pred dobrima dvema desetletjema začelo obdobje priprave rekombinantnih protiteles. Proizvedena so s kloniranjem znanega zaporedja protitelesnih genov v ekspresijske vektorje, ki jih vstavimo v gostiteljske, npr. sesalske celice, kjer jih izrazimo kot funkcionalne imunoglobuline (3).

2 TRG PROTITELES

S postopki pridobivanja protiteles v teoretično neomejenih količinah se ukvarja preko 300 podjetij, ki prodajajo več kot dva milijona različnih protiteles za raziskovalne namene (4). V tej nepregledni množici je veliko protiteles s slabo opredeljenima specifičnostjo in afiniteto. Pri tem ne gre le za protitelesa, ki so namenjena za raziskave, ampak v sicer redkih primerih tudi za eksperimentalno diagnostiko, analizo hrane, antigenov iz okolja in za druge namene. Pri uporabi protiteles dvomljivih lastnosti morebitne posledice seveda čutijo bolniki in vsi drugi, ki so odvisni od rezultatov tovrstnih raziskav oz. testiranj. Posledica uporabe takih protiteles v raziskavah je slaba ponovljivost objavljenih rezultatov (5, 6). To predstavlja veliko izgubo časa raziskovalcev zaradi nepotrebnega ponavljanja poskusov, posledično pa tudi velike finančne stroške. Zaskrbljujoče je, da ne obstajajo povezave med dejavniki vpliva objavljenih rezultatov in ponovljivostmi znanstvenih raziskav, poleg tega pa tudi, da nizka ponovljivost rezultatov onemogoča napredek pri raziskovalnem delu (6, 7).

V raziskavah protitelesa največkrat uporabljamo za identifikacijo proteinov. Najobširnejši pregled protiteles, uporabljenih v ta namen, so naredili v okviru konzorcija Human Protein Atlas. Že leta 2008 so ugotovili, da manj kot polovica komercialno dostopnih preverjanih protiteles specifično prepozna tarčno molekulo, proti kateri naj bi bila usmerjena (5). Edina olajševalna okoliščina je bilo dejstvo, da vsa preskušana protitelesa niso imela potrdil za uporabo pri metodi prenosa proteinov western, ki so jo uporabili v raziskavi (5). Razprave na temo preverjanja ustreznosti in kakovosti protiteles, ki so tem ugotovitvam sledile, kažejo na potrebo po poenotenih kriterijih za izvedbo validacij in primernih načinih poročanja o validacijskih rezultatih, saj bi s tem uporabniki lahko našli ustrezno protitelo kot reagent za določanje izbrane tarčne molekule z izbrano, preverjeno metodo (8, 9).

3 VALIDACIJA PROTITELES

Validacija protiteles je proces, s katerim dokazujemo, da v izbrani analizni metodi protitelo deluje antigensko specifično in selektivno ter da so z njim pridobljeni rezultati ponovljivi, kar potrjuje njegovo primernost za predvideno uporabo (8, 10). Validacija ni enostaven proces, saj na rezultate določitve neke molekule z izbrano metodo vplivajo predanalizni, analizni in poanalizni dejavniki.

V okviru analiznega procesa moramo izbrati primerno metodo in določiti pogoje, kot so npr. redčenje protiteles, izbor detekcijskega sistema in način interpretacije rezultatov (10). Glede na podatke s portala Antibodypedia so najpogosteje uporabljane metode za validacijo protiteles prenos western, imunohistokemija in imunocitokemija ter za klinične raziskave zelo pomembni encimskoimunski testi (8, 11). V primeru, da kasneje uporabimo kako drugo metodo, ki je nismo vključili v proces validacije, moramo preveriti predvsem vpliv morebitno spremenjenega načina priprave testnih vzorcev na sposobnost specifične vezave uporabljenega protitelesa na analit, saj ustreznost protitelesa za

določeno analizno metodo ne zagotavlja njegove enako učinkovite uporabnosti za drugo (10, 12). Upoštevati moramo tudi to, da lahko med pripravo testnega vzorca, npr. med njegovo fiksacijo pri imunohistokemiji, pride do izpostavitve epitopov, ki v neobdelanem vzorcu protitelesom niso dostopni.

3.1 POMEN PREVERJANJA SPECIFIČNOSTI PROTITELES

Specifičnost protitelesa je določena z epitopom, na katerega se veže. V primeru nizke specifičnosti se lahko protitelo veže na več podobnih epitopov, ki se lahko nahajajo tudi na nesorodnih proteinskih molekulah. Po drugi strani pa je selektivnost protitelesa definirana kot njegova vezava na edinstven epitop. Tako se monoklonsko protitelo sicer veže na specifičen, torej točno določen epitop, a kadar ta ni edinstven, sama specifičnost protitelesa ne bo zadoščala za odsotnost njegove navzkrižne reaktivnosti z drugimi, običajno analitu sorodnimi proteini (13). V idealnem primeru si torej želimo 100-odstotno selektivnost oz. specifičnost protitelesa do izbranega antigena (analita) ali pa njegovo vezavo na skupino analitu sorodnih antigenov. Seveda pa so v realnosti povsem možne tudi nepričakovane navzkrižne reakcije protitelesa v kompleksnih vzorcih. S praktičnega vidika je zato zelo pomembno ugotoviti, v kolikšni meri določena navzkrižna reaktivnost uporabljenega protitelesa vpliva na rezultat, pridobljen z izbrano analizno metodo, obenem pa se zavedati, da je določanje protitelesne navzkrižne reaktivnosti vedno omejeno s posamičnim preverjanjem le majhnega deleža vseh možnih antigenov, ki so lahko prisotni v posameznem testnem vzorcu (6).

V postopku validacije protitelesa za preverjanje njegove specifičnosti v prvem koraku običajno uporabimo metodo prenosa western. Za preskušano protitelo lahko trdimo, da je specifično, kadar je prisotna le ena lisa na nitrocelulozni membrani, ki se nahaja v višini molekulske mase tarčne molekule. Če je lis več, je bodisi možno, da je v vzorcu prisotnih več oblik tarčnega proteina, kar je lahko posledica posttranslacijskih modifikacij, ali pa da je prišlo do razpada tarčne molekule na različno velike produkte. Takšen rezultat seveda poraja dvom v specifičnost protitelesa. V naslednjih korakih validacije uporabimo tudi druge metode, v katerih želimo uporabljati testirano protitelo. Kadar poznamo epitop, ki ga protitelo specifično prepoznava, izvedemo test inhibicije z uporabo blokirajočih peptidov. Ti s svojo vezavo na protitelo preprečijo njegovo interakcijo s tarčno molekulo. Če je protitelo specifično, bo torej dodatek blokirajočega peptida značilno zmanjšal ali celo preprečil njegovo vezavo na tarčno molekulo. S tem sicer potrdimo, da je protitelo specifično, ne pa tudi njegove selektivnosti, saj prisotnost inhibitornega peptida zmanjša možnost za morebitne vezave protitelesa na druge molekule, prisotne v vzorcu (10).

Specifičnost vezave protiteles na tarčno molekulo je odvisna tudi od njihove koncentracije, saj večja količina protiteles omogoča tudi vezavo na tiste epitope, do katerih ima protitelo sicer nižjo afiniteto. Pri uporabi protitelesa v določeni analizni metodi je zato ključno ustrezno redčenje vseh reagentov, da optimiziramo razmerje med merjenim signalom in ozadjem (14).

Pri izvedbi vseh validacijskih testov moramo uporabiti tudi ustrezne kontrole, ki jih narekuje posamezna metoda. Za pozitivno kontrolo nam lahko služi antigen, ki je bil uporabljen za imunizacijo, ali pa ustrezno protitelo. Negativno kontrolo pripravimo tako, da ne vsebuje preverjanih protiteles, ali pa v ta namen uporabimo primerljiv vzorec, ki ne vsebuje antigena, ki naj bi ga preverjano protitelo prepoznavalo (10). V idealnem primeru bi lahko kot kontrole uporabili referenčne materiale ali standarde, ki pa so za področje validacije protiteles žal le redko na voljo (6).

3.2 PREVERJANJE PONOVLJIVOSTI REZULTATOV IN POMEN ZAGOTAVLJANJA KAKOVOSTI

Pomemben kriterij pri validaciji protiteles je ponovljivost rezultatov pri uporabi različnih serij istega protitelesa (10). Za doseganje ponovljivosti rezultatov moramo zagotoviti ustrezno kakovost že v proizvodnji protiteles, primerne pogoje njihovega transporta do uporabnika ter njihovo ustrezno shranjevanje in manipulacijo, poleg tega pa preprečiti morebitno kontaminacijo med njihovo uporabo (6, 10). Neupoštevanje omenjenih zahtev ima za posledico nižjo dejansko koncentracijo, s tem pa tudi aktivnost uporabljenega protitelesa, glede na deklarirane vrednosti (6). Ponovljive rezultate lahko pridobimo le tako, da zagotovimo ustrezno kakovost vzorcev, uporabimo reagente z veljavnim rokom trajanja, natančno sledimo predpisanim postopkom, meritve pa izvajamo na pravilno umerjenih in vzdrževanih aparatih (8, 15).

Področje ponovljivosti rezultatov in zagotavljanja kakovosti najbolj natančno urejata standarda ISO 9001 (zagotavljanje kakovosti v različnih gospodarskih sektorjih in drugih dejavnostih) in ISO 13485 (doseganje kakovosti medicinskih pripomočkov) (14). Dobro izvedena validacija, ki jo opravi

proizvajalec oz. ponudnik posameznega protitelesa, mora dokazovati, da je to specifično in da so rezultati ponovljivi v okviru vsake od analiznih metod, za katere je njegova uporaba specificirana. Kljub obsežnim podatkom dobavitelja pa mora uporabnik obvezno preveriti protitelo na svojih vzorcih in v postopkih, ki jih izvaja. Pri tem se mora zavedati, da protitelesa niso čudežno orodje, s katerimi lahko pridobimo 100-odstotno zanesljive rezultate brez natančne in kritične presoje njihovih lastnosti oz. učinkovitosti (10).

3.3 NOVEJŠI PRISTOPI K VALIDACIJI PROTITELES

Modernejše pristope za validacijo protiteles proti proteinskim antigenom je predlagala mednarodna delovna skupina za validacijo protiteles. Za preverjanje specifičnosti protitelesa naj bi, glede na njihova priporočila, izbrali vsaj enega od naslednjih petih predlaganih pristopov: (i) gensko strategijo, (ii) ortogonalno strategijo, (iii) neodvisno strategijo, (iv) strategijo izražanja proteinov z dodanim označevalcem ali (v) afinitetno lovljenje molekul, ki jih protitelo prepozna, ter njihovo analizo z masno spektrometrijo (16). Pri genski strategiji validacije merimo signal v vzorcih celic ali tkiva, v katerih je tarčni gen ali epitop izbit ali manj izražen. Vsak signal, ki ga v teh okoliščinah zaznamo, kaže na navzkrižno reaktivnost preskušanega protitelesa. Ta način je uporaben pri preverjanju specifičnosti protitelesa proti sorodnim proteinom, ki niso človeškega izvora. Pri ortogonalni strategiji uporabimo set vzorcev z različno močno izraženim tarčnim proteinom in ga analiziramo z dvema komplementarnima metodama, in sicer z metodo, ki je neodvisna od uporabe reagenčnih protitelesa, npr. s kvantitativno masno spektrometrijo, ter z imunološko metodo, npr. s prenosom western. Jakost izmerjenega signala naj bi v slednji močno korelirala s količino tarčnega proteina v vzorcu. Metodo neodvisne strategije lahko uporabimo takrat, ko imamo na voljo dve medsebojno neodvisni protitelesi, ki se vežeta na različni mesti tarčnega proteina. Sočasna vezava obeh protiteles, ki jo spremljamo npr. s fluorescenčno mikroskopijo s kolokalizacijo, dokazuje, da je v vzorcu prisoten protein, ki ga prepoznavata obe protitelesi. S to metodo preverjanja izključimo prisotnost nespecifičnih imunskih reakcij, saj je verjetnost, da bi se na nek nesorodni protein vezali obe protitelesi, minimalna. Protitelesa lahko validiramo tudi tako, da tarčni protein izrazimo z dodanim označevalcem. Kadar sta vzorca vezave validiranega protitelesa na tarčni protein in drugega protitelesa, ki je usmerjen proti uporabljenemu označevalcu, primerljiva, lahko izključimo navzkrižno reaktivnost. Pri zadnji predlagani strategiji (tj. afinitetno lovljenje molekul) pa tarčni protein izoliramo z afinitetno kromatografijo s pomočjo tarčno specifičnih protiteles, in ga nato po eluciji in encimski razgradnji analiziramo z masno spektrometrijo. Preskušano protitelo je specifično, kadar prvi trije najpogosteje prisotni peptidi izhajajo iz pričakovanega tarčnega proteina (16).

4 POMOČ PRI IZBIRI USTREZNEGA PROTITELESA

Kot pomoč pri izbiri ustreznega protitelesa so uporabnikom na voljo različne spletne podatkovne baze. Na portalu Antibodypedia, za katerega skrbi konzorcij Human Protein Atlas, so zbrani validacijski podatki za več kot 1,8 milijona protiteles, uporabnih v različnih eksperimentalnih oz. analiznih metodah (11). Omenjeno število predstavlja 250.000–500.000 osnovnih protiteles, ki prepoznavajo 27.000 različnih antigenov. Na portalu Antibodies-online so združeni rezultati validacijskih raziskav, ki jih za proizvajalce oz. ponudnike protiteles proti plačilu izvedejo neodvisni laboratoriji (17). Neprofiten in neodvisen portal, v katerega uporabniki protiteles vpisujejo ocene o uporabnosti določenega protitelesa za določeno metodo, je pAbmAb (18). AbMiner je plačljivo orodje, ki uporabnikom omogoča, da izberejo primerno, komercialno dostopno protitelo za raziskovalne namene, poleg tega pa tudi povezavo protitelesa z genom, ki kodira za tarčni antigen (19). Rezultati za protitelesa, objavljeni na tej spletni strani, so bili preverjeni z metodo prenosa proteinov western, in sicer z uporabo enakega nabora vzorcev 60 izbranih celičnih linij. Podatke o velikem številu komercialnih ponudnikov protiteles lahko najdemo tudi na spletni strani Antibodyresource (20).

Nekatera podjetja (npr. Abcam, Cambridge, Velika Britanija; Abgent, San Diego, Kalifornija, ZDA) želijo povečati svoj ugled tako, da spodbujajo uporabnike k posredovanju rezultatov testiranj njihovih protiteles na njihovi spletni strani. Raziskovalci se za pridobivanje informacij o posameznem protitelesu lahko obrnejo tudi neposredno na dobavitelja. Pogosto pa je dobavitelj protiteles le posrednik, zato ni sposoben odgovoriti na zastavljena tehnična vprašanja. Najprimernejša za usmerjanje uporabnikov in zagotavljanje učinkovitih in zanesljivih tovrstnih eksperimentalnih orodij raziskovalcem so še vedno tista podjetja, ki so vključena v vse stopnje izdelave protiteles, od načrtovanja antigena za imunizacijo, proizvodnje in validiranja oz. testiranja v okviru različnih imunskih testov (21).

Pri izbiri primernega protitelesa moramo od proizvajalca pridobiti vse potrebne podatke, s čimer se izognemo morebitni manipulaciji s strani komercialnih ponudnikov, ki nemalokrat isto protitelo prodajajo pod drugo oznako, ali pa celo pod isto oznako prodajo drugo protitelo (6).

5 ZAKLJUČEK

Glede na opisano kompleksnost uporabe protiteles in širok spekter antigenov, ki jih prepoznavajo, je težko izbrati preprost in uniformen način njihovega vrednotenja. Poleg tega postopki priprave in validacije protiteles v raziskovalni srenji niso dovolj cenjeni, zato jih je tudi težje objaviti, celo v primerjavi z objavami novih metod, v katerih so morda uporabili slabo opredeljena protitelesa (6). Avtorji člankov in recenzenti bi se morali zavedati, da so dobro opredeljena in validirana protitelesa izjemnega pomena za verodostojnost eksperimentov, njihovih rezultatov in zaključkov raziskav. K sreči je prišlo v zadnjih letih do pozitivnega zasuka, saj so zaradi morebitne neponovljivosti objavljenih rezultatov nekatere ugledne znanstvene revije začele izpostavljati pomen ustrezne validacije uporabljenih protiteles in zahtevati dokazila o njihovi preverjeni uporabnosti z metodami, ki smo jih omenili v tem prispevku (22). Dejstvo je tudi, da proizvajalci pogosto ne pokrijejo stroškov razvoja protiteles, razen npr. v primerih, ko se zanje zanimajo in jih nato odkupijo podjetja, ki izdelujejo eksperimentalne ali diagnostične testne komplete. Slabša stran te zgodbe pa je, da taka, nedvomno dovolj dobro ovrednotena protitelesa, ki zadostujejo kriteriju uporabnosti za določen namen «, postanejo nedostopna raziskovalcem (6).

Ker so protitelesa biološki material, se moramo zavedati, da je med gojenjem monoklonskih celičnih linij, ki jih proizvajajo, zaradi mutacij možna izguba njihove edinstvene strukture in s tem tudi njihovih lastnosti. Lahko se zgodi tudi to, da protitelesa, ki smo jih dolgo časa uspešno uporabljali in z njimi razvili teste, niso več na voljo (6). Take težave bi v prihodnje lahko rešila priprava rekombinantnih protiteles (23). Vodja konzorcija Human Protein Atlas, opozarja, da so stroški take proizvodnje 10- do 100-krat višji v primerjavi s hibridomsko tehnologijo, ter da rekombinantna tehnologija ne zagotavlja enakih lastnosti in uporabnosti tako izdelanih protiteles, kot jih imajo klasična oz. izvorna monoklonska protitelesa (4, 16). Večina protiteles, katerih rezultati so objavljeni v znanstvenih revijah, je tako še vedno monoklonskih, proizvedenih s hibridomsko tehnologijo, ali pa poliklonskih, proizvedenih z imunizacijo živali (24).
Ker so uporabniki protiteles tisti, ki z njihovim izborom odgovarjajo za svoje eksperimetalne ali analizne rezultate, imajo na voljo dva pristopa, in sicer da v celoti zaupajo podatkom komercialnh ponudnikov ali pa se zamudnega preverjanja oz. validacije njihovih lastnosti lotijo sami. Pri načrtovanju in izvedbi postopka validacije protiteles pa lahko uporabniki poiščejo pomoč tudi na spletni strani Evropske mreže priznanih laboratorijev, ki proizvajajo monoklonska protitelesa (9, 25).

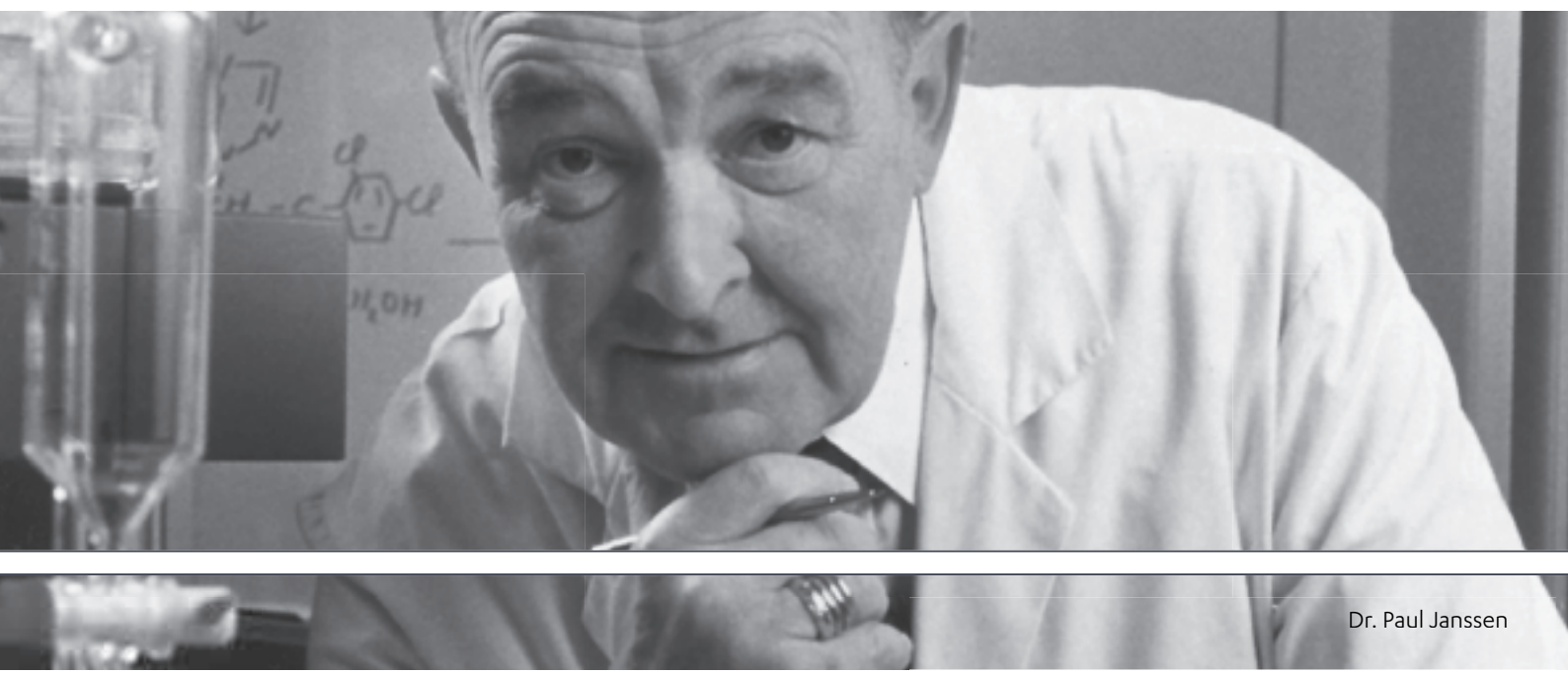
6 ZAHVALA

Za pregled rokopisa se avtorici zahvaljujeva Vesni Galvani in Valeriji Kovač.

7 LITERATURA

1. *Leenaars M, Hendriksen CF. Critical steps in the production of polyclonal and monoclonal antibodies: evaluation and recommendations. ILAR journal. 2005;46(3):269-79.*
2. *Ritter MA, Ladyman HM. Monoclonal Antibodies: Cambridge University Press; 1995.*
3. *Easthope E. The Advantages of Recombinant Antibodies [Internet]. Biocompare; [updated 2018 Jun 5; cited 2019 Aug 23]. Available from: https://www.biocompare.com/Editorial-Articles/349914-The-Advantages-of-Recombinant-Antibodies/*
4. *Baker M. Reproducibility crisis: Blame it on the antibodies. Nature. 2015;521(7552):274-6.*
5. *Berglund L, Bjorling E, Oksvold P, Fagerberg L, Asplund A, Szigyarto CA, et al. A genecentric Human Protein Atlas for expression profiles based on antibodies. Molecular & cellular proteomics : MCP. 2008;7(10):2019-27.*
6. *Weller MG. Quality Issues of Research Antibodies. Analytical chemistry insights. 2016;11:21-7.*
7. *Vasilevsky NA, Brush MH, Paddock H, Ponting L, Tripathy SJ, Larocca GM, et al. On the reproducibility of science: unique identification of research resources in the biomedical literature. PeerJ. 2013;1:e148.*
8. *Taussig MJ, Fonseca C, Trimmer JS. Antibody validation: a view from the mountains. New biotechnology. 2018;45:1-8.*
9. *Roncador G, Engel P, Maestre L, Anderson AP, Cordell JL, Cragg MS, et al. The European antibody network's practical guide to finding and validating suitable antibodies for research. mAbs. 2016;8(1):27-36.*

10. *Bordeaux J, Welsh A, Agarwal S, Killiam E, Baquero M, Hanna J, et al. Antibody validation. BioTechniques. 2010;48(3):197-209.*
11. *Antibodypedia [Internet]. [updated 2019 Aug 22; cited 2019 Aug 26]. Available from: https://www.antibodypedia.com/*
12. *Marcon E, Jain H, Bhattacharya A, Guo H, Phanse S, Pu S, et al. Assessment of a method to characterize antibody selectivity and specificity for use in immunoprecipitation. Nature methods. 2015;12(8):725-31.*
13. *Biotech A. What is the difference between antibody's specificity and its selectivity? [Internet]. [updated 2018 Dec 13; cited 2019 Aug 27]. Available from: https://aeonianbiotech.com/what-is-the-difference-between-antibodys-specificity-and-its-selectivity/*
14. *Goodman SL. The 3rd Antibody Validation meeting: Bath UK 20-21 (st) September 2018. F1000Research. 2018;7:1989.*
15. *Baker M. How quality control could save your science. Nature. 2016;529(7587):456-8.*
16. *Uhlen M, Bandrowski A, Carr S, Edwards A, Ellenberg J, Lundberg E, et al. A proposal for validation of antibodies. Nature methods. 2016;13(10):823-7.*
17. *ELISA Kits - Antibodies - Research Products [Internet]. [updated 2019 Aug 26; cited 2019 Aug 26]. Available from: https://www.antibodies-online.com/*
18. *Kollision. pAbmAbs antibody blog and review site [Internet]. AARHUS; [updated 2019 Aug 23; cited 2019 Aug 27]. Available from: http://pabmabs.com/*
19. *AbMiner - omicX [Internet]. [updated 2019 Aug 26; cited 2019 Aug 27]. Available from: https://omictools.com/abminer-tool*
20. *Antibody Product Search | AntibodyResource.com [Internet]. [updated 2019 Aug 26; cited 2019 Aug 27]. Available from: https://www.antibodyresource.com/*
21. *Ascoli CA. The Antibody Dilemma [Internet]. [updated 2018 Oct 29; cited 2019 Aug 23]. Available from: https://www.genengnews.com/magazine/253/the-antibody-dilemma/*
22. *Goodman SL. The path to VICTORy - a beginner's guide to success using commercial research antibodies. J Cell Sci. 2018;131(10).*
23. *Bradbury A, Pluckthun A. Reproducibility: Standardize antibodies used in research. Nature. 2015;518(7537):27-9.*
24. *Johnson M. Recombinant Antibodies [Internet]. Labome; [updated 2019 Jul 23; cited 2019 Aug 23]. Available from: https://www.labome.com/method/Recombinant-Antibodies.html*
25. *EuroMAbNet: European Monoclonal Antibodies Network [Internet]. [updated 2019 Aug 23; cited 2019 Aug 23]. Available from: https://www.euromabnet.com/*



Dr. Paul Janssen

Ponosni smo na preteklost. Ustvarjamo boljšo **prihodnost**.

Nadaljujemo z znanstvenim delom dr. Paul Janssen-a, ustanovitelja farmacevtskega podjetja Janssen in enega najbolj inovativnih znanstvenikov na področju farmacije.

CP-114198/JAC-SLO-025-071019

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: janssen_info@its.jnj.com

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson&Johnson

POMLADANSKI JEGLIČ (*PRIMULA VERIS* L.) Z VIDIKA ANTROPOZOFSKE MEDICINE

PRIMULA VERIS IN THE ANTHROPOSOPHIC MEDICINE

AVTOR / AUTHOR:
Klavdija Stare, mag. farm.[1]
prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.[2]
Vesna Forštnerič Lesjak, mag. farm.[3]

[1] *Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Soča, Linhartova 51, Ljubljana*
[2] *Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*
[3] *Naravoslovno-izobraževalno društvo Sapientia, Sekcija za antropozofsko medicino Slovenije, Hvaletinci 2, 2255 Vitomarci*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: klavdija.stare@ir-rs.si

POVZETEK

Dr. Rudolf Steiner (1861-1925) je utemeljitelj antropozofske medicine, ki človeka obravnava in zdravi celostno kot telo, življenje, dušo in duha. Zdravljenje temelji na razumevanju povezav med človeškim bitjem in naravo, ki ga obdaja in iz katere pridobivamo zdravila. Izbira zdravilne rastline, minerala ali drugih surovin temelji na pozornem opazovanju lastnosti in iskanju podobnih enostranskih procesov v človeku, saj antropozofska medicina človeka obravnava po principu Paracelzija "mikrokozmos v makrokozmosu", da nosi v sebi vse procese mineralov in kovin, rastlin, živali in zvezd. Antropozofska zdravila so zasnovana na podlagi svojstvenega razumevanja povezav med človekom in surovino ter temu ustreznim farmacevtskim procesom, ki surovino spremeni v zdravilo. Pomladanski jeglič s svojo zgradbo, nahajališčem, specifičnim procesom rasti skozi letni tok, z »gestami«, ki jih kaže tekom razvoja rasti ter substancami, ki jih tvori, ustreza tako imenovanim »zračno-tekočinskim procesom« v človeku, zato se v antropozofskih zdravilih uporablja za preventivo in zdravljenje srca in mišičja, kjer je ta »zračno-tekočinski proces« moten. Uporabljamo le cvetove jegliča, ki jih, tem procesom v telesu ustrezno, na specifičen antropozofski način, farmacevtsko predelajo.

KLJUČNE BESEDE:

antropozofska medicina, pomladanski jeglič, potenciranje, ritmični sistem, tridelnost narave, vegetabilizirane kovine

ABSTRACT

Anthroposophic medicine was established by Dr. Rudolf Steiner (1861-1925). The essence of the anthroposophic medicine is the holistic approach towards a human being as a whole, a physical body, live body, soul and spirit. Healing is based on the understanding of the relationship between a human being and the rest of nature, of where human takes his medicines. The choice of the healing plant, mineral or other material is based on a careful observation of characteristics and on searching the processes that are similar to those in human, as Anthroposophic medicine regards human in Paracelsus manner, that is »microcosmos in macrocosmos. This means that the processes found in the minerals, metals, plants, animals

1 UVOD

Beseda antropozofija je zloženka grškega izvora. Prvi del zloženke *anthropos* pomeni človek, *sophia* pa modrost ali znanje. Slovar slovenskega knjižnega jezika pravi, da je »antropozofija filozofski nauk, po katerem je človek sam sposoben priti do spoznanja nevidnega sveta«. Njen ute-

and stars are also present in the human being. Anthroposophic medicines are formulated based on understanding the relationships between the human and the material. Using an appropriate pharmaceutical process, the material is converted to medicine. *Primula veris* meets air-liquid processes in the human through its structure, the region of growth, specifical growth process through the year and 'gestures' made through its growth and with substances which it produces. It is used in anthroposophical medicines for the prevention and healing of heart and muscle diseases where so called »air-liquid processes« is disturbed. In such preparations, only flowers of *Primula veris* are used, which are pharmaceutically processed in a specific anthroposophical manner.

KEY WORDS:
anthroposophic medicine, *Primula veris*, rhytmic sistem, potentization, three-part nature, vegetabilised metals

meljitelj je dr. Rudolf Steiner, rojen 27. februarja 1861 v Donjem Kraljevcu na današnjem Hrvaškem, avtor 40 knjig, številnih člankov in skoraj 6000 zapisanih predavanj. Iz njegovega dela izhajajo številne smeri človekovega delovanja: waldorfska pedagogika, biološko-dinamično kmetijstvo, antropozofska medicina in antropozofska farmacija, tridelna socialno-družbena ureditev, antropozofska krščanska skupnost in razne vrste umetnostnih smeri (evritmija, oblikovanje govora, arhitektura). Danes je na tisoče šol, zdravniških ordinacij, kmetij in drugih organizacij, ki temeljijo na njegovih principih (1, 2).

Antropozofska medicina je integrativna, celostna in individualno naravnana medicina. Osnova je »šolska medicina« z nadgrajenim razumevanjem nadčutnih členov človeškega fenomena, kjer si prizadeva ohraniti znanstveno objektivnost. Po Steinerju lahko le s celovitim načinom obravnave človeka, narave in vesolja razumemo njegove globlje aspekte. Temelji na raziskovalnem, duhovno-znanstvenem konceptu razumevanja bolezni in zdravljenja. Človek tako ni samo fizično telo, skupek kemijskih snovi in fizikalnih procesov, ampak telo, prežeto z življenjem, dušo in duhom. Človekov duhovni aspekt se razodeva primarno skozi zaznavanje, mišljenje in predstave (budna zavest), katerih podlaga je živčni sistem s čutili, duševni aspekt preko občutij (sanjava zavest), katerim osnova je krvožilni sistem s srcem in pljuči, fizično (živo) telo pa se izraža s procesi volje in hotenja preko procesov presnove, kamor primarno spadajo prebavila, spolni organi in okončine (nezavedna, speča zavest). K takšnemu razumevanju sta usmerjeni diagnostika in terapija. Antropozofija tako človeka obravnava kot telesno, duševno in duhovno bitje (3), pri čemer je duh povezan z živčnim sistemom in čutili, mišljenjem in budnostjo, duša s srcem in pljuči, z občutenjem in sanjanjem in telo s prebavo, spolnimi organi in okončinami, hotenjem in spanjem. Steiner je tri funkcionalne dele človeškega organizma (tridelnost človeka) povezal s tremi poglavitnimi psihološkimi izrazi in stopnjami zavedanja. Odrasli ljudje smo namreč budni in zavestni v mišljenju (duh), smo v sanjah podobnem, polzavednem stanju, kadar čustvujemo (duša) in smo »uspavani« v spodnjem, presnovnem sistemu (telo). Zavedamo se svojih misli, kadar pa smo polni čustev in občutij, se to odraža v našem dihanju in bitju srca, česar ne obvladujemo s polno zavestjo. Na to, kar se dogaja znotraj našega presnovnega sistema, ne moremo vplivati, in če smo zdravi, tega ne moremo ne občutiti ne ozavestiti. Če Steinerjevo teorijo povežemo z vsakdanjimi izkušnjami, jo lažje razumemo (1, 4, 5).

Zdravljenje z zdravili v antropozofski medicini izhaja iz holističnega znanja o človeku in naravi, ki prepoznava, da so po antropozofskem razumevanju človeško in ostala kraljestva sorodna v določenih značilnostih skozi skupno evolucijo, zato antropozofska medicina in antropozofska farmacija specifično pristopata k obravnavi bolezni in različnih naravnih substanc (1). Po Rudolfu Steinerju naj bi razvili sposobnosti, ki nam omogočajo videti povezave med človeškim bitjem in naravo, ki nas obdaja in iz katere pridobivamo zdravila (3).

2 TRIDELNOST NARAVE

Vse v naravi je povezano, tako je tudi v človeškem organizmu, a na zapleten način. Pomembno je razumeti povezave (in nasprotja) (6). Antropozofija obravnava človeški in rastlinski organizem kot tridelno organizacijo. Pri rastlini so to koreninski sistem, ki v funkcionalnem smislu ustreza živčno-čutilnemu sistemu človeka (zgornji hladni pol), nasproten pol temu je sistem cveta in plodu, ki mu pri človeku ustreza presnovni sistem s prebavili, reproduktivnimi organi in okončinami (spodnji topli pol) in zeleni listni element v sredini, ki kot vmesno področje uravnoveša nasprotna pola, kar pri človeku ustreza krvožilnemu obtoku s srcem in pljuči (ritmični sistem) (7). Rastlina se s korenino spusti globoko v zemljo, s cvetom oz. z reproduktivnimi organi pa zraste navzgor proti nebu. Človek je, glede na kozmos, njeno nasprotje. Z glavo se »ukoreninja« navzgor in s svojimi

reproduktivnimi organi stremi navzdol proti tlem (8). Rastlino na ta način obravnava kot narobe obrnjenega človeka, pri čemer moramo upoštevati, da ne gre za ločene enote. Steiner je namreč govoril o funkcijskih sistemih in ne o telesnih delih. Sistemi, ki so sicer najbolj izraženi v teh treh področjih, so razširjeni po celotnem telesu (9).

Listni sistem pri rastlini (okoli stebla »ritmično« razporejen sistem listov in njim pripadajoča kolenca) ustreza »ritmičnemu« sistemu človeka (7), to so dihanje, krvni obtok in vse, kar se izraža v obliki ritmičnih procesov v organizmu (6). Osrednji ritmični sistem sestavlja hrbtenica z ritmično oblikovanimi rebri v prsnem košu, ki dajejo strukturno oporo za srce in pljuča (7). Ritmični sistem uravnava vplive preostalih dveh nasprotujočih si sistemov. Leži med zgornjim polom (glava, živčno-čutilni sistem), kjer vlada mir, in spodnjim polom (presnovno-gibalni sistem), kjer je veliko gibanja, in tako preprečuje, da bi močno gibanje iz spodnjega dela vplivalo na zgornji del. Na delovanje respiratornega sistema, ki je del ritmičnega sistema, »od zgoraj« vpliva živčno-čutilni sistem, kar se izraža v ritmu dihanja. Na delovanje sistema obtočil pa »od spodaj« vpliva presnovni sistem, kar se kaže z ritmom cirkulacije krvi (6). Ritem je tako na eni strani odvisen od vsega, kar se dogaja v zgornjem delu človeka (glava), in na drugi strani od dogajanja v presnovnem sistemu (10). Ritmičnost obeh organizmov poteka v zračno-tekočinskih procesih, vendar v obratnem smislu. Pri rastlini potekata v listnem elementu dihanje in asimilacija. Dihanje rastlin se kaže tako, da listi iz atmosfere privzamejo CO_2 in vodo, ter skozi procesa »kondenzacije in metamorfoze« ogljikovih hidratov privzeti ogljik iz CO_2 pretvorijo do organsko vezanega ogljika (C), ki je gradbeni element rastline, v zunanjost pa oddajo kisik. Pri človeku je proces obrnjen, gre za dihanje in deasimilacijo. Vgradnji ogljika v rastoč skelet pri rastlini nasprotujeta pri človeku nenehna razgradnja in preoblikovanje izgrajene telesnosti z oksidativnimi procesi (s kisikom). Človek iz atmosfere privzema kisik, ga pošlje v kri in pri tem izloči CO_2. Listno barvilo je v svoji zgradbi iz štirih pirolovih obročev podobno krvnemu barvilu, le da je pri rastlini v središču obročev magnezij, pri človeku pa železo. Nasprotna korelacija med njima se kaže tudi v fluorescenci barvila, saj zelen list fluorescira krvavo rdeče, rdeča kri pa v določenih eksperimentalnih razmerah rastlinsko zeleno. Vse to kaže, da mora imeti ta korelacija v ozadju enotnost, ki ti dve organizaciji združuje v eno in je osnova, da antropozofska zdravila iz listne organizacije vplivajo na prsne organe, dihalni sistem, obtočila in vse ostale ritmične procese v telesu (7, 8).

Cvet rastline in kasneje plod po antropozofski interpretaciji ustrezata metaboličnemu sistemu človeka (7), h kateremu

Slika 1: Tridelnost človeka (1).
Figure 1: The three-part human being (1).

pripada še »sistem okončin«, saj so procesi, ki nastanejo pri gibanju okončin neposredno notranje povezani z metabolizmom (6). Če karikiramo, cvet prebavlja tisto, kar tvorijo in mu dovajajo vegetativni deli; sam namreč nima sposobnosti tvorbe organskih snovi kakor zeleni listi. Cvet privzete snovi preoblikuje, kar v antropozofiji primerjajo s človekovim prebavnim sistemom. Neredko pride pri cvetu celo do ustvarjanja toplote, posebnosti, ki spominja na toplokrvnost človeka, ki nastaja kot produkt človekovih presnovnih procesov (10). Sicer pa je toplota kot zunanji dejavnik zelo pomembna za nastanek in zorenje plodov pri rastlini (7). Tudi spolni organi v cvetu in tvorba plodu pri rastlini na preprost način sovpadajo s spodnjim polom človeškega telesa, kjer preko spolnih organov nastane novo življenje (1, 8).

Po antropozofskem razumevanju se podobno kot pri rastlini in človeku tudi drugod v naravi razkriva tridelnost, ki nam dodatno pomaga razumeti delovanje določene rastline na človeka. Tudi letni časi Zemlje delujejo kot tridelnost: zima

prinaša zaključek zemeljskega življenja in prevlado kozmičnih sil, ki v človeku ustrezajo procesom otrditve in hladu v živčno-čutilnem polu. Poletje se kaže v polni zemeljski odprtosti kozmosu in temu ustreznim toplotnim procesom v spodnjem polu človeka. Pomlad in jesen pa sta ritmični vmesni stanji, ki ustrezata ritmičnim procesom v človeku. Zemlja nosi letne čase tudi sočasno – je vedno zimska na obeh polih in poletna v tropih, ritmično pa živi v zmernih pasovih. Tako je tudi človek bitje kozmičnega in zemeljskega sveta (slika 1). V glavi najdemo več kozmično-zimskega s tendencami strjevanja in otrditve, poletno-tropsko območje imamo v prebavnem sistemu, pomlad in jesen pa sta izražena v osrednjem ritmičnem sistemu, pri čemer živi v vdihu pomlad, v izdihu pa se zaključi jesen. Zato je pomembno, v katerem letnem času uspeva določen rastlinski organ, ki ga specifično uporabimo pri določenem bolezenskem stanju človeka. Zato je pomembno tudi nahajališče rastline: kraj, ki sovpada in izraža določeno rastlinsko bitje (7, 9).

3 POMLADANSKI JEGLIČ

Pomladanski jeglič, *Primula veris* L. (sin. *Primula officinalis*), je zelnata trajnica, ki spada v družino jegličevk (Primulaceae). Če jo na klasičen botanični način opišemo po zunanjem videzu, so listi jajčaste oblike, z valovitim, rahlo nazobčanim robom, združeni v pritlični rozeti. Stebla so visoka do 20 cm, na koncu imajo 5 do 10 cvetov z zlatorumenimi venčnimi in zelenimi čašnimi listi (12). Domuje v višjih, hladnejših področjih zmernega pasu, njegov cvet pa velja za znanilca pomladi. Po antropozofskem razumevanju je jeglič predstavnik spomladanskega pretakanja zračno-tekočinskih elementov, ki se kot otrdeli zimski procesi raztapljajo v prvih toplih sončnih žarkih. Skozi antropozofski pogled jeglič s svojim videzom izraža iskanje ravnotežja med svetlobno lahkostjo in prizemljeno težo. Ima močno koreniko, ki se trajno povezuje z zemljo, in ritmično grajeno krožno listno rozeto, ki ostane pritlična in prizemljuje celotno rastlino. Temu nasprotno pa se iz sredine rozete požene cvetni poganjek visoko svetlobnim silam naproti in se tako osvobodi zemeljskih sil (13). Je ena izmed prvih cvetnic, ki prinaša svetlobne, sončne sile v pozimski čas. Cvetovi so razporejeni tako, da nakazujejo ritem v krogu, kar korelira s krvožiljem oz. ritmičnim sistemom človeka. So svetlo rumeni kot sonce, istočasno pa z nagnjeno venčno cevjo gledajo deloma navzdol, zemlji naproti. Posamezni cvetovi se pri odpiranju rahlo obračajo proti soncu in ga tako spremljajo na njegovi poti čez nebo (14). Vsebuje saponine, površinsko aktivne snovi, ki v tekočini povzročijo penjenje, kar v antropozofiji interpretiramo, da vodni element vase »vdihne« zračnega in ga zapre v obliki milnega mehurčka oz. pene (13). Tako se na površini tekočine spremeni površinska napetost, kar ima za posledico sposobnost »utekočinjanja« goste sluzi, zato imajo saponini sekretolitične zdravilne učinke, zaradi dražilnega učinka na sluznice pa tudi sekretomotorično delovanje (15). Zaradi teh učinkov jeglič v fitoterapiji uporabljamo pri kašlju, vnetjih zgornjih dihalnih poti in kroničnem bronhitisu (12). Kot drogo uporabljamo koreninо (Primuale radix) in cvet jegliča (Primulae flos). Vsebuje tudi flavonoide, ki, tako kot tudi saponini, delujejo diuretično, zato lahko jegličev čaj uporabljamo tudi za odvajanje vode. Fitoterapevtski preparati jegliča so dekokt, sirup, tablete in alkoholni izvlečki (12, 16). Jegliču pa so včasih pripisovali čudežno moč; cvetove namočene v vino so uporabljali za krepitev srca (12).

Na podlagi antropozofskega razumevanja snovi kot ene izmed »gest« rastline torej ni naključje, da površinsko aktivne snovi (saponini), kjer nastane intenzivna povezava med zračnim in tekočinskim elementom, delujejo tudi na procese v človeškem organizmu, kjer se ta elementa prežemata. Predvsem se to odvija v ritmičnem sistemu človeka, torej dihalih in obtočilih, za kar imajo izvlečki jegliča tudi potrjene zdravilne učinke. Prežemanje teh dveh elementov pa se dogaja tudi drugod v telesu, na primer v mišicah, kjer izvlečke jegliča antropozofska medicina prav tako uporablja (14, 17).

V antropozofskih zdravilih uporabljamo le cvetove jegliča. Sledni imajo manjšo vsebnost saponinov kot korenine (12). Toda v antropozofiji zdravilna uporaba ne temelji izključno na koncentraciji določene zdravilne snovi, temveč nakazuje zdravilno delovanje določene rastline njen specifični proces rasti v letnem toku na izbranem nahajališču in vse »geste ter kretnje« rastline (tj. povzetek vseh gibanj in vtisov, ki jih rastlina razodene v svojem razvoju, ko jo opazujemo) (1, 7, 18). Indikacije zdravil, za katere jeglič uporabljamo v antropozofski medicini, se zato deloma razlikujejo od indikacij v sodobni fitoterapiji.

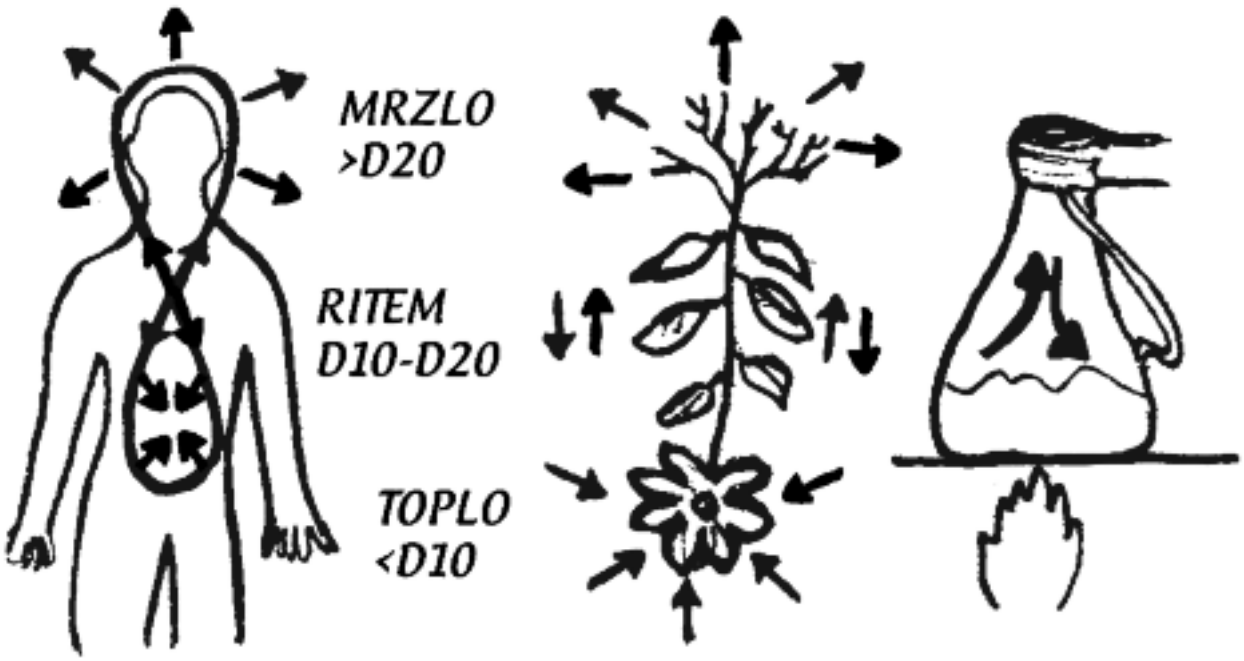
Cvetovi, kot opisano, delujejo po splošnem antropozofskem razumevanju pri človeku na spodnji topli pol, torej prebavni sistem z okončinami. Vsak organski sistem pa je tudi sam zase specifično »tridelen«: ima svoj presnovni del, del, kjer potekajo žile, in del, ki je oživčen. Tako se, s poleti cvetočimi cvetovi rastlin, cilja predvsem na presnovni del določenega organa, s spomladanskimi cvetovi na

osrednji, ritmični del, z zimskimi pa na živčno-čutilni del določenega organa (7). Zdravila iz cvetov jegliča po antropozofski interpretaciji vplivajo na presnovni del tako, da so pomoč hranilnim in življenjskim procesom gradnje substanc, gibanja, tvorbe toplote. Preko jegliča kot spomladanske cvetnice so usmerjena na področje »pomladne regije« v telesu, torej osrednje ritmične organizacije s srcem in pljuči, da uravnovesijo temu polarne procese strjevanja, hladu, mirovanja in razgradnje substanc, ki izhajajo iz zgornjega, živčno-čutilnega pola človeka. Pljuča in srce so tako bolje prekrvavljeni in oskrbovani s hranili ter kisikom (19). Tako uporabljamo jeglič v antropozofskih zdravilih za uravnavanje ritmične aktivnosti srca, v podporo srčni sistemski regulativni aktivnosti in kot pomoč pri izmenjavi plinov in cirkulacije krvi v srcu, pljučih, kot tudi v mišicah, npr. pri motnjah metabolizma v mišicah, spastičnosti in raznih vrstah mišične šibkosti (6, 9, 22). Rastline, kot je tudi jeglič, ki tekom svojega specifičnega razvoja oblikujejo organe, ki kot »gesto« prikazujejo boj med lahkotno, s svetlobo prežeto zračnostjo (svetloba, zrak, kisik – cvet jegliča) in temno težo (kri – listna rozeta jegliča), so z vidika antropozofske medicine pogosto zdravilne za srce (19).

4 ANTROPOZOFSKA ZDRAVILA IN POMLADANSKI JEGLIČ

Antropozofska zdravila so v uporabi že več kot 90 let, kljub temu pa regulativa antropozofskih zdravil (še) ni natančno dorečena (20, 21). Zakon o zdravilih določa, da zdravila, ki spadajo v skupino homeopatskih zdravil in tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora, lahko registriramo po poenostavljenem postopku. Toda le redka antropozofska zdravila lahko registriramo na ta način. Večina jih zaradi razlik v sestavi in proizvodnem procesu ne ustreza zahtevam za homeopatska zdravila in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, zato je proces registracije zahtevnejši in posledično je na voljo manj zdravil (22). V Sloveniji registriranih antropozofskih zdravil še nimamo.

»Ne želimo zdraviti s snovmi, temveč preko procesa. Proces, ki ga izvedemo na podlagi opazovanja narave in človeka, se na nek način v preparatu shrani in se nato v človeškem organizmu sprosti kot zdravilni proces.« je citat R. Steinerja (23).



Slika 2: Korelacije človek-rastlina-farmacevtski proces (1).
Figure 2: Corelation betwen human – plant – pharmaceutical process (1).

V antropozofski farmaciji je zelo pomemben farmacevtski proces izdelave zdravila, saj ta usmerja, na kateri sistem v človeškem organizmu bo zdravilo delovalo (slika 2). Farmacevtski proces je potrebno proučiti za vsako rastlino oz. zdravilo posebej, da se preko njega okrepi želena lastnost vhodne surovine. Različni farmacevtski procesi ustrezajo, glede na lastnosti, trem funkcionalnim sistemom organizma, npr. hladni izvleček, kot je macerat, deluje na živčno-čutilni sistem človeka, dekokt na presnovno-gibalni sistem in digestiv (proces digestacije je razložen kasneje) na ritmični sistem (24). Po antropozofskem razumevanju tudi način aplikacije zdravila in različne farmacevtske oblike zdravil usmerjajo delovanje zdravila na tri sisteme. Peroralne farmacevtske oblike delujejo neposredno na presnovno-gibalni sistem, saj gre zdravilo, preden pride v krvni obtok, najprej skozi prebavila. Dermalne oblike delujejo neposredno na živčno-čutilni sistem, saj je koža naš največji čutilni organ, parenteralne oblike in oblike za inhaliranje pa delujejo neposredno na ritmični sistem, saj zdravilo apliciramo neposredno v kri oz. preko pljuč. Zanimivo je, da je parenteralna uporaba rastlinskih izvlečkov v antropozofski medicini precej pogosta, medtem ko je v drugih smereh medicine (alternativne, komplementarne, integrativne in šolske medicine) ta način najmanj pogost (6, 9). Nekatera antropozofska zdravila predpisujejo na recept, druga so dostopna tudi brez recepta, v najboljšem primeru jih določi antropozofski zdravnik na podlagi celostnega in individualnega posveta s pacientom. Ločena zdravila, večino od teh je Rudolf Steiner poimenoval Doroni, so namenjena širši populaciji in so primerna za značilne bolezni ali nagnjenosti k značilnim boleznim sodobnega časa. Gre za posebne zdravilne kompozicije rastlin, živali, kovin in mineralov, ki so »skomponirane« po principu polarnosti in v zdravilu ustvarijo povezano celoto ter okrepijo življenjske sile na predelih, na katere delujejo (23). Pomladanski jeglič je sestavni del zdravil Cardiodoron®, Plantago – Primula cum Hyoscyamo® in Primula Auro culta® (preglednica I).

4.1 CARDIODORON®

Je zdravilo, narejeno iz digestiva cvetov navadne kozjice (*Onopordum acanthium*, flos) in digestiva cvetov pomladanskega jegliča (*Primula veris*, flos), ki jima je ločeno primešan enoodstotni hladni etanolni izvleček zeli črnega zobnika (*Hyoscyamus niger*, herba) (24).

Glavna indikacija so funkcionalne motnje ritma srca. Po antropozofskem razumevanju spodbuja ritmično aktivnost in služi za koordinacijo različnih ritmov v organizmu. Podpira sposobnost srca, da vse te spreminjajoče se vplive iz zgornjega in spodnjega pola človeka prilagaja različnim obremenitvam in naporom in tako poišče fiziološko sredino med patološkimi ekstremi (14). Da bi razumeli izbiro sestavin preparata, moramo poznati specifične funkcije srca v človeškem organizmu, saj so te v preparatu nagovorjene

Preglednica 1 *Antropozofska zdravila, v katerih je pomladanski jeglič (25).*
Table 1: *Primula veris in anthroposophical medicines (25).*

IME ZDRAVILA	FARM. OBLIKA	INDIKACIJE, UČINKI
Cardiodoron®	tablete, peroralna raztopina, raztopina za injiciranje	harmonizira in stabilizira ritem srca pri motnjah srčnega ritma, okrepi notranjo regulacijo in koordinacijo vegetativnih ritmov, uravnava motnje spanca, diskardije, ortostatsko motnjo in funkcionalne motnje srca in krvožilnega obtoka ob ali po infekcijah
Plantago-Primula cum Hyoscyamo®	raztopina za injiciranje	rigor pri Parkinsonovi bolezni, reaktivna mišična spastičnost pri paravertebralnih bolečinah, mišična spastičnost pri para-hemi in tetraparezah, mišični krči in fascikulacije pri amiotrofni lateralni sklerozi, mišična napetost zaradi psihogenih vzrokov (stres, konflikti), boleča napetost paravertebralne muskulature na območju cervikalne in ledvene hrbtenice, živčno-mišična obolenja s progresivno mišično šibkostjo, mišične poškodbe po travmah, operacijah, miotonična distrofija Curschmann-Steinert
Primula Auro culta®	peroralna raztopina D2 in D3, raztopina za injiciranje D3	depresija v kombinaciji z motnjami sinusnega ritmaakutne supraventrikuarne motnje srčnega ritma

preko treh rastlinskih vrst in njihovih slik oz. »gest«, ki jih kažejo v naravi, skozi proces rasti (24).
Z vidika antropozofije je srce osrednji organ v našem telesu, ki uravnava polarne vplive iz spodnjega pola človeka, od koder prihaja v srce »bolj topla« kri, polna hranil, iz teme notranjosti telesa in iz zgornjega, »hladnega pola« človeka, od koder prihaja »hladna kri«, prepojena z vplivi, ki jih posredujejo čutila iz okolja, odprta navzven v svetlobo. Povsem nasprotne si tendence se tako preko krvi združijo in harmonizirajo v srcu (9, 14). Polarnost in ritem, ki sta lastnosti srca, izraža tudi jeglič. Njegov cvet raste med temo in svetlobo, ko zima odhaja in zasvetijo prvi sončni žarki, med strjevalnimi procesi zime in raztapljajočimi se procesi pomadi. Iz zimske teme pokuka zlatorumen cvet jegliča kot spomladansko sonce, kot zlato (19). Svojo ritmičnost izkazuje z rastjo v ritmičnem delu leta, vmesnim med zimo in poletjem, kakor tudi v svoji ritmični in polarni zgradbi, kar kaže v okrogli in pritlehni listni rozeti ter krožno oblikovanem, visoko pecljatem cvetišču. Krožne oblike in postavitve rastlinskih organov spadajo h krvožilnemu krogotoku človeka (14).

4.1.1 DIGESTACIJA

Pri digestaciji poteka fermentacija, pri kateri rastlinskemu delu dodamo destilirano vodo in mlečnokislinske bakterije v točno določenem razmerju. Sledi segrevanje pri 37 °C, ki je tudi približna telesna temperatura našega osrednjega sistema. Pri tem ne pride le do ekstrahiranja topnih substanc v topilo, ampak se te tudi pretvarjajo v procesu fermentacije. Po antropozofskem razumevanju se pri tej temperaturi vzpostavi ravnotežno stanje med tendencami raztapljanja in hlapenja substanc in tako pripravljeno zdravilo kaže poseben odnos do osrednjih, ritmičnih in uravnalnih organizacij v človeku (24).

4.2 PLANTAGO PRIMULA CUM HYOSCYAMO®

Zdravilo je sestavljeno iz digestiva listov ozkolistnega trpotca (*Plantago lanceolata*, folium) in digestiva cvetov pomladanskega jegliča (*Primula veris*, flos), ki jima je ločeno primešan enoodstotni hladni etanolni izvleček zeli črnega zobnika (*Hyoscyamus niger*, herba). Namenjeno je šibkosti mišičja vseh vrst (17, 24). Spodbuja presnovo in gradnjo substanc pri boleznih mišic z motnjo metabolizma in povečano mišično napetostjo (spastičnostjo) ter pri konstitucijski oslabelosti mišic (25). Izbiro trpotca in jegliča v zdravilu razloži njuna življenjska rast, proces, ki ga lahko primerjamo z mišicami pri človeku. Trpotec in jeglič v sebi izražata polarnost, kot je po antropozofskem razumevanju v obliki krčenja in raztezanja mišic prisotna tudi pri vsakem človeškem gibu, npr. pri koraku, kjer se morajo težke noge osvoboditi sil težnosti in se s kontrakcijo dvigniti od tal, nato pa se z ekspanzijo in izdihom ponovno na pravilen način »prizemljiti«. Kadar je eden od obeh procesov moten, pride do okvar in nepravilnosti v mišicah gibal. Trpotec tako v preparatu pomaga, da se gibala lažje osvobodijo težnosti, pomaga k lahkotnejšemu koraku, za bolj ritmično sproščanje in napenjanje mišic, kot kaže to v visokem, lahkem cvetnem poganjku, ki se na visokem peclju osvobodi masivne pritlehne listne rozete. Jeglič pa temu dodatno, s procesom tvorbe saponinov, pomaga mišici, da se v njej pravilno odvije izmenjava plinov in tekočin ter je zadostno prekrvavljena in prehranjena s kisikom. Črni zobnik kot izjemno ritmično grajena rastlina s tvorbo alkaloidov mišice sprosti, lajša krče in bolečino, harmonično gibanje pa podpira tudi z vplivom na procese zaznavanja človeka (rastlina s centralnimi in perifernimi farmakološkimi učinki) (17).

4.3 PRIMULA AURO CULTA®

Primula auro culta® je homeopatsko zdravilo, ki spada v posebno skupino antropozofskih zdravil, imenovanih vegetabilizirane kovine. Vsebuje cvetove pomladanskega jegliča, na poseben način obdelane z raztopino zlata. Uporabljamo ga pri depresijah v kombinaciji s sinusno aritmijo in pri akutni supraventrikularni motnji srčnega ritma (25).

4.3.1 VEGETABILIZIRANE KOVINE

Vegetabilizacija kovin je poseben antropozofski način potenciranja kovin, ki poteka v določeni rastlinski vrsti v naravi, ki ima specifičen odnos in sorodnost do prav določene kovine. Je proces preoblikovanja sil kovine preko rastline in njenega razvojnega cikla, pri čemer rastlina kovino preoblikuje v zdravilo. Ko rastlino predelamo s preparatom kovine, dosežemo, da ima zdravilna rastlina v sebi okrepljene lastnosti te kovine (23). Vegetabilizirana kovina nastane v triletnem postopku (pri dvoletnih rastlinah traja šest let), kar pomeni, da pridelamo tri generacije (razvojne cikle) rastline. Razvojni cikel pomeni eno rastno dobo enoletnih rastlin (dve leti za dvoletnice). V prvem razvojnem ciklu rastlino posejemo in jo nato tekom rasti zalivamo s posebej izdelanim preparatom raztopine izbrane kovine (26). Preparat v idealnem primeru naredijo

iz čiste kovine. Vsaka kovina ima glede na svoje lastnosti posebej razvit postopek za pripravo preparata kovinske raztopine (23). Rastline kovinsko raztopino skozi celoten prvi cikel vsrkavajo vase in jih nato, največkrat v času cvetenja, požanjemo in nato kompostiramo. V naslednjem letu pridobljeni kompost zmešamo s tlemi, v katero znova posejemo semena iste rastlinske vrste. Tudi te rastline v času cvetenja požanjemo in nato kompostiramo (2. razvojni cikel). Pridobljeni kompost uporabimo kot v prejšnjem ciklu. Iz požetih svežih rastlin tretjega cikla izdelamo rastlinske izvlečke s hladno ekstrakcijo in jih predelamo v končna zdravila (pogosto s homeopatskim potenciranjem nizkih potenc D2, D3) (26, 27).

Posamezne kovine imajo specifičen odnos tudi do posameznih organov in njihovih funkcij. Te povezave so deloma opisali že Paracelzij in drugi alkimisti ter predstavljajo osnovo za terapijo s kovinami v številnih tradicionalnih medicinah.

Pomladanski jeglič in zlato sta si po antropozofski interpretaciji sorodna v tem, da oba v sebi združujeta številna nasprotja. Oba imata povezavo s svetlobo, s soncem in sta osrednja elementa – zlato med kovinami, jeglič pa med znanilci pomladi. Zlato je osrednja med kovinami in tako nagovarja osrednji organ v telesu – srce in osrednje nebesno telo v osončju – Sonce. Zlato v sebi združuje številne nasprotujoče si lastnosti: je žlahtna, rumeno svetleča se kovina, hkrati težka z veliko specifično gostoto (skoraj dvojno v primerjavi s svincem), po drugi strani pa izredno prožna, pusti se kovati v 100-nanometrske tanke lističe; iz 1 g zlata lahko izdelajo 2 km dolgo nit. Tudi v človeškem srcu se združijo nasprotne tendence iz celotnega organizma, ki jih mora srce regulirati in znati znotraj sebe med seboj uravnovesiti. Srce tako v sebi združuje ekstreme, kot so teža – lahkost, zgoraj – spodaj, center – periferija, telesna koncentriranost – duševna odprtost. Pomaga, da se materialni in duhovni aspekt človeka med seboj na pravilen način povezujeta in integrirata (14, 23).

Zlato tako pripelje nasprotja v zdrava razmerja med seboj nasprotujočih se tendenc, zato je primerno za bolezni srčno-žilnega sistema in tudi za duševne bolezni z izgubljeno sredino, kot je na primer depresija (23).

4.3.2 HOMEOPATSKO POTENCIRANJE SUBSTANC

Proces potenciranja je samo eden izmed farmacevtskih procesov, ki jih uporabljamo pri izdelavi antropozofskih zdravil. Antropozofska farmacija ga razume predvsem kot ritmični proces, sestavljen iz redčenja in dinamičnega stresanja substance. Razumemo ga lahko kot »razkosanje« materije v mnogo delcev, iz katerih se sprosti »duh« materije in ta potem ostane, dejanska materija pa v procesu redčitve izgine (25). V antropozofski medicini uporabljamo zgolj desetiške potence (potence D). D1 pomeni razredčitev v razmerju 1 : 10, D2 1 : 100, itd. Vsaka nova potenca je tako nova »izhodna substanca«. Katero potenco izbrati, je Rudolf Steiner razložil tako: »Tisto, kar v večjih odmerkih povzroči slabost v spodnjem delu človeka, je v majhnih odmerkih zdravilo za zgornji del človeka in obratno« (28). Nižje potence (D1 do D10), kjer prevladuje še snovno delovanje same substance, v antropozofski medicini uporabljamo za organe presnovno–gibalnega sistema, kjer je tudi človek najbolj »snoven« in ciljajo predvsem na fizične simptome in znake bolezni. Srednje potence (D11 do D20) ciljajo na osrednji, ritmični sistem človeka, visoke potence (D20 do D30) pa na živčno-čutilni sistem in predvsem psihično pogojene bolezenske simptome (23) (slika 2). »Kar je višje od teh potenc, nima smisla, saj človeško bitje nima razvitih višjih členov od teh, na katere bi višje potence od teh lahko delovale,« je povedal R. Steiner (29). Dodaten aspekt, ki ga upošteva antropozofska medicina pri izbiri potenc je, da v akutnih fazah bolezni uporabimo nižje potence, v kroničnih fazah pa višje (27).

5 SKLEP

Rudolf Steiner je zapisal: »Antropozofija je spoznanje, ki ga doseže višji Jaz v človeku«. Iz te definicije izhaja, da antropozofija ni dogma in ni znanost v običajnem smislu, temveč taka, za katere nastanek je potrebno uporabiti sile spoznanja, ki ležijo globlje v človeku (2). Antropozofska medicina se od uradne medicine razlikuje po tem, da poleg klasičnih znanstvenih raziskav uporablja še svojstven način opazovanja in interpretacije procesov v naravi in človeku. K zdravljenju pristopa z uporabo spoznanj povezav med človekom in naravo. Človeka obravnava in zdravi celostno, kot telo, dušo in duha, po principu tročlenosti, in temu primerno izbira zdravila, izdelana iz surovin naravnega izvora. Na primeru pomladanskega jegliča smo predstavili, kako po antropozofskih principih potekajo razvoj, izdelava in uporaba antropozofskih zdravil. Antropozofija k zdravljenju vključuje še druge vrste terapij, npr. terapijo z umetnostjo, zdravilno evritmijo, ritmično masažo, antropozofsko psihoterapijo itd.

6 LITERATURA

1. *Forštnerič V. Metodika antropozofskega raziskovanja na primeru rodu Cyclamen. Diplomska naloga. Ljubljana, 2012.*
2. *Založba Ajda Vrzdenec. Kaj je antropozofija. Available from https://www.zalozba-ajda-vrzdenec.si/ewExternalFiles/KjA/files/basic-html/page1.html.*
3. *Girke M. Innere Medizin. 2. Auflage. Berlin: Salumed-Verlag GmbH; 2012.*
4. *Steiner R. The Study of Man: General Education Course (GA 293). Rudolf Steiner Archive & e.Lib.*
5. *Maendl A. Rudolf Steiner Medicine, an Introductory Reader. Rudolf Steiner Press; 2003.*
6. *Steiner R. Physiologisch-Therapeutisches auf Grundlage der Geisteswissenschaft. Zur Therapie und Hygiene (GA 314). Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 1989.*
7. *Pelikan W. Heilpflanzenkunde 1. Geotheanum/ Dornach: Philosophisch-Anthroposophischer Verlag; 1975.*
8. *Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin (GA 312). 4. Auflage. RUDOLF STEINER ONLINE ARCHIV, 2010. http://anthroposophie.byu.edu.*
9. *Steiner. R. Spiritual Science and the Art of Healing (GA 319). Rudolf Steiner Archive & e.Lib.*
10. *Steiner R. Geisteswissenschaftliche Gesichtspunkte zur Therapie (GA 313). Dornach: Rudolf Steiner Verlag; 2001.*
11. *Grohmann G. Die Pflanze. Ein Weg zum Verständnis ihres Wesens 1. Goetheanum, Novalis, Švica, 1948.*
12. *Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. 2. izdaja. Ljubljana. 2013. p. 128-130.*
13. *Pelikan W. Heilpflanzenkunde 2. Geotheanum / Dornach: Philosophisch-Anthroposophischer Verlag; 2005. p. 210-215.*
14. *Forštnerič Lesjak V. Doroni za ritmični sistem človeka [DVD]. Hvaletinci: Naravoslovno-izobraževalno društvo Sapientia; 2016.*
15. *Pahlow M. Velika knjiga o zdravilnih rastlinah. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1987. p. 27.*
16. *Pisk N. Samozdravljenje: priročnik za bolnike. Ljubljana: SFD; 2011. p. 55-74.*
17. *Forštnerič Lesjak V. Doroni za metabolični sistem človeka [DVD]. Hvaletinci: Naravoslovno-izobraževalno društvo Sapientia; 2016.*
18. *Druitt. R. Observing nature's secret: Practical Exercises for Perceiving Soul and Spirit. Rudolf Steiner Press; 2018.*
19. *Pelikan W. Heilpflanzenkunde 3. Geotheanum/ Dornach; Philosophisch-Anthroposophischer Verlag; 1984.*
20. *IVAA International Federation of Anthroposophic Medical associations [Internet]. Antimicrobial resistance. Bruxelles, Belgium. Available from: https://www.ivaa.info/antimicrobial-resistance/*
21. *IVAA [Internet]. The System of Anthroposophic Medicine. International Federation of Anthroposophic Medical Associations, (IVAA). 2014.*
22. *Michaux G. Should Anthroposophic Medicinal Products Be Regulated in Europe? European Journal of Health Law. 2017; 24(1): 46-66.*
23. *Meyer U, Alsted Pedersen P. Anthropozophische Pharmazie. Berlin: Salumed-Verlag GmbH; 2016.*
24. *Schramm H. Heilmittel der anthroposophischen Medizin: Grundlagen – Arzneimittelporträts – Anwendung. München, 2009. p. 110-115, 364-365, 374-378.*
25. *Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland (Hrsg). Vademecum Anthroposophische Arzneimittel. Ed 3. Berlin: Der Merkurstab; 2013. p. 106-107, 253-254, 260.*
26. *Pedersen PA, Straub M, Walle EM. Vegetabilisierte Metalle - Anbau der Pflanzen und Herstellung der Tinkturen. Der Merkurstab 2013; 66 (1): p. 18-23.*
27. *Forštnerič Lesjak V. Doroni za živčni sistem človeka [DVD]. Hvaletinci: Naravoslovno-izobraževalno društvo Sapientia, 2017.*
28. *AnthroMed Library. Witsenburg B. When To Give Which Potencies. [Cited 2019 Jan 4]. Available from: http://d2737757.tw412.trakkwarewebhosting.com/Article.aspx?artpk=65. Tudi v Journal of Anthroposophical Medicine, volume 01, Nr. 1, Summer 1981. Volume 01, Nr. 2, Winter 1981.*
29. *AnthroMed Library. Rudolf Steiner on Potentization and High Potencies. Original title: Rudolf Steiner ueber Potenzierung und Hochpotenzen. Der Merkurstah 1994; 47: 507-8. English by A. R. Meuss, FIL, MTA.etc. [Cited 2019 Jan 4]. Available from: http://d2737757.tw412.trakkwarewebhosting.com/Article.aspx?artpk=151.*

DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

PROF. DR. STANISLAV GOBEC V EVROPSKI AKADEMIJI ZNANOSTI IN UMETNOSTI

Prof. dr. Stanislav Gobec je prvi farmacevt iz Slovenije, ki je postal član Evropske akademije znanosti in umetnosti. Listino o imenovanju so mu izročili na inavguracijski slovesnosti 2. marca 2019 v Salzburgu.

Prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm., je zaposlen na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, kjer je nosilec več predmetov za področje farmacevtske kemije na programih Enovit magistrski študij farmacije, Laboratorijska biomedicina, Industrijska farmacija in na doktorskem programu Biomedicina. Raziskovalno se ukvarja z računalniško podprtim načrtovanjem zdravilnih učinkovin, sintezo in vrednotenjem encimskih inhibitorjev in ligandov receptorjev, spojin z delovanjem na centralni živčni sistem, inhibitorjev biosinteze bakterijske celične stene, protitumornimi učinkovinami in translacijsko medicino. Je avtor in soavtor več kot 200 publikacij, štirih podeljenih mednarodnih patentov, sedmih podeljenih slovenskih patentov in treh mednarodnih patentnih prijav ter ima več kot 2700 čistih citatov.

Evropska akademija znanosti in umetnosti (EASA) je bila ustanovljena leta 1990 v Salzburgu in vključuje preko 2000 članov, ki so vrhunski raziskovalci ali umetniki, med njimi je tudi 32 Nobelovih nagrajencev. EASA je evropsko nevladno združenje, ki se zavzema za spodbujanje znanstvenega in družbenega napredka. Njen namen je spodbujanje kritičnega razmišljanja, kulturnega dialoga ter interdisciplinarnega in mednacionalnega sodelovanja. EASA močno podpira skupni evropski znanstveni prostor in opozarja na etične vidike znanstvenega dela. Člani EASA so vodilni znanstveniki in umetniki, ki so predani inovativnim raziskavam, interdisciplinarnemu in nadnacionalnemu sodelovanju, pa tudi izmenjavi in razširjanju znanja. Člane akademije izvolijo na predlog obstoječih članov zaradi izjemnih dosežkov na področju znanosti, umetnosti in upravljanja.

Našemu članu, kolegu prof. dr. Stanislavu Gobcu čestitamo ob sprejemu v Evropsko akademijo znanosti in umetnosti ter mu želimo še veliko dosežkov na akademskem področju.

NOČ RAZISKOVALCEV NA FAKULTETI ZA FARMACIJO

Vizija Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani je prispevati k sooblikovanju prihodnosti z ustvarjanjem in širjenjem znanstvenih spoznanj ter tako delovati v dobrobit slovenskih državljanov. Tako smo na Fakulteti za farmacijo z veseljem in veliko mero strokovnosti letos že tretje leto zapored na zadnji petek v mesecu septembru 2019 organizirali Noč raziskovalcev. Gre za vseevropski projekt »Evropska noč raziskovalcev«, sofinanciran s strani Evropske komisije, s projektom »Humanistika, to si ti!« pa je sodelovala tudi Univerza v Ljubljani. Pripravili smo eksperimentalne delavnice, namenjene predvsem otrokom, pa tudi širši javnosti, preko katerih je več kot 150 udeležencev podrobneje spoznalo znanstveno delo raziskovalk in raziskovalcev s strokovnih področij farmacije, kozmetologije in laboratorijske biomedicine. Glavni namen delavnic je bil približati raziskovalno delo predvsem najmlajšim, ki se šele spoznavajo s celotnim spektrom poklicev, ter vzbuditi zanimanje za znanost in poklic raziskovalca. Tako so udeleženci spoznali, kako nastane zdravilo, in se sami preizkusili v izdelavi različnih farmacevtskih oblik, kot so tablete, mikrokapsule in kreme. Poleg tega smo jim prikazali sodoben postopek 3D tiskanja in s tem pogled v prihodnost farmacije. Obiskovalci so spoznali pomen molekule življenja DNK in le-to tudi sami izolirali iz sadja. Podučili smo jih o sladkorni bolezni, o vzrokih, simptomih, načinih nadzorovanja in zdravljenja. V sklopu dogodka smo izvedli številne kemijske eksperimente (srebrovo zrcalo, svetleča lava in slončkova zobna pasta), ki smo jih podkrepili z znanstveno razlago odvijajočih se kemijskih reakcij. Širši javnosti smo predstavili trenutne izzive pri zdravljenju z zdravili in načine zagotavljanja varne in učinkovite uporabe zdravil ter razvoj novih storitev v lekarniški dejavnosti in nove kognitivne storitve kot odgovor na predstavljene izzive. Na delavnici smo obiskovalce seznanili s pravilno uporabo različnih oblik inhalatorjev in pršilnikov, ki so jih nato lahko preizkusili tudi sami. Na ogledu v lekarni Mirje so obiskovalci podrobneje spoznali delo lekarniškega farmacevta, prostore lekarne in njihovo namembnost. Preko vseh delavnic se je pokazala predvsem velika interdisciplinarnost znanj, ki jih pokriva Fakulteta za farmacijo, ter da naše poslanstvo res gradi na ljudeh ter njihovi dobrobiti.

V okviru Evropske noči raziskovalcev so sodelavci Fakultete za farmacijo obiskali tudi Gimnazijo Celje Center in Gimnazijo Franca Miklošiča Ljutomer, kjer so dijakom predstavili študijske programe, ki jih na fakulteti izvajamo, raziskovalno delo ter poslanstvo in vizijo Fakultete. V okviru obiska so kolegi predstavili praktični potek izdelave kreme, le-to pa so udeleženci pripravili tudi sami.

Obenem so dejavnosti potekale tudi na Tržnici znanja v centru Ljubljane, kjer je imela svoj predstavitveni prostor tudi Fakulteta za farmacijo. Mimoidočim smo predstavljali vse študijske programe in podrobneje predstavili organizacijo in delo na sami fakulteti.

Vsi sodelujoči ocenjujemo, da so tovrstni dogodki izjemnega pomena za farmacevtsko stroko in predstavljajo priložnost seznanitve širše javnosti z raziskovalnim in pedagoškim delom Fakultete. V sklopu naslednjega razpisa za Evropsko noč raziskovalcev že intenzivno pripravljamo še razširjen program, na katerega vas vabimo s svojimi najmlajšimi že v prihodnjem letu.

Janja Mirtič, Maja Bjelošević,
Mercedes Vitek, Janez Mravljak
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

JESENSKE AKTIVNOSTI SEKCIJE FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA

Ko se poletje prevesi v jesen, imamo farmacevti javnih lekarn dva pomembna dogodka, eden od njiju odmeva tudi v medijih. Tako smo letos magistri farmacije v sodelovanju s farmacevtskimi tehniki v javnih lekarnah obeležili že 15. Dan slovenskih lekarn. Aktivnosti so se odvijale tako v prostorih lekarn kot izven njih, saj so najbolj zagreti magistri farmacije znanje letošnje teme »zdravila in jetra« prenašali tudi zainteresiranim skupinam izven lekarn kot so razna društva in šole. V četrtek, 26. septembra, ko godujeta zavetnika farmacevtov in zdravnikov svetnika Kozma in Damijan, smo obiskovalcem lekarn delili izobraževalne knjižice z naslovom Zdravila in jetra ter svetovali na temo jeter. Vsebina knjižice je zajemala tako zgradbo in funkcijo jeter kot tudi bolezni jeter, vpliv alkohola in hrane na jetra, ter zdravila in prehranska dopolnila, ki vplivajo na jetra.

Z glavno urednico letošnje knjižice Mašo Koritnik Zadravec, mag. farm., spec., sva nastopili tudi na novinarski konferenci, ki je bila s strani novinarjev dobro obiskana in zato tema jetra v medijih tudi širše predstavljena. Poudarili smo zlasti vidik pomena ohranjanja zdravih jeter z uživanjem zdrave prehrane in drugimi ukrepi za ohranjanje zdravja.

Na isto temo smo 1. oktobra v Ljubljani organizirali simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu, ki je bil s strani udeležencev zelo dobro obiskan in tudi odlično ocenjen. Moderatorki, ki sta sodelovali tudi pri organizaciji simpozija, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos in dr. Marjetka Korpar sta pridobili številne odlične predavatelje tako medicinske kot farmacevtske stroke, ki so nam bolezni jeter, zdravljenje in vpliv zdravil na jetra ter obratno, predstavili iz različnih zornih kotov in nam podali številne informacije, ki jih bomo lahko zelo koristno uporabili pri svojem vsakdanjem delu. Poskrbeli sta tudi za strokovne članke, ki so bili objavljeni v četrti številki letošnjega Farmacevtskega vestnika.

Udeleženci simpozija so bili z izborom teme zelo zadovoljni, saj doslej ni nobeno izobraževanje zajelo problematike jeter tako celostno.

Tako je Sekcija farmacevtov javnih lekarn zaključila z letošnjimi aktivnostmi, pripravljamo pa se že na letni občni zbor, ki bo v petek, 24. januarja 2020 zvečer na Rogli, dan pred športnimi igrami SFD. Lepo vabljeni vsi člani Sekcije!

mag. Miroslava Abazović mag. farm., spec.,
predsednica Sekcije farmacevtov javnih lekarn

mag. Miroslava Abazović mag. farm., spec.

Maša Koritnik Zadravec

SEKCIJA ZA FARMACEVTSKO KEMIJO SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA – ORGANIZACIJA IN VODENJE SIMPOZIJA EFMC-ISMC 2018

Od 2. do 6. septembra 2018 je na Gospodarskem razstavišču v Ljubljani potekal simpozij EFMC-ISMC 2018 International Symposium on Medicinal Chemistry. Gre za največji svetovni kongres s področja farmacevtske kemije, ki se ga je udeležilo približno 900 udeležencev, vodilnih znanstvenikov inovativne svetovne farmacevtske industrije ter priznanih znanstvenikov s področja farmacevtske kemije in pridruženih ved o življenju. Simpozij so organizirali člani Sekcije za farmacevtsko kemijo Slovenskega farmacevtskega društva: prof. dr. Marko Anderluh (predsedujoči organizacijskemu odboru), izr. prof. dr. Janez Ilaš, izr. prof. dr. Žiga Jakopin in prof. dr. Danijel Kikelj, med člani lokalnega organizacijskega odbora pa so poleg naštetih sodelovali še prof. dr. Gregor Anderluh, dr. Simona Jevševar, dr. Gregor Kosec, dr. Gašper Marc, prof. dr. Lucija Peterlin Mašič in prof. dr. Jurij Svete.

Vsebinsko je simpozij ponudil vrhunce moderne farmacevtske kemije s poudarkom na novih tehnologijah, kot je uporaba umetne inteligence pri načrtovanju zdravilnih učinkovin, in s predstavitvami najnovejših majhnih molekul, ki bodo krojile terapijo prihodnosti (ang. »first-time disclosures«). Med slovenskimi znanstveniki so izstopali: prof. dr. Tatjana Avšič-Županc, ki je v plenarnem predavanju predstavila dosežke njene raziskovalne skupine na področju raziskav virusa zike, prof. dr. Stanislav Gobec z vodenjem sekcije »Inflammatory and Autoimmune Diseases« in z osrednjim predavanjem z naslovom »Nonpeptidic Selective Inhibitors of Immunoproteasome« ter prof. dr. Jurij Svete s predavanjem »New Chemical Libraries in Exploration of Chemical Space«.

Vsebinsko in organizacijsko izjemen kongres je odmeval na najvišji ravni.

14. novembra 2019 pa je na Ljubljanskem gradu potekal osrednji dogodek Slovenskega ambasadorskega programa v letošnjem letu, kjer so bili podeljeni častni nazivi prvim Kongresnim ambasadorkam in ambasadorjem za leto 2019. Častno pokroviteljstvo dogodka je prevzel Predsednik Republike Slovenije, gospod Borut Pahor. Ugleden naziv je tako prejelo 25 Kongresnih ambasadork in ambasadorjev Slovenije, med njimi tudi prof. dr. Marko Anderluh v imenu vseh omenjenih organizatorjev simpozija EFMC-ISMC 2018.

VTISI Z 8. KONFERENCE FARMACEVTSKIH ZNANOSTI BALATON-BALTIK-BLED-BOSPOR

Osma mednarodna konferenca farmacevtskih znanosti Balaton-Baltic-Bled-Bospor (8. BBBB) z naslovom »***Innovations and challenges in drug research and development***« je potekala v dneh med 14. in 16. oktobrom 2019 v kraju Cesme, Izmir v Turčiji, v organizaciji turškega farmacevtskega društva (Turkish Pharmaceutical Technology Scientists' Association (TÜFTAD)), pod pokroviteljstvom Evropske federacije za farmacevtske znanosti (EUFEPS) in ob sodelovanju društev iz držav ustanoviteljic. Serijo konferenc BBBB je začelo Madžarsko društvo za farmacevtske znanosti leta 2005 (Balaton), organizacijo konference sta leta 2007 prevzela Estonsko društvo za farmacevtske znanosti in Finsko farmacevtsko društvo (Baltik), štafeta pa se je nadaljevala s Turškim združenjem znanstvenikov za farmacevtsko tehnologijo leta 2009 (Bospor) in leta 2011 s Slovenskim farmacevtskim društvom (Bled). Organizacija in lokacije se tako menjajo vsako drugo leto. Namen serije BBBB konferenc je povezati znanstvenike z vseh področij farmacevtskih znanosti, ponuditi možnosti za izmenjavo znanstvenih idej in oblikovanje mrež med univerzo, industrijo in regulatornimi organi ter vzpostaviti komunikacijo in sodelovanje na regionalni ravni in širše. Izmenjava organizatorjev BBBB omogoča povezovanje strokovnjakov od severa do juga Srednje Evrope. Izjemnost in posebnost BBBB konferenc je zagotoviti možnost »učiteljem na začetku kariere«, da lahko ustno predstavijo svoje raziskovalne dosežke mednarodni javnosti, kar je na drugih konferencah bistveno težje dosegljivo.

Osma BBBB konferenca je bila predvsem usmerjena v inovacije in izzive na področju raziskovanja in razvoja zdravil. Konferenca je obsegala 4 plenarna predavanja, 25 vabljenih daljših predavanj mladih učiteljev in 40 krajših predavanj podoktorskih raziskovalcev in doktorandov ter 94 plakatov, razporejenih v 12 sekcij oziroma tematskih sklopov. Udeležilo se je konference več kot 200 udeležencev iz različnih evropskih držav ter Bližnjega in Daljnega vzhoda. Tematsko je bil poudarek predvsem na področjih, kot so: inovativni dostavni sistemi za zdravljenje raka, sinteza zdravilnih učinkovin, tiskanje 3D, elektrostatsko sukanje, nanodelci in nanovlakna kot dostavni sistemi, biotehnologija in podobna biološka zdravila, lipidni dostavni sistemi, orodisperzibilni dostavni sistemi ter novosti na področju modelov *in vitro* (organ-on-a-chip). Največ pozornosti je bilo na konferenci namenjene izdelavi in vrednotenju, pa tudi QbD in PAT nanodostavnih sistemov. Žarišče le-teh je bil predvsem na njihovi uporabi pri zdravljenju raka, dostavi protimikrobnih učinkovin in dostavi učinkovin v cerebrospinalni prostor.

Najpomembnejši predavatelj je bil *Prof. Emeritus* s Hacettepe University iz Ankare, Emin Kansu, ki je kot zaslužni predsednik združenja farmacevtskih raziskovalcev in zdravnikov (ILARUD) predaval o Nobelovih nagrajencih za medicino v letu 2018, z naslovom »Discovery of Check-Point Inhibitors«. S Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani sta bila vabljena predavatelja izr. prof. dr. Rok Dreu, ki je izvrstno predstavil delo z naslovom »Kinetically frozen emulsion systems for oral delivery of drugs with low solubility and permeability«, in prof. dr. Aleš Obreza, čigar predavanje je nosilo zanimiv naslov »Design and synthesis of aminopiperidinyl inhibitors of proteasome and immunoproteasome«. Velik delež konference so zajemala krajša predavanja podoktorskih raziskovalcev in doktorskih študentov, med katerimi je bila tudi doc. dr. Špela Zupančič s temo »*Can Probiotics Survive Electrospinning Process*?«. S petimi plakati s strani predstavnikov Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani smo prav tako predstavili naše raziskovalno delo, in sicer polimorfne spremembe učinkovine med elektrostatskim razprševanjem, komplekse polielektrolitov z ionogenimi površinsko aktivnimi snovmi za povečanje topnosti učinkovin, polisaharidna nanovlakna in analiza odzivne površine, vpliv premreženja na nabrekanje in erozijo alginatnih kroglic ter povečevanje topnosti učinkovin z mikroemulgirajočimi dostavnimi sistemi.

Razen tega, da smo na konferenci izčrpno predstavili svoje raziskovalne dosežke, smo sodelovali že v organizacijskih pripravah za konferenco in na njej. Izr. prof. dr. Rok Dreu je so-vodil sekcijo predavanj na temo »Lipid-based dosage forms«, prof. dr. Julijana Kristl pa sekcijo predavanj z naslovom »Opportunities and Challenges in Nano Drug Delivery Systems«. Prof. dr. Mirjana Gašperlin je bila predsednica mednarodne komisije za izbor najboljšega posterja in je nagrado tudi podelila.

V okviru konference smo se Mirjana Gašperlin, Rok Dreu, Aleš Obreza in Julijana Kristl udeležili sestanka ustanovnih članic BBBB (Madžarska, Turčija, Estonija-Finska in Slovenija), kjer smo razpravljali o organizaciji naslednjih BBBB konferenc. Interes za organizacijo BBBB konference je izrazilo več predstavnikov farmacevtskih društev »dosedanjih nečlanov BBBB skupine« iz Grčije, Romunije (Bukarešta),

Srbije (Beograd) in Nemčije (Bonn), vendar smo v Sloveniji zainteresirani, da bi bila 9. BBBB konferenca leta 2021 pri nas. V tej luči smo se sestali tudi s predsednikom EUFEPS-, prof. dr. Dietrom Steinhilberjem in generalno sekretarko Dr. Sandro Wittmann ter razpravljali o možnih modelih aktivnejšega sodelovanja EUFEPS pri izvedbi naslednje konference v Sloveniji.

EUFEPS je organiziral v Cezme tudi letni sestanek. Prisostvovalo je 10 predstavnikov, in sicer iz Nemčije, Turčije, Švedske, Portugalske, Madžarske, Hrvaške, Belgije, Estonije, Slovenije in Romunije, od skupaj 19 društev. Prof. dr. Julijana Kristl je zastopala Slovensko farmacevtsko društvo. Najpomembnejši sklep sestanka, ki je povezan s spremembo v delovanju EUFEPS v letih 2018–2019 je, da se pisarna na Švedskem zapre in prenese kraj delovanja v Frankfurt. Pred nedavnim izvoljeni predsednik prof. dr. Dieter Steinhilber iz Goethe-Universität Frankfurt sedaj ureja pravne akte ustanavljanja, poslovanja in delovanja v Nemčiji, ureja pisarno in selitev dokumentov ter drugo. Ostala vsebina sestanka je obsegala razpravo o delovanju, aktivnostih in organizaciji konferenc v letu 2020 in naprej (www.eufeps.org; tajništvo: secretariat@eufeps.org; tajnica: sandra.wittmann@eufeps.org)**.** Letna EUFEPS konferenca, kjer naj bi bili prisotni vsi predsedniki društev, bo v Goteburgu na Švedskem med 15. in 17. 6. 2020.

Konferenca je bila pomembna za seznanitve z novostmi in usmeritvami v farmacevtski nano/tehnologiji, biotehnologiji in farmacevtski kemiji. Udeležbo na konferenci 8. BBBB ocenjujemo kot uspešno in koristno za utrjevanje prepoznavnosti Slovenskega farmacevtskega društva, Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani in naših raziskovalnih dosežkov, ki predstavljajo osnovo za zaupanje v slovensko farmacevtsko znanost in tudi organizacijo 9. BBBB konference Sloveniji.

Julijana Kristl
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Udeleženci 8. BBBB konference iz Slovenije: Rok Dreu, Špela Zupančič, Barbara Sterle Zorec, Julijana Kristl, Mirjana Gašperlin in Aleš Obreza (iz leve proti desni).

Dragi bralci Farmacevtskega vestnika, dragi avtorji in recenzenti,

leto se je spet hitro obrnilo in stopilo v čas, ko se je vredno malo ustaviti.
Naj bodo prihajajoči dnevi prijetni in veseli v lepih spominih ter preudarni in zagnani v novih načrtih.
V uredništvu bomo veseli vaših idej in spodbud za nadaljnje delo,
zato vas lepo vabimo tudi k prihodnjim sodelovanjem.
Za letošnje pa – iskrena hvala!

Naj vam ob koncu zaželim vse najlepše v letu, ki prihaja. Srečno!

Izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, glavna urednica Farmacevtskega vestnika

Članke, objavljene v letu 2019, so recenzirali:
Alenka Zvonar Pobirk • Aleš Berlec • Aleš Mrhar • Ana Banović Koščak • Anamarija Zega
Andrej Perdih • Barbara Koder • Barbara Ostanek • Bojan Madjar • Boris Kolar • Borut Božič
Borut Štrukelj • Boštjan Martinc • Darja Gramec Skledar • Darko Černe • Dunja Urbančič
Eva Tavčar Benković • Igor Locatelli • Janez Mravljak • Janja Zupan • Julijana Kristl • Jurij Trontelj
Katja Schoss • Lea Knez • Lucija Peterlin Mašič • Maja Jošt • Maja Petre • Marjetka Korpar • Marko Jukič
Marko Likon • Marko Slana • Mateja Cegnar • Matjaž Hafner • Matjaž Jeras • Matjaž Ravnikar
Mirjam Gosenca Matjaž • Mojca Kerec Kos • Nataša Karas Kuželički • Nejc Horvat • Nika Mardetko
Nina Kočevar Glavač • Nina Pisk • Pavel Skok • Peter Molek • Petra Kocbek • Polonca Drofenik
Polonca Ferk • Rožman Samo • Sara Kenda • Slavko Pečar • Tanja Gmeiner • Tanja Tomšič
Tatjana Lejko Zupanc • Tina Morgan • Tomaž Kocjan • Tomaž Vovk
Uršula Lipovec Čebron • Vita Dolžan • Zvonka Zupanič Slavec • Zvonko Baklan • Žiga Jakopin

RAZPIS ZA PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2020

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja

RAZPIS ZA PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2020.

Predloge za prejem društvenih priznanj vložijo podružnice in sekcije SFD v skladu z določili Pravilnika o podeljevanju društvenih priznanj najkasneje do vključno

31. januarja 2020.

Predlogi morajo biti pripravljeni na obrazcih, ki so del pravilnika in so objavljeni na spletni strani **www.sfd.si**, zavihek »O društvu/Društvena priznanja«. Sestavni del vloge je utemeljitev ter sklep društvenega organa, ki je predlog potrdil. Pri predlogu za Minařikovo odličje je priložena tudi bibliografija. V utemeljitvi predlagatelj navede zasluge kandidata pri delovanju društva, pri razvoju farmacije v dobrobit družbe in okolja, skladno s kriteriji, kot so določeni v pravilniku. Predlagatelj pridobi tudi soglasje kandidata, da se strinja z oddajo vloge. Popolno vlogo predlagatelj pošlje v elektronski obliki na naslov **info@sfd.si**, en podpisan in žigosan izvod pa po navadni pošti na naslov: Slovensko farmacevtsko društvo, Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana.

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

ODBOR ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V HUMANI MEDICINI PODAL POZITIVNO MNENJE ZA PET NOVIH ZDRAVIL

Matjaž Ravnikar

V novembru 2019 je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) izdal pozitivno mnenje za registracijo petih novih zdravil:

Tavlesse (fostamatinib) za zdravljenje primarne imunske trombocitopenije, redke avtoimunske bolezni, pri kateri pride do razpadanja trombocitov ter zaviranja njihovega nastajanja v kostnem mozgu.

Isturisa (osilodrostat) za zdravljenje Cushingovega sindroma, redke bolezni, pri kateri prihaja v telesu do prekomernih ravni kortizola.

Polivy (polatuzumab vedotin) za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*).

Sunosi (solriamfetol) za zdravljenje čezmerne dnevne zaspanosti pri pacientih z narkolepsijo ter pacientih z obstruktivno apnejo v spanju.

Mayzent (siponimod) je prvo zdravilo za peroralno uporabo za zdravljenje sekundarne progresivne multiple skleroze.

Viri:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tavlesse
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/isturisa
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/polivy
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/sunosi
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mayzent, 25. 11. 2019

EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA PREJELA V UPORABO NOVO STAVBO V AMSTERDAMU

Matjaž Ravnikar

V pričakovanju britanskega izstopa iz Evropske unije so se države članice leta 2017 odločile, da preselijo sedeže evropskih agencij iz Velike Britanije. Evropska agencija za zdravila (EMA) je svoj sedež preselila iz Londona v Amsterdam. Poleg Amsterdama se je za sedež Evropske agencije za zdravila potegovalo še 18 drugih mest. Nizozemska vlada je 15. novembra 2019 Agenciji predala v najem novozgrajeno stavbo v središču mesta, vredno 225 milijonov evrov. Okoli 900 zaposlenih bo z delom na novi lokaciji pričelo predvidoma januarja 2020. Selitev iz Velike Britanije na Nizozemsko se je uradno zgodila že marca 2019, vendar je v tem času Evropska agencija za zdravila delovala v Amsterdamu na začasni lokaciji.

Vira:
https://www.ema.europa.eu/en/news/dutch-authorities-hand-over-final-building-ema-amsterdam
http://patentblog.kluweriplaw.com/2019/11/16/final-building-handed-over-to-european-medicines-agency-in-amsterdam/, 25. 11. 2019

PRVO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE HIPOGLIKEMIJE, KI NI V OBLIKI INJEKCIJE

Marjetka Smolej

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je priporočil izdajo dovoljenja za promet za zdravilo Baqsimi (glukagon) – prvo zdravilo, ki ni v obliki injekcije in se uporablja za zdravljenje hude hipoglikemije. Huda hipoglikemija je akuten zaplet diabetesa, pri katerem raven sladkorja v krvi pade na nivo, ko pacient postane zmeden ali nezavesten in potrebuje pomoč druge osebe. V primeru, da se akutne hipoglikemije ne zdravi, lahko pride do resnih zdravstvenih zapletov, kot so: krči, koma in celo smrt.

Glukagon je peptidni hormon, ki deluje na jetra tako, da stimulira glikogenolizo in glukoneogenezo ter zavira sintezo

glikogena. Skupen učinek je zvišanje ravni sladkorja v krvi. Glukagon v injekciji je trenutno edina oblika za zdravljenje akutne hipoglikemije, ki se lahko uporabi izven bolnišnice ali urgentne ambulante.

Baqsimi predstavlja novo farmacevtsko obliko glukagona. Zdravilo je v obliki enoodmernega pripravka, ki je pripravljen za uporabo in se aplicira skozi nos. Pacientu po vnosu zdravila ni potrebno vdihniti ali globoko dihati, pripravek omogoča uporabo celo pri nezavestnem pacientu. Učinkovitost in varnost zdravila Baqsimi je bila preizkušena v dveh študijah na 83 in 70 odraslih z diabetesom in hipoglikemijo, inducirano z inzulinom. Baqsimi je v 30 minutah po doziranju povečal koncentracijo sladkorja v krvi in je pokazal enako učinkovitost in varnost kot injekcija glukagona. Najpogostejši poročani neželeni učinki so bili glavobol, slabost, bruhanje, draženje zgornjih dihal, solzenje, rdeče in srbeče oči. Neželeni učinki so primerljivi s tistimi, ki se pojavijo ob uporabi injekcijske oblike glukagona, pri čemer se pri uporabi zdravila Baqsimi lahko dodatno pojavijo nosni in očesni simptomi, povezani z mestom aplikacije zdravila.

Vir:
https://www.ema.europa.eu/en/news/first-non-injectable-treatment-severe-low-blood-sugar-levels, 05.11.2019

OSEBNE VESTI

PERSONAL NEWS

ZASLUŽNA PROFESORICA DR. JELKA ŠMID KORBAR V TRETJEM ŽIVLJENJSKEM OBDOBJU, DVAJSET LET POTEM

Profesorica dr. Jelka Šmid Korbar je izjemna visokošolska učiteljica za farmacevtsko tehnologijo, dobro poznana ne le v slovenskem in nekdaj jugoslovanskem prostoru, pač pa tudi v evropskem in širše. Njena generacija je začenjala svojo poklicno pot pred 60 leti, torej v prvem letu popolnega študija farmacije v Sloveniji na takratnem Farmacevtskem oddelku Fakultete za naravoslovje in tehnologijo Univerze v Ljubljani. Začela je kot asistentka, kot prva doktorirala s področja farmacije na Univerzi v Ljubljani in nadaljevala kot visokošolska učiteljica vse do leta 1999.

Zaslužna je za uvedbo farmacevtske tehnologije, ki jo je vzpostavila in jo postopno nadgrajevala v skladu z razvojem stroke. Spoštljivo število diplomantov in objavljenih del profesorice Korbarjeve odraža strokovne izzive časa, v katerem so nastajala. Za svoje predano delo je prejela številna priznanja, med drugim: Minařikovo odličje 1983; Nagrado tovarne zdravil Krka za dolgoletno sodelovanje pri raziskovalnem delu in mentorstvo študentom za Krkine nagrade 1983; Plaketo Zveze farmacevtskih društev Jugoslavije 1986 in Svečano listino Fakultete za naravoslovje in tehnologijo Univerze v Ljubljani leta 1990. Po upokojitvi je Univerza v Ljubljani redni profesorici dr. Jelki Šmid Korbar podelila častni naziv zaslužna profesorica »za njene zasluge pri nastanku in razvoju slovenskega farmacevtskega študija in še posebej farmacevtsko tehnološke šole ter za dolgoletno vzorno, uspešno pedagoško in mentorsko delovanje«.

Profesorica Korbar je v stroki še vedno aktivna. Posvetila se je razvoju ter uveljavljanju slovenske farmacevtske terminologije, s katero se je pričela ukvarjati že v zadnjih letih svojega aktivnega dela. Leta 1997 je na povabilo takratne direktorice Urada za zdravila mag. Nade Irgolič in z imenovanjem ministra za zdravje prevzela dolgoletno predsedništvo Komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji – Formulariuma Slovenicuma, ki ga je pred leti upravičeno poimenovala »mala slovenska farmakopeja«. Prvič je izšel leta 1998, nato so vsako leto sledila Dopolnila, lani je izšla že 4. izdaja Formulariuma, tokrat samo v elektronski obliki. Komisija za pripravo Formulariuma Slovenicuma se je spoprijela s prevajanjem strokovno in jezikovno zelo zahtevnih angleških besedil Evropske farmakopeje v slovenski jezik. Tako je izbrana skupina slovenskih farmacevtskih strokovnjakov in termografov Sekcije za terminološke slovarje Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU oblikovala izrazje, ki je predstavljalo osnovo za izdelavo slovenskega Farmacevtskega termi-

nološkega slovarja. Prvič je izšel leta 2011, v letu 2019 je sledila druga, dopolnjena in pregledana izdaja v uredništvu Jelke Šmid Korbar, Marjete Humar in Aleša Obreze. Farmacevtski terminološki slovar je namenjen farmacevtom na vseh področjih njihovega delovanja in ustvarjanja, seveda tudi študentom farmacije in strokovnjakom sorodnih strok.

V letih tesnega, uspešnega in prijetnega sodelovanja s termografi so se ji vgradile v zavest besede profesorice dr. Darje Orešnik, ki jih je ob 60-letnici ustanovitve Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša zapisala: »Vsaka stroka ali znanost ustvarja poimenovalni sistem za svoje področje. V sodobnem globaliziranem svetu je strokovno izrazje pod zelo močnim vplivom zlasti angleškega jezika, zato je za ohranitev identitete slovenskega jezika nujno, da se strokovnemu izrazju namenja posebna in stalna skrb«. Farmacevti, ki se zavedamo pomena slovenskega jezika kot temeljne nacionalne, družbene in osebne vrednote, smo ponosni na slovensko farmacevtsko izrazje, ki prispeva k razvoju farmacije kot znanosti in slovenščine kot jezika, v katerem je mogoče ubesediti tudi zahtevne znanstvene vsebine.

Profesorici dr. Jelki Šmid Korbar smo hvaležni za njenih 20 let ustvarjalnega intelektualnega dela, ki ga je posvetila Formulariumu Slovenicumu in slovenskemu Farmacevtskemu terminološkemu slovarju. Ob njenem življenjskem jubileju naši učiteljici in vzornici iz srca čestitamo in ji želimo še mnogo zadovoljnih let.

Julijana Kristl, Mirjana Gašperlin
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

PRIHAJAJOČI DOGODKI

STROKOVNE PRIREDITVE

10. simpozij Sekcije kliničnih farmacevtov SFD, 20. in 21. marec 2020, Hotel Radin, Radenci
BOLNIK IN ZDRAVILA V PSIHIATRIJI

Simpozij ob 45. skupščini SFD, 14.–16. 5. 2020, Portorož
PREBAVNI TRAKT, DIGITALNE TRANSFORMACIJE V ZDRAVSTVU

Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov SFD, 29. in 30. maj 2020, Hotel Planja, Rogla
SAMOZDRAVLJENJE STAREJŠE POPULACIJE

DRUŽABNE PRIREDITVE

FarmaSki 2020, 25. januar 2020, smučišče na Rogli

FarmaHribi, september 2020

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Klinična farmakologija in farmakoterapija na Visoki medicinski šoli v Padovi leta 1840 /
Clinical pharmacology and pharmacotherapy at the Medical High School in Padua 1840 (Krbavčič A) 3
Polifarmakoterapija pri bolniku s sladkorno boleznijo /
Polypharmacotherapy in a patient with diabetes (Kovačič A) 14
Titracija zdravil pri srčnem popuščanju /
Use of medicines in the treatment of heart failure (Stopar Zeme M) 331

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINALN SCIENTIFIC ARTICLES

Analiza farmacevtske obravnave bolnikov ob odpustu iz Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Republike Slovenije – Soča /
Analysis of pharmaceutical care at the discharge from University rehabilitation institute, Republic of Slovenia – Soča (Petrica D, Žnidaršič T, Kerec Kos M) 337

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Peroralni antidiabetiki – pregled stanja in pogled v prihodnost /
Oral antidiabetic drugs – current overview and future perspectives (Zidar N) 19
Onkraj urejene glikemije: zmanjšanje srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s sladkorno boleznijo /
Beyond glycaemia control: reduction of cardiovascular complications in diabetes mellitus patients (Lunder M, Janić M) 27
Zdravljenje nevropatske bolečine kot zapleta sladkorne bolezni /
Treatment of painful diabetic neuropathy (Šoštarić S) 35
Mehanizmi razvoja bakterijske odpornosti na antibiotike /
Understanding the mechanisms of antibiotic resistance (Zidar N) 43
Rastlinski izvlečki ekstrakcije s superkritičnimi tekočinami in njihova uporaba /
Supercritical fluid plant extracts and their use (Kramberger K, Kočevar Glavač N) 50
Modulacija povezovanja eksonov s protismiselnimi oligonukleotidi kot terapevtska strategija /
Splicing modulation with antisense oligonucleotides as a therapeutic strategy (Bratkovič T) 57
Najpogostejše bolezni ščitnice /
Most frequent thyroid disorders (Gaberščček S) 75
Radiofarmaki v obravnavi bolezni ščitnice /
Radiopharmaceuticals in the management of thyroid disease (Krošelj M) 80
Vloga farmacevta pri zdravljenju bolezni ščitnice /
The role of a pharmacist in the treatment of thyroid diseases (Pisk N) 87
Na kratko o mineralih v Dioskoridovem delu Materia medica /
Briefly on minerals in Dioscorides' Materia medica (Obreza A) 93
Epidemiologija in diagnostika osteoporoze /
Epidemiology and diagnostics of osteoporosis (Kocjan T) 99
Farmakoterapija osteoporoze /
Pharmacotherapy of osteoporosis (Korpar M) 105

Makro- in mikrohranila pri zdravljenju osteoporoze /
Macro- and Micronutrients at Treatment of Osteoporosis (Marc J) 111
Anemija: prepoznavanje bolezni in dejavniki tveganja /
Anaemia: disease evaluation and risk factors (Preložnik Zupan I) 119
Fiziološki pomen železa ter nadomestno zdravljenje ob anemiji zaradi pomanjkanja železa /
Physiological role of iron and treatment of iron deficiency anemia (Koder B) 125
Obravnava anemij v nefrologiji /
Management of anaemia in nephrology (Kenda S) 133
Obravnava anemij in pomanjkanja železa v onkologiji /
Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer (Rožman S) 139
Parodontalna bolezen je najbolj razširjeno kronično vnetje obzobnih tkiv pri ljudeh /
Periodontal disease is the most prevalent chronic inflammation of periodontal tissues in humans (Petelin M) 145
Mikrobiota ustne votline /
Human oral microbiome (Lapanje A) 150
Napredni dostavni sistemi učinkovin za preventivo in zdravljenje parodontalne bolezni /
Advanced drug delivery systems for prevention and treatment of periodontal disease (Kristl J) 162
Vloga farmacevta pri skrbi za ustno zdravje /
The role of a pharmacist in the oral health care (Luštrik M) 172
Kombinacija zaviralcev imunskih kontrolnih točk z radioterapijo, kemoterapijo in tarčnim zdravljenjem /
Combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy
(Bošnjak M, Čemažar M, Serša G) 187
Kemični motilci endokrinega sistema /
Endocrine disrupting chemicals (Gramec Skledar D, Peterlin Mašič L) 196
Izoprostani in nevroprostani kot biološki označevalci oksidativnega stresa /
Isoprostanes and neuroprostanes as biomarkers of oxidative stress (Plesničar T, Mravljak J) 205
Chagasova bolezen in učinkovine za njeno zdravljenje /
Chagas disease and drug substances fot its treatment (Vokič N, Gomišček G, Sollner Dolenc M) 212
Farmakogenomsko vrednotenje tiopurinov /
Pharmacogenomic evaluation of thiopurines (Urbančič D, Šmid A, Mlinarič-Raščan I) 220
Estetrol – naravni selektivni modulator receptorjev za estrogene /
Estetrol – natural selective estrogen receptor modulator (Knific T, Sinreih M, Lanišnik Rižner T) 228
Bolezni jeter in interpretacija jetrnih testov /
Hepatic diseases and liver biochemistry tests interpretation (Durič T) 251
Ciroza jeter /
Liver cirrhosis (Novak K) 257
Virusni hepatitis /
Viral hepatitis (Matičič M) 263
Z zdravili povzročene okvare jeter /
Drug-induced liver injury (Martinc B) 272
Izbira in prilagajanje odmerjanja zdravil pri boleznih jeter /
Drug selection and dosing in patients with liver disease (Drofenik P) 280
Interakcije med zdravili na nivoju presnove v jetrih /
Drug interactions in patients with liver diseases (Knez L) 290
Uporaba zdravilnih rastlin in prehranskih dopolnil pri samozdravljenju bolezni jeter /
The use of medicinal herbs and food supplements in self-treatment of liver diseases (Dolinar P) 296
Hepatotoksičnost zdravilnih rastlin in prehranskih dopolnil /
Hepatotoxicity of medicinal herbs and food supplements (Šetina A, Kreft S) 303
Z dokazi podprta storitev pregled uporabe zdravil v Sloveniji /
Evidence based medicines use review in Slovenia (Nabergoj Makovec U, Kos M) 311

Ocenjevanje tveganja za okolje za humana zdravila /
Environmental risk assessment of medicinal products for human use (Stanojević M, Sollner Dolenc M) 345
Uporaba konoplje pri zdravljenju kožnih bolezni /
Cannabis use for the treatment of skin diseases (Zagožen M, Čerenak A, Kreft S) 355
Peptidi v kozmetiki – smotrnost njihove uporabe /
Peptides in cosmetics – relevance of their use (Bjelošević M, Gašperlin M, Gosenca Matjaž M) 361
Pomen kakovosti protiteles v raziskavah /
Significance of antibody quality in research (Černilec M, Čurin Šerbec V) 371
Pomladanski jeglič (*Primula veris* L.) z vidika antropozofske medicine /
Primula veris in the anthroposophic medicine (Stare K, Kreft S, Forštnerič Lesjak V) 377

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

Klinični primer osteoporoznega zloma po kronični uporabi glukokortikoidov /
Clinical case of osteoporotic fracture following long-term glucocorticoid use (Štrancar Fatur K) 179
Izzivi pri svetovanju bolniku s cirozo jeter v lekarni /
Challenges of medication coumseling to a patient with liver cirrhosis in a pharmacy (Pišek N) 318
Primer bolnika z resnimi zapleti ob napredovali jetrni cirozi /
Clinical case: A patient with severe complications of progressive liver cirrhosis (Dobravc Verbič M) 323

DRUŠTVENE VESTI

Razpis za zasedbo delovnega mesta generalni sekretar/sekretarka Društva 69
3. strokovno srečanje Sekcije za zgodovino farmacije 71
Otvoritev lekarniškega in alkemističnega muzeja v Radovljici 236
Umetnostni zbirki dr. Franca Kozjeka na pot 237
44. skupščina SFD in simpozij 238
Podelitev društvenih priznanj v letu 2019 240
Prof. dr. Stanislav Gobec v Evropski akademiji znanosti in umetnosti 386
Noč raziskovalcev na Fakulteti za farmacijo 387
Jesenske aktivnosti Sekcije farmacevtov javnih lekarn Slovenskega farmacevtskega društva 388
Sekcija za farmacevtsko kemijo Slovenskega farmacevtskega društva –
Organizacija in vodenje simpozija EFMC-ISMC 2018 389
Vtisi z 8. konference farmacevtskih znanosti Balaton-Baltik-Bled-Bospor 390
Zahvala in voščilo 392
Razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2020 392
Novice iz sveta farmacije 393
Osebne vesti, Zaslužna profesorica dr. Jelka Šmid Korbar 395
Indeks avtorjev 397
Letno kazalo 398

INDEX AVTORJEV / INDEX OF AUTHORS

Bjelošević M	361
Bošnjak M	187
Bratkovič T	57
Čemažar M	187
Čerenak A	355
Černilec M	371
Čurin Šerbec V	371
Dobravc Verbič M	323
Dolinar P	296
Drofenik P	280
Durič T	251
Forštnerič Lesjak V	377
Gaberščček S	75
Gašperlin M	361
Gomišček G	212
Gosenca Matjaž M	361
Gramec Skledar D	196
Janić M	27
Kenda S	133
Kerec Kos M	337
Knez L	290
Knific T	228
Kocjan T	99
Kočevar Glavač N	50
Koder B	125
Korpar M	105
Kos M	311
Kovačič A	14
Kramberger K	50
Krbavčič A	3
Kreft S	303, 355, 377
Kristl J	162
Krošelj M	80
Lanišnik Rižner T	228
Lapanje A	150
Lunder M	27
Luštrik M	172
Marc J	111
Martinc B	272
Matičič M	263
Mlinarič-Raščan I	220
Mravljak J	205
Nabergoj Makovec U	311
Novak K	257
Obreza A	93
Petelin M	145
Peterlin Mašič L	196
Petrica D	337
Pisk N	87
Pišek N	318
Plesničar T	205
Preložnik Zupan I	119
Rožman S	139
Serša G	187
Sinreih M	228
Sollner Dolenc M	212, 345
Stanojević M	345
Stare K	377
Stopar Zeme M	331
Šetina A	303
Šmid A	220
Šoštarić S	35
Štrancar Fatur K	179
Urbančič D	220
Vokič N	212
Zagožen M	355
Zidar N	19, 43
Žnidaršič T	337

CELOSTEN PRISTOP ABBVIE

Za AbbVie ni pomembno le kaj delamo, temveč tudi, kako. Zavedamo se, da soočanje z zdravstvenimi izzivi zahteva celovit in hkrati odgovoren pristop.

Zato ne razvijamo le inovativnih zdravil, ampak želimo prispevati k izboljšanju zdravstvene oskrbe bolnikov in krepiti lokalne skupnosti, kjer smo prisotni. Le skupaj lahko izboljšujemo dostopnost zdravljenja in hkrati povečujemo njegovo uspešnost.

abbvie

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o., Dolenjska cesta 242c, Ljubljana, Slovenija, www.abbvie.si
SI.ABV.170178(1)b, Datum priprave informacije: september 2017

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